



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

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

(11)



1-0026086

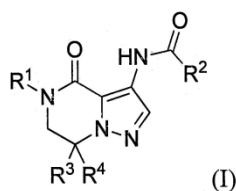
(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P
25/00

(13) B

- (21) 1-2017-00681 (22) 30/07/2015
(86) PCT/EP2015/067572 30/07/2015 (87) WO 2016/016395 04/02/2016
(30) 14179600.3 01/08/2014 EP; 14196083.1 03/12/2014 EP
(45) 26/10/2020 391 (43) 26/06/2017 351A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) ALONSO-DE DIEGO, Sergio-Alvar (ES); VAN GOOL, Michiel, Luc, Maria (BE);
MARTÍN-MARTÍN, María, Luz (ES); CONDE-CEIDE, Susana (ES); ANDRÉS-
GIL, José, Ignacio (ES); DELGADO-GONZÁLEZ, Óscar (ES); TRESADERN,
Gary, John (GB); TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino (ES).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 6,7-DIHYDROPYRAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-4(5H)-ON, DƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY, VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on làm chất
điều biến dị lập thể âm (Negative Allosteric Modulator - NAM) của thụ thể hướng chuyển
hóa glutamat kiểu phụ 2 ("mGluR2"). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất
này, quy trình điều chế hợp chất và quy trình bào chế dược phẩm. Hợp chất và dược phẩm
theo sáng chế được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn trong đó có sự tham
gia của mGluR2 kiểu phụ của các thụ thể hướng chuyển hóa.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on dùng làm chất điều biến dị lập thể âm (Negative Allosteric Modulator - NAM) của thụ thể glutamat hướng chuyên hóa kiểu phụ 2 (“mGluR2”). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này, quy trình điều chế hợp chất này và quy trình bào chế dược phẩm. Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn trong đó có sự tham gia của kiểu phụ mGluR2 của thụ thể hướng chuyên hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

Các mGluR được chia tiếp thành ba phân nhóm dựa trên các tính chất dược lý và cấu trúc của chúng: nhóm I (mGluR1 và mGluR5), nhóm II (mGluR2 và mGluR3) và nhóm III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 và mGluR8). Các phối tử của nhóm II, cả điều biến không biến cấu (orthosteric) và biến cấu (allosteric), đều được xem là có thể sử dụng hiệu quả trong việc điều trị các rối loạn thần kinh khác nhau, bao gồm chứng rối loạn tâm thần, các rối loạn tâm trạng, bệnh Alzheimer và các suy giảm nhận thức và trí nhớ. Điều này phù hợp với sự định vị chủ yếu của chúng trong các vùng não bộ như vỏ não, hồi hải mã và thể vân (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326:483-504, 2006). Các chất đối kháng và chất điều biến dị lập thể âm cụ thể được

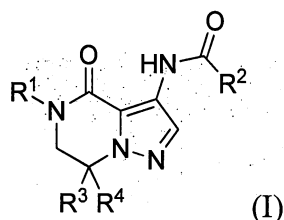
báo cáo là có tiềm năng trong việc điều trị các rối loạn tâm trạng và rối loạn chức năng nhận thức hoặc trí nhớ. Điều này được dựa trên các phát hiện đối với chất đối kháng thụ thể nhóm II và chất điều biến dị lập thể âm được thử nghiệm ở động vật trong phòng thí nghiệm được đưa qua các điều kiện thử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

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

được xem là đại diện cho cơ chế trị liệu tiềm năng đối với các rối loạn thần kinh, bao gồm chứng trầm cảm và rối loạn chức năng nhận thức hoặc trí nhớ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, $-CN$, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyloxy, polyhalo- C_{1-4} alkyloxy, SF_5 , C_{1-4} alkylthio, monohalo- C_{1-4} alkylthio và polyhalo- C_{1-4} alkylthio;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; C_{3-7} xycloalkyl; Het¹; Aryl; Het²; và C_{1-4} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{3-7} xycloalkyl, Aryl, Het¹ và Het²; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-CN$, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ alkyl], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ alkyl] và $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl;

Het¹ được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thom 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-CN$,

-O-C₁₋₄alkyl, -OH, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄alkyl, -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)C₁₋₄alkyl], -S(O)₂NR'R'', -S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄alkyl] và -SO₂-C₁₋₄alkyl;

hoặc (b) heteroxyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl và 1*H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-OH, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -CN, -O-C₁₋₄alkyl, -OH, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄alkyl, -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)C₁₋₄alkyl], -S(O)₂NR'R'', -S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄alkyl] và -SO₂-C₁₋₄alkyl;

mỗi trong số R' và R'' được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₄alkyl và -C₂₋₄alkyl-OH; và

R³ được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl và -C₁₋₄alkyl-OH;

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

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

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

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) kết hợp với dược chất bổ sung để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh về hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn tâm trạng; chứng mê sảng, chứng mất trí, chứng quên và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán lần đầu ở trẻ sơ sinh, trẻ em hoặc thanh thiếu niên; các rối loạn liên quan đến

chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn dạng cơ thể; và rối loạn ngủ nhiều.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế được phẩm theo sáng chế, đặc trưng ở chỗ chất mang được dụng được trộn kỹ với lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn về hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn tâm trạng; chứng mê sảng, chứng mất trí, chứng quên và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán lần đầu ở trẻ sơ sinh, trẻ em hoặc thanh thiếu niên; các rối loạn liên quan đến chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn dạng cơ thể; và rối loạn ngủ nhiều, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc lượng có hiệu quả điều trị của được phẩm theo sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và được chất bổ sung, đóng vai trò làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuân tự trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh về hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn tâm trạng; chứng mê sảng, chứng mất trí, chứng quên và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán lần đầu ở trẻ sơ sinh, trẻ em hoặc thanh thiếu niên; các rối loạn liên quan đến chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn dạng cơ thể; và rối loạn ngủ nhiều.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on liên kết không thuận nghịch với thụ thể mGluR2.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện sự ảnh hưởng của hợp chất số 8 (mg/kg p.o., 4 giờ trước thử nghiệm) đến thời gian thăm dò đường đi mới so với đường đi đã quen trong mê cung V của chuột khi không có hoặc có mặt PCP (0 (= chất dẫn thuốc) hoặc 0,75 mg/kg dưới da, 0,5 giờ trước thử nghiệm). Số liệu được báo cáo dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SEM, n = 12 con/nhóm; ANOVA với LSD-post hoc, p so với đường đi đã quen: *** p<0,001, *<0,05. Trên Fig. 1, veh nghĩa là chất dẫn thuốc và CPD nghĩa là hợp chất số 8.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, trong đó:

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-OH$, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$, monohalo- $C_{1-4}alkyloxy$, polyhalo- $C_{1-4}alkyloxy$, SF_5 , $C_{1-4}alkylthio$, monohalo- $C_{1-4}alkylthio$ và polyhalo- $C_{1-4}alkylthio$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$; $C_{3-7}xycloalkyl$; Het^1 ; Aryl; Het^2 ; và $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{3-7}xycloalkyl$, Aryl, Het^1 và Het^2 ; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-OH$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-OH$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}alkyl$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$, $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$ và $-SO_2-C_{1-4}alkyl$;

Het^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl;

Het^2 là phần tử thế heterocyclyl thơm 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-OH$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-OH$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}alkyl$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$, $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$ và $-SO_2-C_{1-4}alkyl$;

hoặc (b) heterocyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, *1H*-pyrazolyl và *1H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-OH$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-OH$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}alkyl$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$, $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$ và $-SO_2-C_{1-4}alkyl$;

mỗi R' và R'' được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄alkyl; và

R³ được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl và -C₁₋₄alkyl-OH;

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

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

R¹ là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-OH, -CN, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, -O-C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyloxy, polyhalo-C₁₋₄alkyloxy, SF₅, C₁₋₄alkylthio, monohalo-C₁₋₄alkylthio và polyhalo-C₁₋₄alkylthio;

R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; Het¹; Aryl; Het²; và C₁₋₄alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₃₋₇xycloalkyl, Aryl, Het¹ và Het²; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, -OH, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -SO₂-NR'R'' và -SO₂-C₁₋₄alkyl;

Het¹ được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thơm 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -CN, -OH, -O-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -C(O)NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄alkyl và -NR'R'';

hoặc (b) heterocyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl và 1*H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, -CN, -OH, -O-C₁₋₄alkyl, -C(O)NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄alkyl và -NR'R'';

mỗi R' và R'' được chọn độc lập từ hydro và C₁₋₄alkyl; và

R³ được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl và -C₁₋₄alkyl-OH;

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

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

R¹ là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-OH, -CN, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, -O-C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyloxy, polyhalo-C₁₋₄alkyloxy, SF₅, C₁₋₄alkylthio, monohalo-C₁₋₄alkylthio và polyhalo-C₁₋₄alkylthio;

R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; Het¹; Aryl; Het²; và C₁₋₄alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₃₋₇xycloalkyl, Aryl, Het¹ và Het²; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, -OH, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl và -SO₂-C₁₋₄alkyl;

Het¹ được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl;

Het² là (a) phần tử thế heteroxyclyl thơm 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, -CN, -OH, -O-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -C(O)NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄alkyl và -NR'R'';

hoặc (b) heteroxyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl và 1*H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, -CN, -OH, -O-C₁₋₄alkyl, -C(O)NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄alkyl và -NR'R'';

mỗi R' và R'' được chọn độc lập từ hydro và C₁₋₄alkyl; và

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

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl và $-C_{1-4}$ alkyl-OH;

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

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

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, -CN, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyloxy, polyhalo- C_{1-4} alkyloxy và $-SF_5$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; Aryl; Het²; và C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{3-7} cycloalkyl và Aryl; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, -OH và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thơm 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-C(O)NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkyl và $-NR'R''$;

hoặc (b) heterocyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, *1H*-pyrazolyl và *1H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl và $NR'R''$;

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

R^3 là hydro;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

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

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

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, -CN, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl và monohalo- C_{1-4} alkyloxy và polyhalo- C_{1-4} alkyloxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; Aryl; Het²; và C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_3-7 xycloalkyl và Aryl; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, -OH và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thơm 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-C(O)NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkyl và $-NR'R''$;

hoặc (b) heterocyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl và 1*H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl và $NR'R''$;

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

R^3 là hydro;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

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

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

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, -CN, - C_{1-4} alkyl-O- C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl và monohalo- C_{1-4} alkyloxy và polyhalo- C_{1-4} alkyloxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; Aryl; Het²; và C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_3 - γ cycloalkyl và Aryl; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, -OH và - C_{1-4} alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thom 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- C_{1-4} alkyl, -C(O)NR'R'', -NHC(O) C_{1-4} alkyl và -NR'R''; hoặc (b) heterocyclyl thom 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl và 1*H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl và NR'R'';

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

R^3 là hydro;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc - C_{1-4} alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

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

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

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, -CN, - C_{1-4} alkyl-O- C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl và monohalo- C_{1-4} alkyloxy, polyhalo- C_{1-4} alkyloxy; hoặc R^1 là 2-pyridinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần

tử thể, mỗi phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl và -O- C_{1-4} alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; Aryl; Het²; và C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thể, mỗi phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_3 - γ cycloalkyl và Aryl; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thể, mỗi phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, -OH và - C_{1-4} alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

Het² là (a) phần tử thể heterocyclyl thơm 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thể, mỗi phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- C_{1-4} alkyl, -C(O)NR'R'', -NHC(O) C_{1-4} alkyl và -NR'R''; hoặc (b) heterocyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl và 1*H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thể, mỗi phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl và NR'R'';

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

R^3 là hydro;

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc - C_{1-4} alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

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

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

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thể, mỗi phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, -CN, - C_{1-4} alkyl-O- C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl và monohalo- C_{1-4} alkyloxy, polyhalo- C_{1-4} alkyloxy; hoặc R^1 là 2-pyridinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thể, mỗi phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm polyhalo- C_{1-4} alkyl và -O- C_{1-4} alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm Aryl và Het²; trong đó

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thơm 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl và pyrazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkyl và $-NR'R''$;

hoặc (b) heterocyclyl thơm 5 cạnh được chọn từ thiazolyl;

R' và R'' là hydro; và

R^3 là hydro;

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl;

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

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

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

R^2 là pyridinyl hoặc pyrazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl và NH_2 ;

R^3 là hydro;

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl, cụ thể là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OCH_3$, cụ thể hơn là $-CH_3$;

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

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

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

R^2 là 3-pyridinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$ và NH_2 ;

R^3 là hydro;

R^4 là $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, cụ thể là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OCH_3$, cụ thể hơn là $-CH_3$;

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

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

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$ và monohalo- $C_{1-4}alkyloxy$, polyhalo- $C_{1-4}alkyloxy$; hoặc R^1 là 2-pyridinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$ và $-O-C_{1-4}alkyl$;

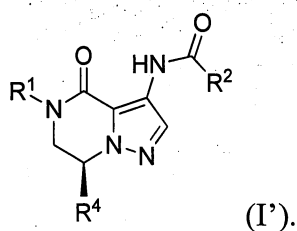
R^2 là pyridinyl được thế bằng $-NH-C_{2-4}alkyl-OH$;

R^3 là hydro;

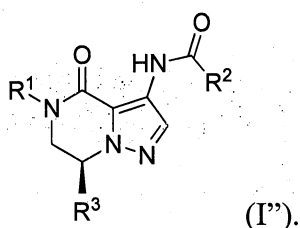
R^4 là $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$;

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

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



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



Các hợp chất cụ thể theo sáng chế bao gồm:

6-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

2-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

3-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]isoxazole-5-carboxamit;

1-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazol-4-carboxamit;

6-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2-metyl-pyridin-4-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

2-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

4-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

3-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

2-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]oxazol-4-carboxamit;

2-xyclopropyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]axetamit;

2-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit;

3-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]imidazol-4-carboxamit;

3-metoxy-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

4-metoxý-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

3-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]isoxazol-5-carboxamid;

3-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

2-metoxý-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]isoxazol-3-carboxamid;

4-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

5-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamid;

6-hydroxy-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridazin-3-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2-phenyl-axetamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

6-amino-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-xyano-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

5-clo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

5-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

5-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

5-xyano-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

N2-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2,5-dicarboxamit;

6-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

3-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

5-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

6-metoxý-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

3-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrimidine-5-carboxamit;

5-metoxý-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

6-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

N-[(7S)-5-(5-clo-6-metoxý-2-pyridyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

2-metoxý-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

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

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

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

6-amino-N-[(7S)-5-[6-metoxý-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit

6-amino-N-[(7S)-5-[3-(metoxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(diflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

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

2-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

6-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridazin-3-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]oxazol-2-carboxamid;

3-(metoxymetyl)-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

6-amino-N-[(7S)-5-(5-clo-6-metoxi-2-pyridyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]thiazol-2-carboxamid;

3-flo-4-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

4-flo-2-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

5-flo-2-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

2-flo-6-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

2-flo-4-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

4-flo-3-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

2-flo-5-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

3-flo-5-metoxo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

3-flo-2-metoxo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

6-amino-N-[(7S)-5-[4-clo-3-(diflometoxy)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

5-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-imidazol-2-carboxamid;

4-metoxo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamid;

2-flo-3-metoxo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

5-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

6-amino-N-[7-(metoxymetyl)-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamid;

2-(metoxymetyl)-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-(flometyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamid;

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]thiazol-5-carboxamid;

2-flo-N-[7-(metoxymetyl)-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamid;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-2-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-phenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

(7*R)-6-amino-N-[7-(metoxymetyl)-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

(7*S)-6-amino-N-[7-(metoxymetyl)-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit;

2,6-dimetyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

(7*R)-2-flo-N-[7-(metoxymetyl)-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

(7*S)-2-flo-N-[7-(metoxymetyl)-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

3-hydroxy-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-flo-pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metoxo-pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]-5-metoxo-pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]pyrazin-2-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]pyridin-2-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]-2,6-dimetyl-pyridin-4-carboxamit;
 5-flo-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]-5-flo-pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,6-dimetyl-pyridin-4-carboxamit;
 N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-metoxo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;
 2-metyl-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

2,6-dimetyl-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,2,2-triflo-axetamit;

5-metoxi-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

5-metoxi-N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

5-flo-N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

4-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-4-metyl-pyridin-3-carboxamit;

2,3-dimetyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metoxo-4-metyl-pyridin-3-carboxamit;
 5-metoxo-4-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-metoxo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2-metyl-pyridin-4-carboxamit;
 2,5-dimetyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,5-dimetyl-pyridin-4-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metoxo-pyridin-3-carboxamit;
 5-flo-N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,3-dimetyl-pyridin-4-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-metoxo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,6-dimetyl-pyridin-4-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;
 N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-
 3-yl]-2-metyl-pyridin-4-carboxamit;
 N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-
 dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

6-axetamido-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]axetamit;

N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,6-dimetyl-pyridin-4-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2-metyl-pyridin-4-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

4,5-dimetyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

2-clo-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-6-metyl-pyridin-4-carboxamit;

2-amino-6-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

6-amino-4-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-(tert-butylamino)-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,6-dimetyl-pyridin-4-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-6-metyl-pyridin-4-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-4,5-dimetyl-pyridin-3-carboxamit;

6-amino-N-[5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-(metoxymetyl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

6-(tert-butylamino)-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-flo-4-metyl-pyridin-3-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-4-metyl-pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;

5-flo-4-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metoxi-pyridin-3-carboxamit;

5-(metoxymetyl)-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-(metoxymetyl)pyridin-3-carboxamit;

(7S)-6-amino-N-[5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-(metoxymetyl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

(7R)-6-amino-N-[5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-(metoxymetyl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-clo-6-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-1-oxido-pyridin-1-ium-3-

carboxamit;

2-bromo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]thiazol-5-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(pentafluor-sulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]tetrahydropyran-4-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-3-sulfamoyl-benzamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1-oxido-pyridin-1-ium-3-carboxamit;

6-amino-5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7R)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-5-(4-chlophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-6-metyl-pyridin-4-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-6-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-carboxamit;

N-[4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-6-metyl-pyrimidin-4-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

6-metoxy-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

2-amino-4-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

4-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]benzamit;

2-amino-4-metoxy-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

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

3-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

- 2-amino-N-[(7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(pentaflor- λ^6 -sulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-N-[(7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(pentaflor- λ^6 -sulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-N-[(7S)-5-(4-clo-3-metyl-phenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-(flometyl)-6-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit;
- 2-amino-N-[(7S)-5-[3-(flometyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-N-[(7S)-5-(3-clo-4-metyl-phenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-amino-5-metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- 2-(2-hydroxyetyl-amino)-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
- N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2-(2-hydroxyetyl-amino)pyridin-3-carboxamit;

6-clo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit;

3-[[[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]carbamoyl]benzensulfonyl]florua;

4-[[[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]carbamoyl]benzensulfonyl] florua;

6-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-6-flo-pyrazin-2-carboxamit;

6-clo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

6-clo-N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit;

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

Các hợp chất cụ thể khác theo sáng chế bao gồm:

N-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit hoặc muối hydroclorua của nó;

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

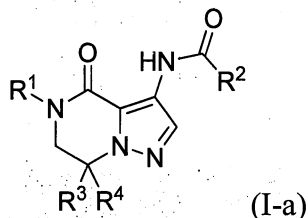
2-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit hoặc muối trifloaxetat của nó;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit hoặc muối

trifloaxetat của nó;

Sáng chế còn đề cập đến các dẫn xuất liên kết không thuận nghịch với thụ thể mGluR2, cụ thể là với túi biến cấu của nó.

Theo một phương án, các hợp chất này có công thức (I-a)



và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, $-CN$, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, C_3 - γ cycloalkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyloxy, polyhalo- C_{1-4} alkyloxy, SF_5 , C_{1-4} alkylthio, monohalo- C_{1-4} alkylthio, polyhalo- C_{1-4} alkylthio;

R^2 là phenyl được thế bằng $-S(O)_2F$;

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

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl và $-C_{1-4}$ alkyl-OH;

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

Tên của các hợp chất theo sáng chế được đặt theo quy tắc danh pháp được thông qua bởi International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) được tạo ra bởi Accelrys Direct Revision 8.0 SP1 (Microsoft Windows 64-bit Oracle11) (8.0.100.4) OpenEye:1.2.0. Trong trường hợp dạng hồ biến, tên của dạng hồ biến của cấu trúc được nêu được tạo ra. Tuy nhiên, cần hiểu rõ rằng dạng hồ biến chưa được mô tả khác cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Định nghĩa

Thuật ngữ " C_{1-4} alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc là một phần của nhóm khác, là gốc hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc phân nhánh, có,

trừ khi được quy định khác, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, như methyl, ethyl, 1-propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metyl-propyl, 2-metyl-1-propyl, 1,1-dimetyletyl và gốc tương tự. Thuật ngữ “-C₁₋₄alkyl-OH” như được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác, chỉ C₁₋₄alkyl như được xác định ở trên, được thế bằng một nhóm OH ở nguyên tử cacbon có sẵn bất kỳ. Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” như được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc là một phần của nhóm khác, chỉ flo, clo, bromo hoặc iodo, trong đó flo hoặc clo được ưu tiên. Thuật ngữ “monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl” như được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc là một phần của nhóm khác, chỉ C₁₋₄alkyl như được xác định ở trên, được thế bằng 1, 2, 3 hoặc khi thích hợp, nhiều hơn 3, nguyên tử halo như được xác định ở trên. Thuật ngữ “C₃₋₇xycloalkyl” như được sử dụng trong bản mô tả chỉ gốc hydrocacbon dạng vòng, no có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Nhóm C₃₋₇xycloalkyl cụ thể là xyclopropyl.

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

Thuật ngữ “được thế” khi được sử dụng trong sáng chế, trừ khi được quy định khác hoặc rõ ràng trong ngữ cảnh của sáng chế, chỉ việc một hoặc nhiều hydro, tốt hơn là từ 1 đến 3 hydro, tốt hơn nữa là từ 1 đến 2 hydro, tốt hơn nữa là 1 hydro, trên nguyên tử hoặc gốc chỉ định trong mô tả sử dụng “được thế” được thay bằng sự lựa

chọn từ nhóm chỉ định, với điều kiện là hóa trị thông thường không bị vượt quá, và việc thay thế tạo ra hợp chất ổn định về mặt hóa học, nghĩa là hợp chất đủ mạnh để vẫn tồn tại sau khi phân tách đến mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng, và bảo chế theo công thức thành chất trị liệu.

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

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là lượng hợp chất hoạt tính hoặc được chất gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng thuốc trong hệ mô, ở động vật hoặc người đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ nội khoa hoặc thầy thuốc khác, bao gồm việc làm giảm triệu chứng bệnh hoặc rối loạn được điều trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chế phẩm" được dự định để bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể ở lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ hỗn hợp các thành phần cụ thể ở lượng cụ thể này.

Sẽ hiểu rằng một vài trong số các hợp chất có công thức (I) và muối cộng và solvat được dụng của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể. Thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là bao gồm hợp chất có công thức (I), và muối và solvat của nó. Như được sử dụng trong bản mô tả, công thức hóa học bất kỳ có các liên kết được thể hiện bằng một đường liền và không phải bằng các liên kết hình nêm liền hoặc hình nêm đứt, hoặc theo cách khác được chỉ định là có cấu trúc cụ thể (ví dụ R, S) quanh một hoặc nhiều nguyên tử, bao gồm từng chất đồng phân lập thể có thể có, hoặc hỗn hợp hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Trên đây và cả sau đây, thuật ngữ "hợp chất có công thức (I)" mang nghĩa bao gồm cả chất đồng phân lập thể của nó và dạng hỗn biến của nó. Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể", "dạng đồng phân lập thể" hoặc "dạng đồng phân hóa học lập thể" trên đây hoặc sau đây được sử dụng thay thế lẫn nhau. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế hoặc ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc ở dạng hỗn hợp hai hoặc nhiều hơn hai chất đồng phân lập thể. Chất đồng phân đối ảnh là các chất đồng phân lập thể mà

là các hình ảnh qua gương không trùng khít của nhau. Hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp raxemat hoặc raxemic. Chất đồng phân không đối quang (hoặc chất đồng phân lập thể không đối quang) là các chất đồng phân lập thể không phải là chất đồng phân đối ảnh, nghĩa là chúng không có quan hệ dưới dạng các hình ảnh gương. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phân tử thể có thể có cấu trúc E hoặc Z. Phân tử thể trên gốc no (một phần) dạng vòng, hóa trị hai có thể có cấu trúc cis- hoặc cấu trúc trans; ví dụ nếu hợp chất chứa nhóm xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thể có thể có cấu trúc cis hoặc trans. Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân dạng E, chất đồng phân dạng Z, chất đồng phân dạng cis, chất đồng phân dạng trans và hỗn hợp của chúng, bất kỳ khi nào có thể có. Ý nghĩa của tất cả các thuật ngữ này, nghĩa là chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân dạng E, chất đồng phân dạng Z, chất đồng phân dạng cis, chất đồng phân dạng trans và hỗn hợp của nó là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cấu trúc tuyệt đối được quy định theo hệ Cahn-Ingold-Prelog. Cấu trúc ở nguyên tử không đối xứng được quy định là R hoặc S. Chất đồng phân lập thể đã phân tích có cấu trúc tuyệt đối chưa được biết có thể được chỉ định là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng chúng làm quay ánh sáng phân cực phẳng. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh đã phân tích mà có cấu trúc tuyệt đối chưa được biết có thể được chỉ định là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng chúng làm quay ánh sáng phân cực phẳng. Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được nhận diện, điều này có nghĩa là chất đồng phân lập thể đó gần như không chứa, nghĩa là được kết hợp với ít hơn 50%, tốt hơn là ít hơn 20%, tốt hơn nữa là ít hơn 10%, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 5%, cụ thể là ít hơn 2% và tốt nhất hơn là ít hơn 1% các chất đồng phân khác. Do đó, khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ định là (R), điều này nghĩa là hợp chất gần như không chứa chất đồng phân (S); khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ định là E, điều này nghĩa là hợp chất gần như không chứa chất đồng phân Z; khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ định là cis, điều này nghĩa là hợp chất gần như không chứa chất đồng phân dạng trans. Một vài trong số các hợp chất có công thức (I) cũng có thể tồn tại ở dạng hổ biến của chúng. Các dạng này cho đến nay ở dạng chúng có thể tồn tại, mặc dù không được quy định rõ ràng trong công thức nêu trên được dự định để được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Nó cho phép là một hợp chất có thể tồn tại cả hai dạng đồng phân lập thể và hổ biến.

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

Muối cộng axit và bazơ được dùng như được nêu ở trên hoặc dưới đây mang nghĩa bao gồm các dạng muối cộng axit và bazơ không độc, có hoạt tính trị liệu mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra. Muối cộng axit được dùng có thể thu được một cách thuận lợi bằng cách xử lý dạng bazơ với axit thích hợp. Axit thích hợp bao gồm, ví dụ, các axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric hoặc hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc các axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit propanoic, axit hydroxyaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic (nghĩa là axit etandioic), axit malonic, axit suxinic (nghĩa là axit butandioic), axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit tartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xyclamic, axit salixylic, axit p-aminosalixylic, axit pamoic và các axit tương tự. Ngược lại, các dạng muối này có thể được chuyển hóa thành dạng bazơ tự do bằng cách xử lý với bazơ.

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

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

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

Điều chế

Hợp chất theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng một chuỗi các bước, mỗi trong số các bước này là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cụ thể, hợp chất có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp dưới đây.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp ở dạng hỗn hợp raxemic của chất đồng phân đối ảnh mà có thể được tách khỏi nhau theo quy trình phân tách đã biết. Hợp chất raxemic có công thức (I) có thể được chuyển hóa thành dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng phản ứng với axit bất đối xứng thích hợp. Dạng muối đồng phân không đối quang sau đó được tách, ví dụ, bằng quá trình kết tinh chọn lọc hoặc phân đoạn và chất đồng phân đối ảnh được giải phóng từ đó bởi kiềm. Cách khác để tách dạng đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) bao gồm phương pháp sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh bất đối xứng hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) bất đối xứng. Các dạng hóa học lập thể tinh khiết này cũng có thể thu được từ dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu ban đầu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra theo kiểu đặc hiệu lập thể.

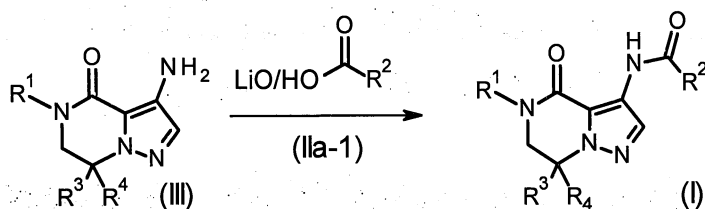
Cấu trúc tuyệt đối của hợp chất theo sáng chế nêu trong bản mô tả được xác định bằng cách phân tích hỗn hợp raxemic bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) sau đó so sánh SFC (các) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ thu được bằng cách tổng hợp không đối xứng, sau đó phân tích lưỡng sắc tròn dao động (vibrational circular dichroism-VCD) (các) chất đồng phân đối ảnh cụ thể.

A. Điều chế hợp chất cuối

Quy trình thử nghiệm 1

Hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp của hợp chất có công thức (III) với hợp chất có công thức (IIa-1), theo các điều kiện đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này, ví dụ, bao gồm chất ghép thích hợp như 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU) hoặc benzotriazol-1-yl-oxy-tris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP®) khi có mặt bazơ thích hợp như *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA) hoặc triethylamin (Et₃N) trong dung môi thích hợp như *N,N*-dimetylformamit (DMF) hoặc diclometan (DCM) trong điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là nhiệt độ trong phòng (rt), trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng hoàn toàn. Hợp chất có công thức (IIa-1) có thể thu được trên thị trường hoặc được tạo ra theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong sơ đồ phản ứng 1, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

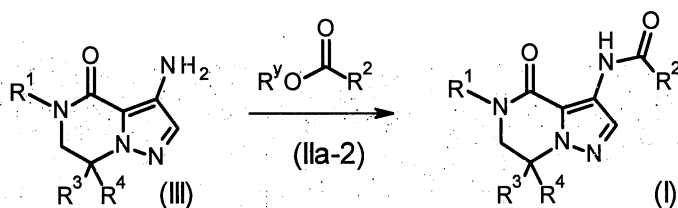
Sơ đồ phản ứng 1



Quy trình thử nghiệm 2.

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (III) với este có công thức (IIa-2) trong đó R^y là C₁₋₄alkyl theo các điều kiện đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này, ví dụ, bao gồm sử dụng bazơ thích hợp như lithi bis(trimetylsilyl)amit hoặc isopropylmagie clorua, trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran (THF) ở điều kiện phản ứng thích hợp như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 0°C đến 60°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất có công thức (IIa-2) có thể thu được trên thị trường hoặc được tạo ra theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Trong Sơ đồ phản ứng 2, R^y là C₁₋₄alkyl và tất cả các tham biến khác được xác định như trong công thức (I).

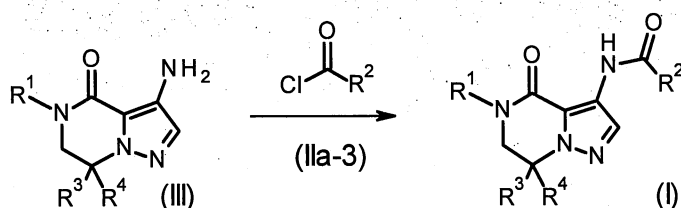
Sơ đồ phản ứng 2



Quy trình thử nghiệm 3

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (III) với axit clorua có công thức (IIa-3) theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này, ví dụ, bao gồm việc sử dụng bazơ thích hợp như DIPEA, trong dung môi thích hợp như diclometan (DCM) ở điều kiện phản ứng thích hợp như ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là trong khoảng từ 0°C đến 30°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất có công thức (IIa-3) có thể thu được trên thị trường hoặc được tạo ra theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Trong Sơ đồ phản ứng 3, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 3

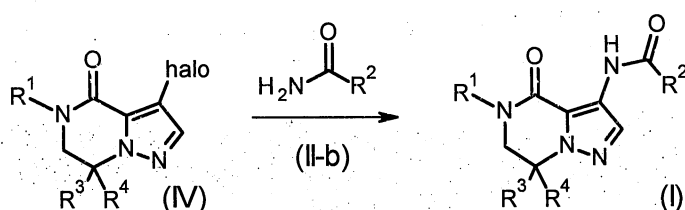


Quy trình thử nghiệm 4

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp Goldberg của hợp chất có công thức (IV) với amit thích hợp có công thức (II-b) theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này, ví dụ, bao gồm việc sử dụng chất xúc tác đồng thích hợp như đồng(I) iodua, khi có mặt phối tử như (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin hoặc *N,N*-dimetyletylenediamin, khi có mặt bazơ thích hợp như kali phosphat (K_3PO_4) hoặc kali

cacbonat (K_2CO_3) trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc hỗn hợp các dung môi như hỗn hợp của toluen và DMF, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ $80^\circ C$ đến $120^\circ C$, cụ thể là $100^\circ C$, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất có công thức (II-b) có thể thu được trên thị trường hoặc được tạo ra theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Trong Sơ đồ phản ứng 4, halo được xác định là iodo hoặc bromo và tất cả các tham biến khác được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 4

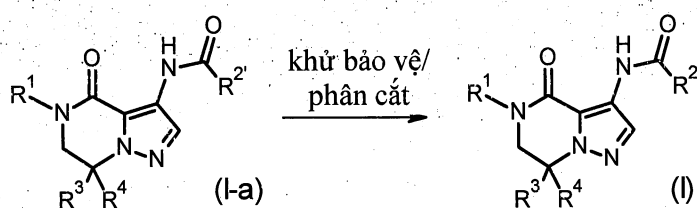


Quy trình thử nghiệm 5

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng khử bảo vệ hoặc phân cắt hợp chất có công thức (I-a) theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ như, ví dụ (1) nhóm Boc (*tert*-butoxycarbonyl) trong hợp chất có công thức (I-a), khi có mặt môi trường axit, như axit clohydric, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ $60^\circ C$ đến $80^\circ C$, cụ thể là $70^\circ C$, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn, hoặc (2) nhóm *tert*-butyl khi có mặt môi trường axit, như axit trifloaxetic, trong dung môi trơ như 1,2-dicloetan, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng, ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là ở $120^\circ C$, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn; hoặc bằng cách phân cắt các nhóm trong từ (3) đến (5) sau đây: (3) nhóm imidazolopyrimidin bằng phân cắt qua trung gian hydrazin hydrat, hoặc (4) nhóm axetyl trong hợp chất có công thức (I-a), khi có mặt môi trường axit, như hỗn hợp của axit clohydric trong 1,4-dioxan và axit clohydric trong nước, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ $70^\circ C$ đến $90^\circ C$, cụ thể là

80°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn hoặc (5) nhóm diphenylimin trong hợp chất có công thức (I-a), khi có mặt môi trường axit, như dung dịch nước axit clohydric 1M, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là ở nhiệt độ trong phòng (rt), trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Trong Sơ đồ phản ứng 5, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I) và R^2 bao gồm các gốc được chỉ định trong phạm vi R^2 cũng như các dạng được bảo vệ của chúng hoặc các dạng được thể đã nêu ở trên.

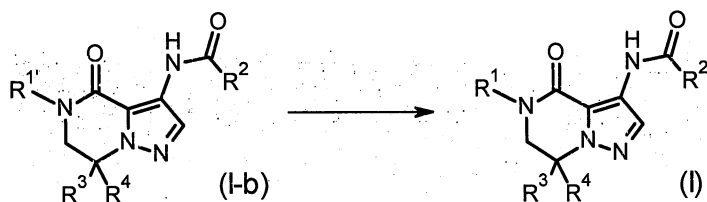
Sơ đồ phản ứng 5



Quy trình thử nghiệm 6

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng flo hóa hợp chất có công thức (I-b) trong đó $R^{1'}$ là phenyl hoặc 2-pyridinyl được thế bằng $C_{1-4}\text{alkyl-OH}$. Hợp chất có công thức (I-b) có thể được xử lý khi có mặt chất flo hóa như, ví dụ (diethylamino)lưu huỳnh triflorua trong dung môi thích hợp như, ví dụ DCM, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở rt. Trong Sơ đồ phản ứng 6, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 6

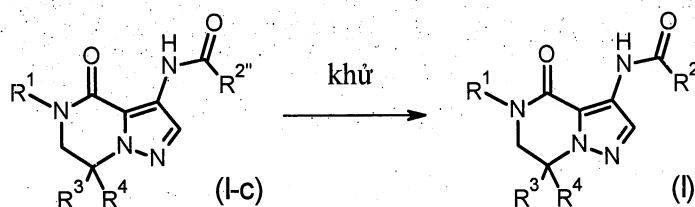


Quy trình thử nghiệm 7

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng khử hợp chất có công thức (I-c) trong đó $R^{2'}$ là nhóm tiền thân của R^2 chứa nhóm

nitro. Hợp chất có công thức (I) có thể thu được ví dụ bằng cách hydro hóa có xúc tác khi có mặt chất xúc tác thích hợp, như paladi trên than, trong môi trường khí hydro, trong dung môi như EtOH, ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ rt đến 40°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Trong Sơ đồ phản ứng 7, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

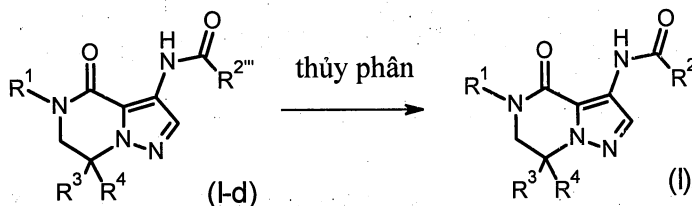
Sơ đồ Phản ứng 7



Quy trình thử nghiệm 8

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng thủy phân hợp chất có công thức (I-d) trong đó R^{2'''} là nhóm tiền thân của R² chứa nhóm nitril như, ví dụ bằng cách thủy phân hợp chất có công thức (I-d) bằng bazơ. Phản ứng có thể được thực hiện ví dụ bằng cách khuấy dung dịch chứa nitril có công thức (I-d), khi có mặt bazơ thích hợp như kali cacbonat (K₂CO₃) trong dung môi thích hợp như EtOH, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là rt, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Trong Sơ đồ phản ứng 8, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

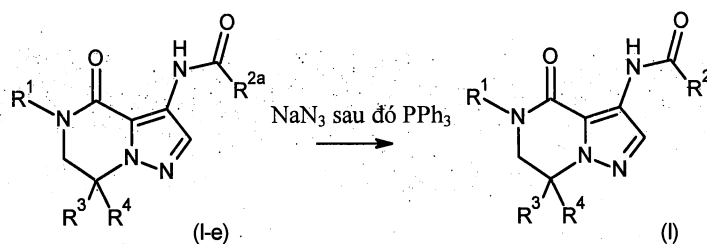
Sơ đồ phản ứng 8



Quy trình thử nghiệm 9

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I), trong đó R^2 là nhóm heteroxyclyl thơm được thế bằng NH_2 , có thể được điều chế bằng phản ứng Staudinger của hợp chất có công thức (I-e) trong đó R^{2a} là nhóm halo theo điều kiện phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Điều kiện phản ứng này bao gồm việc sử dụng natri azit khi có mặt phosphin, như triphenylphosphin, trong dung môi thích hợp như dimetylsulfoxit, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là ở $120^\circ C$, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Trong Sơ đồ phản ứng 9, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

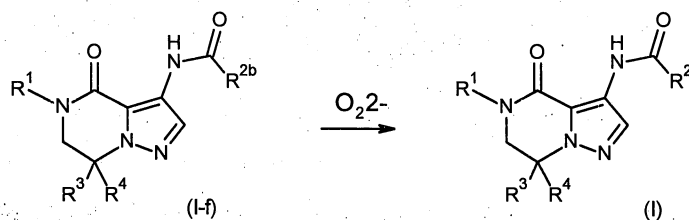
Sơ đồ phản ứng 9



Quy trình thử nghiệm 10

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I-f) có thể được chuyển hóa thành hợp chất cuối có công thức (I), trong đó R^2 là N-oxit của heteroxyclyl thơm chứa nitơ, bằng phản ứng oxy hóa hợp chất có công thức (I-f) trong đó R^{2b} là heteroxyclyl thơm với một hoặc một vài nguyên tử nitơ mà có thể được oxy hóa thành nhóm gọi là N-oxit, theo các quy trình đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện phản ứng này thường có thể được tiến hành bằng cách cho nguyên liệu ban đầu có công thức (I-f) phản ứng với peroxit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp, như ví dụ hydro peroxit, khi có mặt chất xúc tác, như metyltrioxorheni(VII), trong dung môi thích hợp như DCM, như ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là ở rt, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Trong Sơ đồ phản ứng 10, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

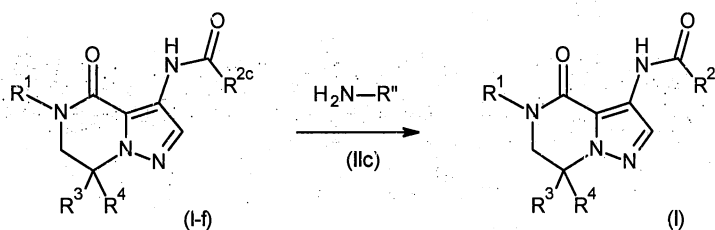
Sơ đồ phản ứng 10



Quy trình thử nghiệm 11

Theo cách khác, hợp chất cuối có công thức (I) trong đó R^2 là heterocyclyl thơm được thế bằng NHR'' , trong đó R'' là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp với hợp chất có công thức (II-c), trong đó R'' là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, để chuyển hóa hợp chất cuối có công thức (I-g) thành hợp chất cuối có công thức (I) theo điều kiện phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng kết hợp phosphoni của hợp chất cuối có công thức (I-g) trong đó R^{2c} là N-oxit của heterocyclyl thơm chứa nitơ. Các điều kiện phản ứng này bao gồm việc sử dụng muối phosphoni thích hợp như bromotripyrrolidinophosphoni hexaflorophosphat (PyBroP®), khi có mặt bazơ thích hợp như DIPEA trong dung môi thích hợp như DCM ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là ở rt, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất có công thức (II-c) có thể thu được trên thị trường hoặc được tạo ra theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Trong Sơ đồ phản ứng 11, tất cả các tham biến được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 11



B. Điều chế hợp chất trung gian

Quy trình thử nghiệm 12

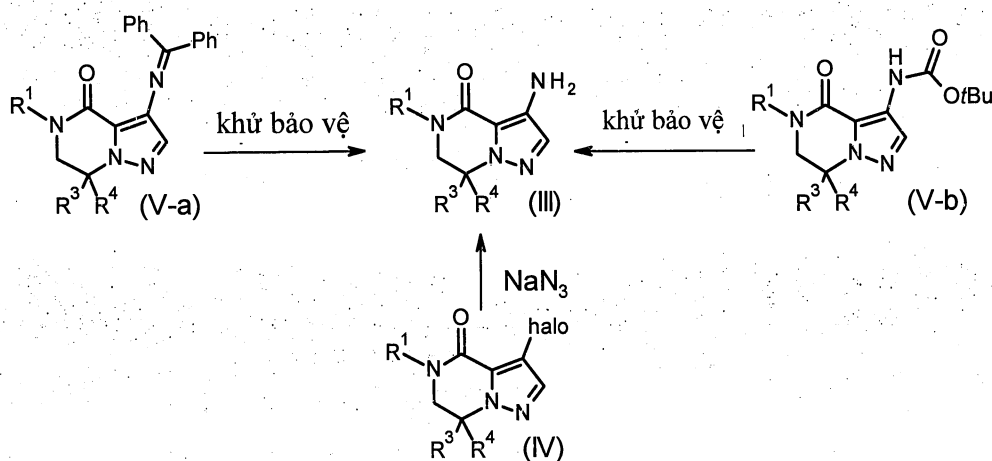
Hợp chất trung gian có công thức (III) có thể được điều chế bằng phản ứng khử bảo vệ của hợp chất có công thức (V-a) hoặc hợp chất có công thức (V-b) theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức (III) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ như, ví dụ nhóm benzylidenamin như ví dụ nhóm diphenylimin, trong hợp chất có công thức (V-a), khi có mặt môi trường axit, như dung dịch nước axit clohydric 1M, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là ở rt, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (III) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ như, ví dụ nhóm Boc (*tert*-butoxycarbonyl) trong hợp chất có công thức (V-b), khi có mặt môi trường axit, như axit clohydric, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 60°C đến 80°C, cụ thể là 70°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế bằng phản ứng amin hóa trực tiếp có xúc tác đồng hợp chất có công thức (IV) với natri azit đóng vai trò làm nguồn amino. Các điều kiện này, ví dụ, bao gồm việc sử dụng natri azit và chất xúc tác đồng thích hợp như đồng(I) iodua, khi có mặt phối tử như *N,N'*-dimetyletylenđiamin, khi có mặt bazơ thích hợp như natri cacbonat (Na_2CO_3) trong dung môi thích hợp như dimetylsulfoxit (DMSO), ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 30°C đến 50°C, cụ thể là 40°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Trong Sơ đồ phản ứng 12, halo được xác định là bromo hoặc iodo và tất cả các tham biến khác được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 12



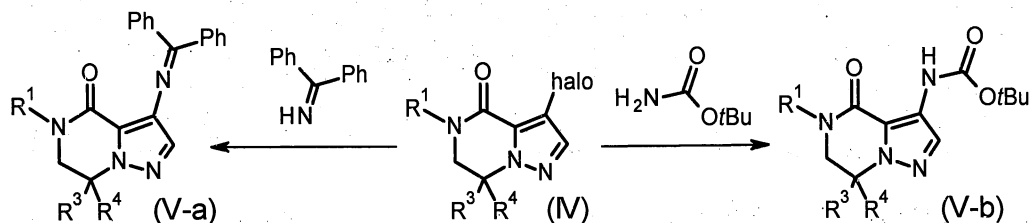
Quy trình thử nghiệm 13

Các hợp chất trung gian có công thức (V-a) có thể được điều chế bằng phản ứng amin hóa Buchwald–Hartwig giữa hợp chất trung gian có công thức (IV) và benzophenon imin. Các điều kiện này ví dụ bao gồm việc sử dụng hệ chất xúc tác paladi thích hợp như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), khi có mặt phối tử như 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP), khi có mặt bazơ thích hợp như natri *tert*-butoxit, trong dung môi thích hợp như toluen, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 80°C đến 100°C, cụ thể là 90°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Hợp chất trung gian có công thức (V-b) có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp Goldberg giữa hợp chất có công thức (IV) với *tert*-butyl cacbammat theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này, ví dụ, bao gồm việc sử dụng chất xúc tác đồng thích hợp như đồng(I) iodua, khi có mặt phối tử như (+/-)-trans-1,2-cyclohexandiamin, khi có mặt bazơ thích hợp như K₃PO₄ trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 80°C đến 120°C, cụ thể là 100°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Trong Sơ đồ phản ứng 13, halo được xác định là Br hoặc I và tất cả các tham biến khác được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 13



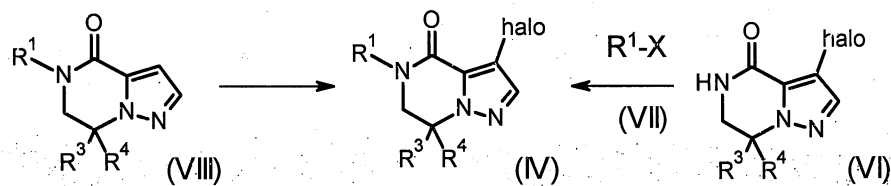
Quy trình thử nghiệm 14

Hợp chất trung gian có công thức (IV) có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp Goldberg của hợp chất có công thức (VI) với phenyl/2-pyridinyl halogenua thích hợp có công thức (VII) trong đó X là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo, theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này bao gồm, ví dụ, việc sử dụng chất xúc tác đồng(I) thích hợp như đồng(I) iodua, khi có mặt phối tử, như *N,N*-dimetyletylendiamin, khi có mặt bazơ, như các cacbonat vô cơ, ví dụ natri cacbonat (Na_2CO_3) hoặc kali cacbonat (K_2CO_3), trong dung môi thích hợp, như toluen hoặc hỗn hợp toluen và DMF, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 60 đến 140°C, hoặc từ 100°C đến 140°C, hoặc từ 60 đến 90°C, cụ thể là 110 hoặc 75°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất có công thức (VII) có thể thu được trên thị trường hoặc được tạo ra theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức (IV) có thể được điều chế thông qua phản ứng halogen hóa hợp chất trung gian có công thức (VIII) với chất halogen hóa như iot, khi có mặt amoni xeri(IV) nitrat và trong dung môi trơ như axetonitril, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là 70°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Trong Sơ đồ phản ứng 14, halo được xác định là Br hoặc I và tất cả các tham biến khác được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 14



Quy trình thử nghiệm 15

Hợp chất trung gian có công thức (VIII) có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp Goldberg của hợp chất có công thức (IX-a) với phenyl/2-pyridinyl halogenua thích hợp có công thức (VII) trong đó X là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo, theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này bao gồm, ví dụ việc sử dụng chất xúc tác đồng(I) thích hợp như đồng(I) iodua, khi có mặt phối tử, như *N,N*-dimetyletyldiamin, khi có mặt bazơ, như các cacbonat vô cơ, ví dụ Na₂CO₃ hoặc K₂CO₃, trong dung môi thích hợp, như toluen hoặc hỗn hợp toluen và DMF, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 100°C đến 140°C, cụ thể là 110°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất có công thức (VII) có thể thu được trên thị trường hoặc được tạo ra theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức (VIII) có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp Suzuki của hợp chất có công thức (IX-a) với phenyl/2-pyridinyl halogenua thích hợp có công thức (VII) trong đó X là halo, cụ thể là clo, theo các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này bao gồm, ví dụ việc sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), khi có mặt phối tử, như 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos), khi có mặt bazơ, như xesi cacbonat, trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 100°C đến 140°C, cụ thể là 100°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

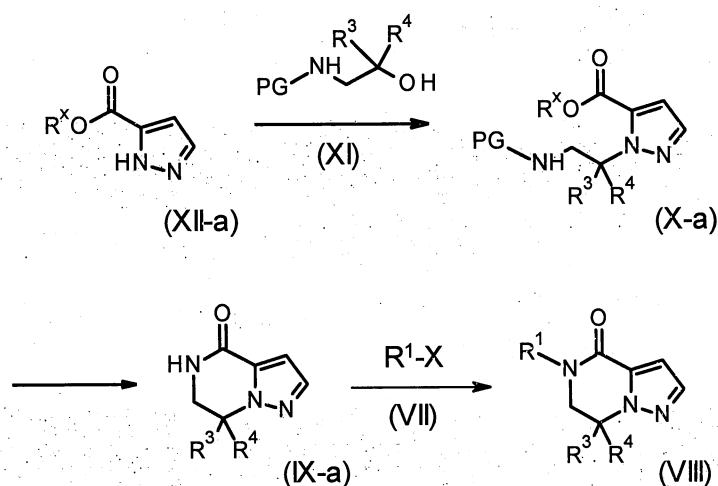
Hợp chất trung gian có công thức (IX-a) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ, ví dụ nhóm Boc, trong hợp chất trung gian có công thức (X-a), ví dụ khi

có mặt môi trường axit, như axit clohydric, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan hoặc axetonitril hoặc etyl axetat (EtOAc), ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, như từ 15°C đến 80°C, thường là 80°C hoặc từ 15°C đến 30°C phụ thuộc vào hệ dung môi, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn, sau đó xử lý với bazơ như Na₂CO₃, K₂CO₃ hoặc NaHCO₃, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 0°C đến 40°C, cụ thể là từ 15°C đến 30°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Hợp chất trung gian có công thức (X-a) trong đó R^x là C₁₋₄alkyl và PG là nhóm bảo vệ, ví dụ nhóm Boc, có thể được điều chế bằng phản ứng kiểu Mitsunobu giữa hợp chất trung gian có công thức (XII-a) và rượu thích hợp có công thức (XI), khi có mặt triarylphosphin thích hợp, như triphenylphosphin hoặc trialkylphosphin thích hợp, và chất phản ứng dialkyl azodicarboxylat thích hợp, như di-*tert*-butyl azodicarboxylat hoặc diethyl azodicarboxylat, trong dung môi trơ thích hợp, như THF, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 0°C đến rt, cụ thể là, 20°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất trung gian có công thức (XI) và có công thức (XII-a) có thể lấy được trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình đã biết.

Trong Sơ đồ phản ứng 15, R^x là C₁₋₄alkyl, PG là nhóm bảo vệ, ví dụ Boc, và tất cả các tham biến khác được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 15



Quy trình thử nghiệm 16

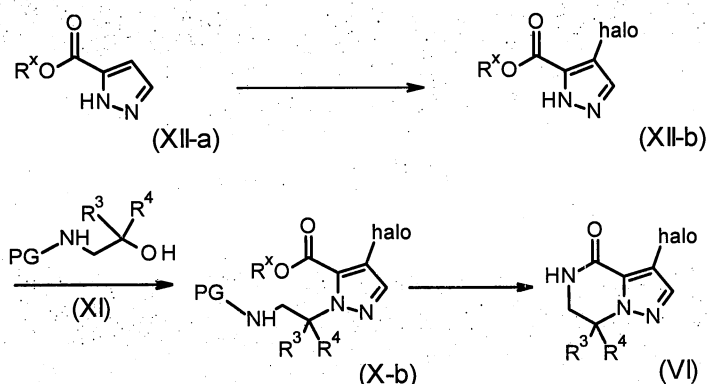
Hợp chất trung gian có công thức (VI) trong đó halo được xác định là Br hoặc I có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ, ví dụ nhóm Boc, trong hợp chất trung gian có công thức (X-b), ví dụ khi có mặt môi trường axit, như axit clohydric, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan hoặc axetonitril hoặc etyl axetat (EtOAc), ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, như từ 15 đến 80°C, thường là 80°C hoặc từ 15 đến 30°C, hoặc rt, phụ thuộc vào hệ dung môi, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn sau đó xử lý với bazơ như Na₂CO₃, K₂CO₃ hoặc NaHCO₃, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 0°C đến 40°C, cụ thể là từ 15 đến 30°C, hoặc rt, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Hợp chất trung gian có công thức (X-b) trong đó halo được xác định là Br hoặc I, R^x là C₁₋₄alkyl và PG là nhóm bảo vệ, ví dụ Boc, có thể được điều chế bằng phản ứng kiểu Mitsunobu giữa hợp chất trung gian có công thức (XII-b) và rượu thích hợp có công thức (XI), khi có mặt triarylphosphin thích hợp, như triphenylphosphin, hoặc trialkylphosphin thích hợp, và chất phản ứng dialkyl azodicarboxylat thích hợp, như di-*tert*-butyl azodicarboxylat hoặc diethyl azodicarboxylat, trong dung môi trơ thích hợp, như THF, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là trong khoảng từ 0°C đến rt, ví dụ 20°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất trung gian có công thức (XI) có thể thu được trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình đã biết.

Hợp chất trung gian có công thức (XII-b) trong đó R^x là C₁₋₄alkyl, có thể được điều chế bằng phản ứng halogen hóa hợp chất trung gian có công thức (XII-a) bằng chất halogen hóa như *N*-iodosuxinimit, trong dung môi trơ như DCM, ở điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, cụ thể là rt, trong một khoảng thời gian để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hợp chất trung gian có công thức (XII-b), trong đó R^x là metyl và halo là bromo, có thể thu được trên thị trường và là chất được đặc biệt ưu tiên để sử dụng trong việc tổng hợp, bao gồm cả quy mô lớn, nhiều loại hợp chất cuối có công thức (I) theo các quy trình chung đã nêu trong bản mô tả. Hợp chất trung gian có công thức (XII-a) có thể thu được trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình đã biết.

Trong Sơ đồ phản ứng 16, halo là bromo hoặc iodo, R^x là C_{1-4} alkyl, PG là nhóm bảo vệ, như ví dụ Boc, và tất cả các tham biến khác được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 16



Để thu được dạng muối HCl của hợp chất, một vài quy trình đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được sử dụng. Trong một quy trình cụ thể, ví dụ, bazơ tự do có thể được hòa tan trong DIPE hoặc Et_2O và sau đó, dung dịch HCl 6N trong 2-propanol hoặc dung dịch HCl 1N trong Et_2O có thể được thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp thường được khuấy trong 10 phút, sau đó sản phẩm có thể được lọc. Muối HCl thường được làm khô *trong chân không*.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng trong quy trình được mô tả ở trên, các nhóm chức của hợp chất trung gian có thể cần được phong tỏa bởi nhóm bảo vệ. Trong trường hợp các nhóm chức của hợp chất trung gian được phong tỏa bởi nhóm bảo vệ, chúng cũng có thể được khử bảo vệ sau một bước phản ứng.

Dược lý học

Hợp chất được đề xuất theo sáng chế là chất điều biến dị lập thể âm (negative allosteric modulator-NAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, cụ thể chúng là chất điều biến dị lập thể âm của mGluR2. Hợp chất theo sáng chế không có vẻ là liên kết với vị trí nhận diện glutamat, vị trí phối tử ortho, mà thay vào đó là liên kết với vị trí biến cấu trong bảy vùng xuyên màng của thụ thể. Khi có mặt glutamat, hợp chất theo sáng chế làm giảm đáp ứng mGluR2. Hợp chất được đề xuất theo sáng chế được mong đợi là có tác dụng tại mGluR2 nhờ vào khả năng làm giảm đáp ứng của các thụ thể này đối với glutamat, làm yếu đáp ứng của thụ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “điều trị” được dự định để chỉ tất cả các quy trình, trong đó có thể có quy trình làm chậm, làm gián đoạn, làm dừng hoặc chặn tiến triển bệnh hoặc làm giảm các triệu chứng, nhưng không nhất thiết là phải loại bỏ tất cả các triệu chứng.

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

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

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

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

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể là, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, tình trạng bệnh ở động vật có vú, bao gồm người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh này được tác động hoặc tạo thuận lợi bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến biên cấu của mGluR2, cụ thể là chất điều biến dị lập thể âm của nó.

thể là, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, kiểm soát hoặc làm giảm nguy cơ mắc các rối loạn về thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat ở động vật có vú, bao gồm người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn này được tác động hoặc tạo thuận lợi bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến dị lập thể âm của mGluR2.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể là, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, kiểm soát hoặc làm giảm nguy cơ mắc các rối loạn về thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat ở động vật có vú, bao gồm người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn này được tác động hoặc tạo thuận lợi bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến dị lập thể âm của mGluR2.

Cụ thể, các rối loạn thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat, bao gồm một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh về hệ thần kinh trung ương sau đây: các rối loạn tâm trạng; chứng mê sảng, chứng mất trí, chứng quên và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán lần đầu ở trẻ sơ sinh, trẻ em hoặc thanh thiếu niên; các rối loạn liên quan đến chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn dạng cơ thể; và rối loạn ngủ nhiều.

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

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn liên quan đến chất được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng phụ thuộc vào rượu, lạm dụng rượu, tình trạng phụ thuộc amphetamin, lạm dụng amphetamin, tình trạng phụ thuộc cafein, lạm dụng cafein, tình trạng phụ thuộc cần sa, lạm dụng cần sa, tình trạng phụ thuộc cocain, lạm dụng cocain, tình trạng phụ thuộc chất ma túy gây ảo giác, lạm dụng chất ma túy gây

ảo giác, tình trạng phụ thuộc nicotin, lạm dụng nicotin, tình trạng phụ thuộc opioit, lạm dụng opioit, tình trạng phụ thuộc phenxycclidin và lạm dụng phenxycclidin.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn tâm trạng được chọn từ nhóm rối loạn trầm cảm nặng, chứng trầm cảm, chứng trầm cảm kháng điều trị, rối loạn tính khí, rối loạn tâm tính xoay chuyển, và rối loạn tâm trạng do chất gây ra.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn thường được chẩn đoán lần đầu ở trẻ sơ sinh, trẻ em hoặc thanh thiếu niên được chọn từ chậm phát triển tâm thần, rối loạn học tập, rối loạn kỹ năng vận động, rối loạn giao tiếp, rối loạn hành vi đập phá và giảm chú ý (như rối loạn tăng động/giảm chú ý (ADHD)). Rối loạn khác thường được chẩn đoán lần đầu ở trẻ sơ sinh, trẻ em, hoặc thanh thiếu niên là rối loạn tự kỷ.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn nhận thức được chọn từ nhóm bao gồm chứng mất trí, cụ thể là, chứng mất trí loại Alzheimer, chứng mất trí nguyên nhân do mạch máu, chứng mất trí do bệnh HIV, chứng mất trí do chấn thương ở đầu, chứng mất trí do bệnh Parkinson, chứng mất trí do bệnh Huntington, chứng mất trí do bệnh Pick, chứng mất trí do bệnh Creutzfeldt-Jakob, và chứng mất trí dai dẳng do chất gây ra.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn quên, như chứng rối loạn quên dai dẳng do chất gây ra.

Như đã nêu ở trên, thuật ngữ “điều trị” không nhất thiết phải là việc loại bỏ tất cả các triệu chứng, mà cũng có thể chỉ việc điều trị triệu chứng ở rối loạn bất kỳ trong số các rối loạn nêu trên. Cụ thể là, các triệu chứng có thể được điều trị bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, chứng suy giảm trí nhớ cụ thể là chứng mất trí hoặc rối loạn trầm cảm nặng, giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, suy giảm nhận thức thể nhẹ, và các triệu chứng trầm cảm.

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

Ấn bản thứ tư của tài liệu Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) của Hiệp hội tâm thần Mỹ (American Psychiatric Association) đưa ra công

cụ chẩn đoán để nhận biết các rối loạn đã nêu trong bản mô tả. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết rằng tồn tại các danh pháp, khóa phân loại bệnh và hệ phân loại khác đối với các rối loạn thần kinh và tâm thần đã nêu trong bản mô tả, và rằng các danh pháp, khóa phân loại bệnh và hệ phân loại này phát triển theo các tiến bộ của y học và khoa học.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết về các danh pháp, khóa phân loại bệnh và hệ phân loại khác đối với các bệnh hoặc tình trạng bệnh được đề cập đến trong bản mô tả. Ví dụ, “American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013” (DSM-5TM) sử dụng các thuật ngữ như rối loạn trầm cảm, cụ thể là, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn trầm cảm dai dẳng (trầm cảm nhẹ), rối loạn trầm cảm do dùng chất; các rối loạn nhận thức thần kinh (NCD) (cả nặng và nhẹ), cụ thể là, các rối loạn nhận thức thần kinh do bệnh Alzheimer, NCD do mạch máu (như NCD do mạch máu đi kèm nhiều lần nhồi máu), NCD do nhiễm HIV, NCD do tổn thương não dạng chấn thương (traumatic brain injury-TBI), NCD do bệnh Parkinson, NCD do bệnh Huntington, NCD trán-thái dương, NCD do bệnh prion, và NCD do dùng chất/thuốc gây ra; các rối loạn phát triển thần kinh, cụ thể là, thiếu năng trí tuệ, rối loạn học tập đặc trưng, rối loạn vận động phát triển thần kinh, rối loạn giao tiếp, và rối loạn tăng động/giảm chú ý (ADHD); các rối loạn liên quan đến chất và các rối loạn do nghiện, cụ thể là, rối loạn do sử dụng rượu, rối loạn do sử dụng amphetamin, rối loạn do sử dụng cần sa, rối loạn do sử dụng cocain, rối loạn do sử dụng chất ma túy gây ảo giác khác, rối loạn do sử dụng thuốc lá, rối loạn do sử dụng opiot, và rối loạn do sử dụng phenxyclidin; phổ tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác, cụ thể là, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, tâm thần rối loạn do dùng chất/thuốc gây ra; các rối loạn triệu chứng soma; rối loạn ngủ li bì; và rối loạn tâm tính xoay chuyển (mà theo DSM-5TM nằm trong loại rối loạn lưỡng cực và các rối loạn liên quan). Các thuật ngữ này có thể được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này làm danh pháp thay thế cho một vài trong số các bệnh hoặc tình trạng bệnh được đề cập trong bản mô tả. Các rối loạn phát triển thần kinh khác bao gồm rối loạn phổ tự kỷ (autism spectrum disorder-ASD), bao gồm, theo DSM-

5TM, các rối loạn đã biết đến trước đây dưới các thuật ngữ tự kỷ sớm ở nhũ nhi, tự kỷ ở trẻ nhỏ, tự kỷ Kanner, chứng tự kỷ cơ năng cao, tự kỷ lạc kiểu, rối loạn phát triển lan tỏa không được quy định theo cách khác, rối loạn tan rã ở trẻ nhỏ và rối loạn Asperger. Cụ thể, rối loạn này là chứng tự kỷ. Các bệnh cụ thể liên quan đến ASD bao gồm các bệnh trong đó cá nhân có các rối loạn di truyền, như trong hội chứng Rett hoặc hội chứng nhiễm sắc thể X dễ vỡ (Fragile X).

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

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

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

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

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

Xét về tính hữu ích của hợp chất có công thức (I), sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho động vật máu nóng, bao gồm người, mắc một trong số các bệnh được nêu

ở trên, và phương pháp ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên ở động vật máu nóng, bao gồm người.

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

Do đó, sáng chế cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị một trong số các bệnh được nêu ở trên bao gồm việc cho đối tượng cần ngăn ngừa và/hoặc điều trị sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết rằng lượng có hiệu quả điều trị của NAM theo sáng chế là lượng đủ để điều biến hoạt tính của mGluR2 và rằng lượng này thay đổi, không kể những cái khác, phụ thuộc vào loại bệnh, nồng độ của hợp chất trong chế phẩm trị liệu, và tình trạng của bệnh nhân. Thông thường, lượng NAM được sử dụng làm chất trị liệu để điều trị bệnh trong đó việc điều biến mGluR2 là có lợi, như các rối loạn đã nêu trong bản mô tả, sẽ được xác định theo từng trường hợp bởi bác sĩ điều trị.

Nhìn chung, liều thích hợp là liều tạo ra nồng độ NAM ở vị trí điều trị nằm trong khoảng từ 0,5nM đến 200 μ M, và tốt hơn là từ 5nM đến 50 μ M. Để thu được các nồng độ điều trị này, bệnh nhân cần điều trị có thể sẽ được cho sử dụng lượng hàng ngày có hiệu quả điều trị nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 50 mg/kg thể trọng, tốt hơn là khoảng từ 0,01 mg/kg đến 25 mg/kg thể trọng, tốt hơn nữa là khoảng từ 0,01 mg/kg đến 10 mg/kg thể trọng, tốt hơn nữa là khoảng từ 0,01 mg/kg đến 2,5 mg/kg thể trọng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng từ 0,05 mg/kg đến 1 mg/kg thể trọng, tốt hơn nữa là khoảng từ 0,1 đến 0,5 mg/kg thể trọng. Lượng hợp chất theo sáng chế, ở đây còn được gọi là thành phần hoạt tính, cần để thu được hiệu quả điều trị sẽ, tất nhiên là thay đổi tùy vào từng trường hợp, thay đổi theo hợp chất cụ thể, con đường sử dụng, tuổi tác và tình trạng của người nhận, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể đang được điều trị. Phương pháp điều trị còn có thể bao gồm việc sử dụng thành phần hoạt tính ở chế độ khoảng từ một đến bốn lần dùng một ngày. Trong các phương pháp điều trị này, hợp

chất theo sáng chế tốt hơn là được tạo chế phẩm trước khi thu nạp. Như được mô tả dưới đây, được phẩm thích hợp được bào chế bởi các quy trình đã biết sử dụng các thành phần đã biết và có sẵn.

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

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh trong đó việc điều biến thụ thể mGluR2 là có lợi, như các rối loạn được nêu trong bản mô tả. Mặc dù thành phần hoạt tính có thể được sử dụng một mình, vẫn tốt hơn nếu nó có mặt ở dạng dược phẩm. Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng và lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính, cụ thể là hợp chất có công thức (I), N-oxit, muối dược dụng của nó, solvat của nó hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, cụ thể hơn là, hợp chất có công thức (I), muối dược dụng của nó, solvat của nó hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể của nó. Chất mang hoặc chất pha loãng phải “chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không gây hại cho người nhận nó.

Hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), N-oxit của nó, muối dược dụng của nó, solvat và dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, cụ thể hơn là hợp chất có công thức (I), muối dược dụng của nó, solvat và dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, hoặc nhóm phụ bất kỳ hoặc hỗn hợp của chúng có thể được bào chế theo công thức thành các dạng dược khác nhau cho các mục đích sử dụng. Để làm chế

phẩm thích hợp, có thể trích dẫn tất cả các chế phẩm thường được sử dụng cho thuốc dùng toàn thân.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược, ví dụ, sử dụng các phương pháp như được mô tả trong Gennaro et al. *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, xem cụ thể ở Part 8: *Pharmaceutical preparations and their Manufacture*). Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối, làm thành phần hoạt tính được kết hợp vào hỗn hợp ban đầu với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, chất mang hoặc chất pha loãng này có thể có nhiều dạng phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn sử dụng. Các dược phẩm này được mong muốn ở dạng liều đơn vị thích hợp, cụ thể là, để dùng qua đường miệng, khu trú, qua trực tràng hoặc dưới da, bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa hoặc bằng cách xông. Ví dụ, để bào chế dược phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường được thông thường bất kỳ có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như, ví dụ, hỗn dịch, sirô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như, ví dụ, tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất gây trơn, chất liên kết, chất gây rã và chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, ưu tiên dùng qua đường miệng và viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp đó chất mang được tính dạng rắn hiển nhiên được sử dụng. Đối với chế phẩm ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường sẽ bao gồm nước vô trùng, ít nhất là ở phần lớn, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, để hỗ trợ tan, có thể được bao gồm. Dung dịch tiêm được, ví dụ, có thể được bào chế trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp nước muối và dung dịch glucoza. Hỗn dịch tiêm được cũng có thể được bào chế trong trường hợp đó chất mang lỏng thích hợp, chất tạo huyền phù và chất tương tự có thể được sử dụng. Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn được dự định để được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng. Trong các chế phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tùy ý bao gồm chất tăng thẩm và/hoặc chất thẩm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ ở tỷ lệ nhỏ nhất, chất phụ gia này không gây ra tác dụng có hại đối với da. Các chất phụ gia

này có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng cho da và/hoặc có thể hữu ích để điều chế chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau, ví dụ, dưới dạng cao dán lên da, dưới dạng thuốc chấm, dưới dạng thuốc mỡ.

Đặc biệt có lợi khi bào chế được phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và cho tính đồng nhất của liều. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong bản mô tả chỉ đơn vị riêng về mặt vật lý thích hợp để làm liều đơn vị, mỗi đơn vị chứa lượng thành phần hoạt tính định trước được tính toán để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn khi kết hợp với chất mang được cần thiết. Ví dụ về dạng liều đơn vị này là viên nén (bao gồm viên nén được chia vạch hoặc viên nén được bọc), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, viên đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được và dạng tương tự, dạng đông bằng thìa cà phê, dạng đông bằng thìa canh và nhiều phần chia nhỏ của chúng.

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

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

Liều dùng và tần suất sử dụng chính xác phụ thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng đang được điều trị, tuổi tác, cân nặng, giới tính, mức độ rối loạn và tình trạng bệnh chung của bệnh nhân cụ thể cũng như thuốc khác mà bệnh nhân có thể đang dùng, như đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, rõ ràng là lượng hiệu quả hàng ngày có thể giảm xuống hoặc tăng lên tùy vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy vào đánh giá của bác sĩ kê đơn dùng hợp chất theo sáng chế.

Tùy vào cách thức sử dụng, được phẩm sẽ bao gồm từ 0,05 đến 99% khối lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 70% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50% khối lượng thành phần hoạt tính và từ 1 đến 99,95% khối lượng, tốt hơn là từ 30 đến 99,9% khối

lượng, tốt hơn nữa là từ 50 đến 99,9% khối lượng chất mang được dụng, tất cả phần trăm đều dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

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

Liều dùng cụ thể có thể là từ 1 mg đến khoảng 100 mg viên nén hoặc từ 1 mg đến khoảng 300 mg được dùng một lần một ngày, hoặc nhiều lần một ngày, hoặc viên nang hoặc viên nén giải phóng một lần được dùng một lần một ngày và chứa hàm lượng thành phần hoạt tính cao hơn theo tỷ lệ. Tác dụng giải phóng theo thời gian có thể thu được bởi nguyên liệu viên nang tan ở các giá trị pH khác nhau, bởi viên nang giải phóng chậm nhờ áp suất thẩm thấu hoặc bởi các phương pháp giải phóng có kiểm soát đã biết khác.

Có thể cần phải sử dụng các liều nằm ngoài khoảng nêu trên trong một số trường hợp như đã được nắm rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, lưu ý rằng thầy thuốc lâm sàng hoặc bác sĩ điều trị sẽ biết làm cách nào

và khi nào bắt đầu, tạm dừng, điều chỉnh hoặc kết thúc quá trình điều trị dựa vào đáp ứng của từng bệnh nhân.

Như đã nêu, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều dược chất bổ sung để sử dụng làm thuốc hoặc để sử dụng trong việc điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ mắc các bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc các dược chất khác có thể hữu ích. Việc sử dụng chế phẩm này để sản xuất thuốc cũng như việc sử dụng chế phẩm này để sản xuất thuốc trong việc điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ mắc các bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc các dược chất khác có thể hữu ích cũng được bao gồm. Sáng chế còn đề cập đến dạng kết hợp của hợp chất theo sáng chế và dược chất bổ sung được chọn từ nhóm thuốc chống loạn thần; chất đối kháng thụ thể NMDA (ví dụ memantin); chất đối kháng NR2B; chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ donepezil, galantamin, physostigmin và rivastigmin) và/hoặc chất ức chế sự tái hấp thu chất dẫn truyền thần kinh chống trầm cảm. Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến dạng kết hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) thuốc chống loạn thần, hoặc dạng kết hợp của hợp chất theo sáng chế và memantin và/hoặc chất đối kháng NR2B. Sáng chế còn đề cập đến dạng kết hợp này để sử dụng làm thuốc. Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa (a) hợp chất theo sáng chế, N-oxit của nó, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, và (b) thành phần bổ sung được chọn từ các thuốc chống loạn thần, chất đối kháng thụ thể NMDA (ví dụ memantin), chất đối kháng NR2B, chất ức chế axetylcholinesteraza và/hoặc chất ức chế sự hấp thu chất dẫn truyền thần kinh chống trầm cảm, ở dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh ở động vật có vú, bao gồm người, mà việc điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh này được tác động hoặc được tạo thuận lợi bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến biến cấu mGluR2, cụ thể là chất điều biến dị lập thể âm mGluR2. Cụ thể hơn là thành phần bổ sung (b) được chọn từ (các) thuốc chống loạn thần hoặc memantin và/hoặc chất đối kháng NR2B. Các dược chất khác của hỗn hợp hoặc sản phẩm này có thể được kết hợp vào chế phẩm đơn cùng với các chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng, hoặc mỗi

thành phần trong số này có thể có mặt trong chế phẩm riêng biệt cùng với các chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Các ví dụ dưới đây được dự định để minh họa nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hóa học

Một số phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Trừ khi được quy định khác, tất cả các nguyên liệu ban đầu thu được từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Sau đây, “aq.” nghĩa là chứa nước; “BEH” nghĩa là hỗn hợp etylsiloxan/silica bậc cầu; “Boc” hoặc “BOC” nghĩa là *tert*-butyloxycarbonyl; “BINAP” nghĩa là (1,1'-binaphtalen-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin); “Cl” nghĩa là ion hóa hóa học; “CSH” nghĩa là lai bề mặt tích điện; “conc.” nghĩa là cô đặc; “DAD” nghĩa là đầu dò mảng điốt; “DAST” nghĩa là diethylamino lưu huỳnh triflorua; “DIPEA” nghĩa là diisopropyletylamin; “dil.” nghĩa là được pha loãng; “THF” nghĩa là tetrahydrofuran; “Et₃N” nghĩa là triethylamin; “DIPE” nghĩa là diisopropylete; “DMF” nghĩa là *N,N*-dimethylformamit; “Et₂O” nghĩa là dietylete; “EtOAc” nghĩa là etyl axetat; “DCM” nghĩa là diclometan; “DMSO” nghĩa là dimetylsulfoxit; “HSS” nghĩa là silica độ bền cao; “L” nghĩa là lít; “LRMS” nghĩa là phổ/đo phổ khối lượng độ phân giải thấp; “Pd₂(dba)₃” nghĩa là tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0); “Pd(PPh₃)₄” nghĩa là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0); “Pd(OAc)₂” nghĩa là paladi(II) axetat; “PyBOP®” nghĩa là benzotriazol-1-yl-oxy-tris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat và là nhãn hiệu đã được đăng ký của Merck KGaA; “Xantphos” nghĩa là 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen; “PyBrop®” nghĩa là bromotripyrolidinophosphoni hexaflophosphat và là nhãn hiệu đã được đăng ký của Merck KGaA; “HATU” nghĩa là 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat; “HPLC” nghĩa là sắc ký lỏng hiệu năng cao; “HRMS” nghĩa là phổ/ đo phổ khối lượng độ phân giải cao; “mL” hoặc “ml” nghĩa là mililit; “NH₄Ac” nghĩa là amoni axetat; “EtOH” nghĩa là etanol; “ES” nghĩa là phun

điện tử; “iPrOH” nghĩa là isopropanol; “iPrNH₂” nghĩa là isopropylamin; “MeOH” nghĩa là metanol; “MeCN” nghĩa là axetonitril; “MSD” nghĩa là đầu dò chọn lọc khối lượng; “eq” nghĩa là đương lượng; “RP” nghĩa là pha đảo; “rt” hoặc “RT” nghĩa là nhiệt độ trong phòng; “M.p.” nghĩa là nhiệt độ nóng chảy; “min” nghĩa là phút; “h” nghĩa là giờ; “s” nghĩa là giây; “TOF” nghĩa là thời gian bay; “TEA” nghĩa là triethylamin; “QTOF” nghĩa là thời gian bay tứ cực; “quant.” nghĩa là định lượng; “sat.” nghĩa là bão hòa; “SFC” nghĩa là sắc ký lỏng siêu tới hạn; “SM” nghĩa là nguyên liệu ban đầu; “sol.” nghĩa là dung dịch; “SQD” nghĩa là đầu dò tứ cực đơn; “UPLC” nghĩa là sắc ký lỏng siêu hiệu năng.

Phản ứng được hỗ trợ bằng vi sóng được thực hiện trong thiết bị phản ứng một chế độ: thiết bị phản ứng vi sóng Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), hoặc trong thiết bị phản ứng nhiều chế độ: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Phản ứng hydro hóa được tiến hành trong thiết bị hydro hóa dòng liên tục: H-CUBE® từ ThalesNano Nanotechnology Inc.

Sắc ký lớp mỏng (TLC) được tiến hành trên các đĩa silica gel 60 F254 (Merck) sử dụng dung môi loại chất phản ứng (reagent grade). Sắc ký cột mở được thực hiện trên silica gel, cỡ hạt 60Å, mắt lưới = 230-400 (Merck) sử dụng các kỹ thuật chuẩn. Sắc ký cột nhanh tự động được thực hiện bằng cách sử dụng hộp được nối sẵn từ các nhà cung cấp khác nhau, trên silica gel không đều, (cột nhanh dùng một lần pha thông thường) trên các hệ nhanh khác nhau.

Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR): Đối với nhiều hợp chất, phổ ¹H NMR được ghi lại trên Bruker Avance III, trên Bruker DPX-400 hoặc trên phổ kế Bruker AV-500 với các trình tự xung chuẩn, lần lượt hoạt động ở tần số 400 MHz và 500 MHz. Các dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo tỷ lệ phần triệu (ppm) thu được từ tetrametylsilan (TMS), được sử dụng làm chất chuẩn nội.

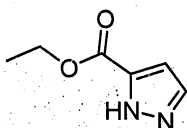
Phổ IR và VCD được ghi lại ở độ phân giải 4 cm⁻¹ trên phổ kế FTIR Equinox được trang bị VCD module PMA 37 (Bruker, Đức). Bộ lọc thông thấp (<1830cm⁻¹), kính phân cực BaF₂, bộ điều biến quang đàn hồi ZnSe (dụng cụ PEM-90, Hinds) dao động ở tần số 50 Hz và bộ khuếch đại Lock-In ở 1mV (SRS – SR830 DSP) được sử dụng. Các mẫu được hòa tan trong CD₂Cl₂ và được đặt trong ô KBr có thể tháo ra

được với khoảng đệm Teflon 0,09 mm (thời gian tập hợp 1 giờ). Phần mềm OPUS (Bruker, Đức) được sử dụng để xử lý phổ.

Việc tra cứu thể cấu tạo toàn diện được thực hiện ở mức độ cơ học phân tử bằng cách sử dụng Macromodel để thực hiện việc lấy mẫu xoắn/kiểu thấp hỗn hợp với trường lực OPLS-2005. Mức tối thiểu khoanh vùng được tối ưu hóa bằng cách sử dụng Jaguar trên cấp độ B3LYP/6-31G** với mẫu solvat hóa liên tục Poisson-Boltzmann để mô phỏng dung môi diclometan. Tất cả các thể cấu tạo nằm trong quãng 10 kJ/mol được sử dụng để kích thích VCD và phổ IR. Các độ lớn lưỡng cực và độ lớn quay được tính toán ở cùng cấp độ B3LYP/6-31G**, sử dụng Jaguar.

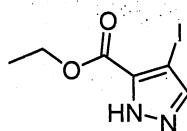
Điều chế các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1 (I-1)



Bổ sung axit sulfuric (10 mL, 187,6 mmol) vào dung dịch chứa axit 1-H-pyrazol-3- carboxylic (1,93 g, 17,22 mmol) trong EtOH (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 15 giờ. Sau đó, làm nguội hỗn hợp xuống rt và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được rót vào nước và dung dịch được bazơ hóa bằng K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô ($MgSO_4$), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-1 dưới dạng chất rắn màu trắng (2,28 g, độ tinh khiết 93%, 94%) được sử dụng trong bước sau không cần tinh chế thêm.

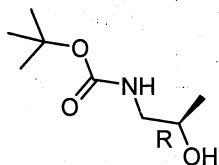
Hợp chất trung gian 2 (I-2)



Hợp chất trung gian I-1 (100 g, 0,68 mol) và *N*-iodosuxinimit (213,5 g, 0,95 mol) được hòa tan trong DCM (2 L). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 24 giờ. Hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô ($MgSO_4$), lọc và dung môi được làm

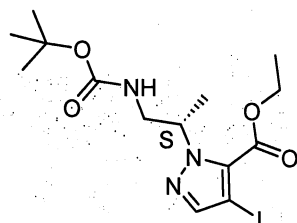
bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-2 dưới dạng chất rắn màu trắng (160 g, 85%).

Hợp chất trung gian 3 (I-3)



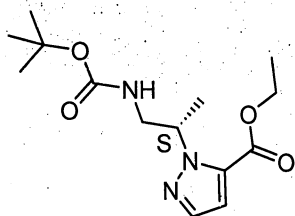
Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (58,1 g, 266,3 mmol) trong DCM (50 mL) vào dung dịch (*R*)-(-)-1-amino-2-propanol được khuấy trong DCM (50 mL) ở 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước mát và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-3 dưới dạng dầu không màu (47 g, định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 4 (I-4)



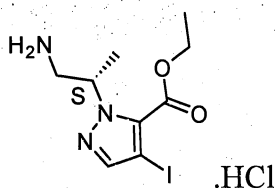
Bổ sung di-*tert*-butyl azodicarboxylat (4,67 g, 20,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-2 (3 g, 11,28 mmol), hợp chất trung gian I-3 (4,44 g, 22,55 mmol) và triphenylphosphin (5,32 g, 20,3 mmol) được khuấy trong THF (56 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 5 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và sản phẩm thô được nghiền nhỏ bằng DIPE. Chất rắn được lọc và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong heptan 0/100 đến 30/70). Phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để cho hợp chất trung gian I-4 dưới dạng dầu không màu (4,9 g, độ tinh khiết 91%, 93%).

Hợp chất trung gian 5 (I-5)



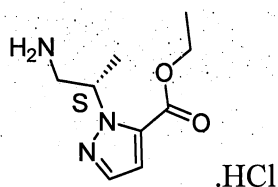
Hợp chất trung gian I-5 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả cho hợp chất trung gian I-4. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-1 (25,82 g, 184,25 mmol) và hợp chất trung gian I-3 (47,16 g, 239,5 mmol), thu được hợp chất trung gian I-5 dưới dạng dầu màu vàng (123 g, định lượng) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 6 (I-6)



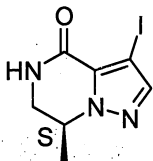
Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (10 mL, 40 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-4 (4,2 g, 9,63 mmol) trong axetonitril (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-6 (3,5 g, 97%).

Hợp chất trung gian 7 (I-7)



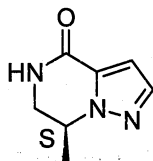
Hợp chất trung gian I-7 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả cho hợp chất trung gian I-6. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-5 (54,79 g, 184,25 mmol) và dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (415 mL, 1,66 mol), thu được hợp chất trung gian I-7 dưới dạng chất rắn màu trắng (32,5 g, độ tinh khiết 82%, 75%) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 8 (I-8)



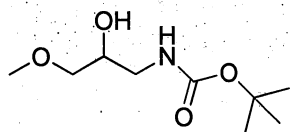
Hợp chất trung gian I-6 dưới dạng muối HCl (180 g, 350,4 mmol) được hòa tan trong dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 L). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phần còn lại được rửa bằng *tert*-butyl methyl ete để tạo ra hợp chất trung gian I-8 (92 g, 90%).

Hợp chất trung gian 9 (I-9)



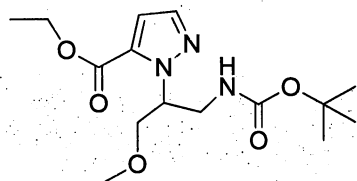
Hợp chất trung gian I-9 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả cho hợp chất trung gian I-8. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-7 (32,5 g, 139,1 mmol), thu được hợp chất trung gian I-9 dưới dạng chất rắn (14,8 g, 70%).

Hợp chất trung gian 10 (I-10)



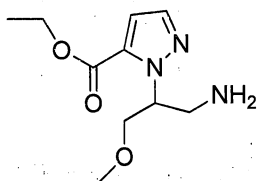
Hợp chất trung gian I-10 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được nêu cho I-3. Bắt đầu từ 1-amino-3-methoxy-2-propanol (2,3 g, 21,876 mmol), và thực hiện bước tinh chế (sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 5/95)), thu được I-10 (3,1 g, 69%).

Hợp chất trung gian 11 (I-11)



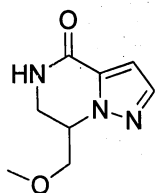
Bổ sung di-*tert*-butyl azodicarboxylat (7,30 g, 31,68 mmol) vào dung dịch được khuấy của I-1 (1,78 g, 12,671 mmol), hợp chất trung gian I-10 (3,12 g, 15,21 mmol) và triphenylphosphin (8,31 g, 31,68 mmol) trong THF (80 mL) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được xử lý với DIPE, chất rắn được lọc và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong heptan 0/100 đến 50/50). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để cho hợp chất trung gian I-11 (4 g, 96%).

Hợp chất trung gian 12 (I-12)



Thêm HCl (4M trong dioxan, 15,3 mL, 61,1 mmol) vào dung dịch I-11 (4 g, 12,22 mmol) trong MeCN (55,3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để cho hợp chất trung gian I-12 (2,77 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 13 (I-13)

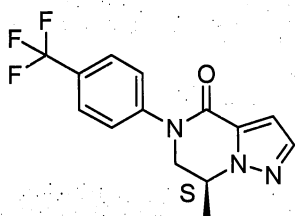


Bổ sung NaHCO₃ (dung dịch nước bão hòa, 40 mL) vào dung dịch hợp chất trung gian I-12 (2,77 g, 12,19 mmol) trong MeOH (14,20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM, EtOAc và THF/EtOAc 1:1. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để cho hợp chất trung gian I-13 (1,92 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian I-13 còn được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian I-12 (48 g, 52,44 mmol, độ tinh khiết 25%) với Na₂CO₃ (53 g, 0,5 mol) trong hỗn

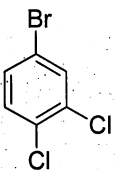
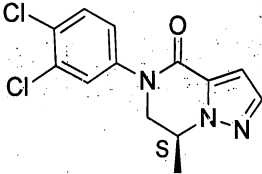
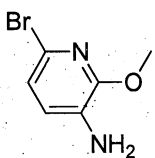
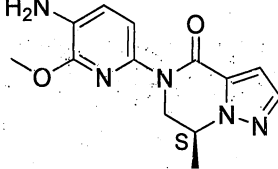
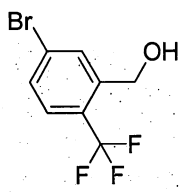
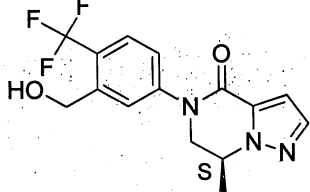
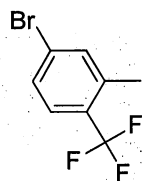
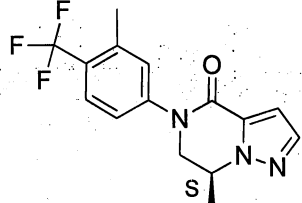
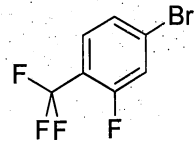
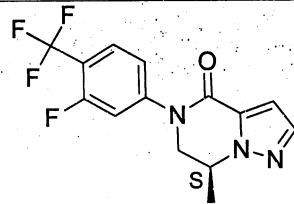
hợp gồm 1,4 dioxan (0,5 L) và nước (0,2 L). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica; EtOAc trong ete dầu hỏa 1/10 đến 10/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-13 (6,22 g, 64%).

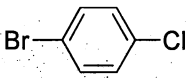
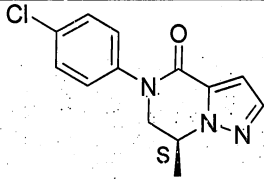
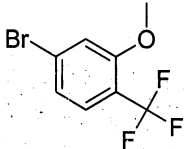
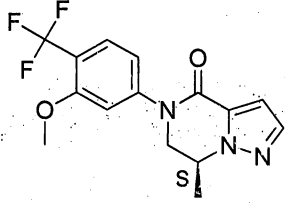
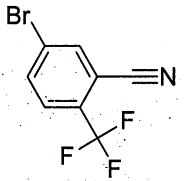
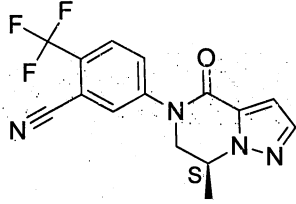
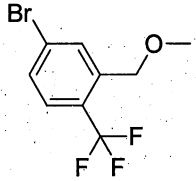
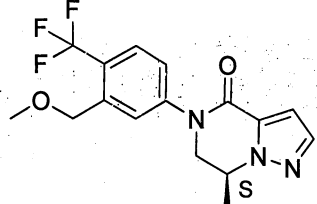
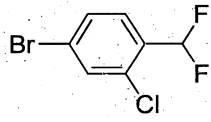
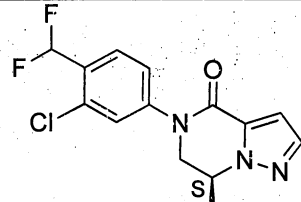
Hợp chất trung gian 14 (I-14)

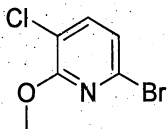
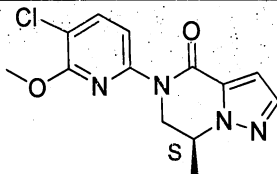
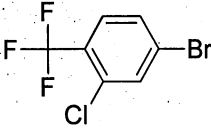
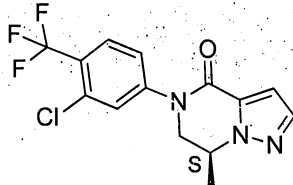
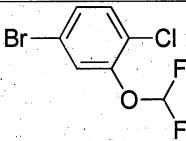
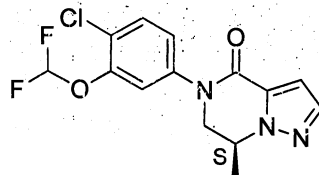
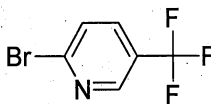
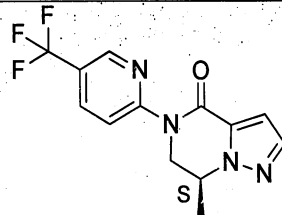
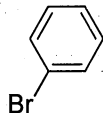
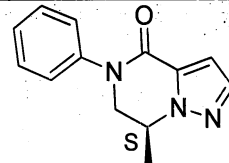


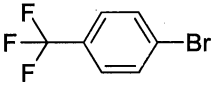
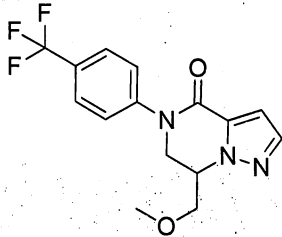
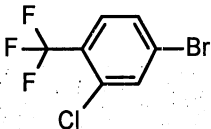
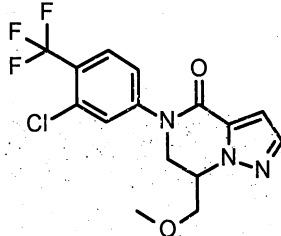
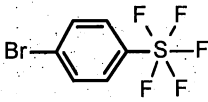
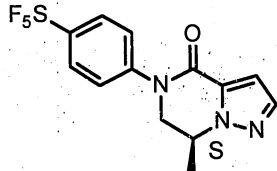
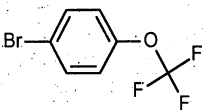
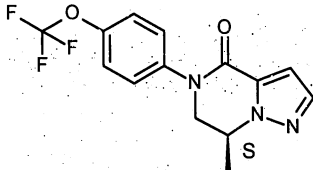
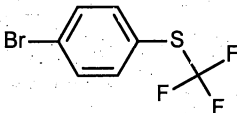
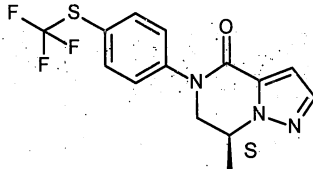
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian I-9 (5 g, 33,01 mmol), đồng(I) iodua (3,78 g, 19,85 mmol) và K_2CO_3 (9,14 g, 66,15 mmol) trong toluen (150 mL) được súc rửa nitơ trong vài phút. Sau đó, thêm 4-bromobenzotriflorua (9,3 mL, 66,1 mmol) và *N,N*-dimethyl-etylendiamin (2,1 mL, 19,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở rt trong 10 phút và sau đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sau đó, thêm DMF (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 8 giờ. Sau đó, thêm nước, dung dịch amoniac cô đặc và DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 50/50). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-14 dưới dạng dầu màu vàng nhạt (9,6 g, 98%).

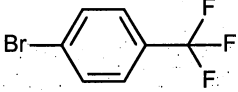
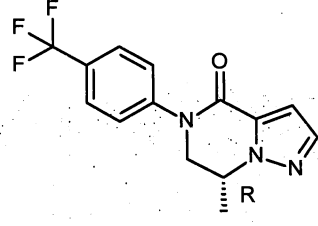
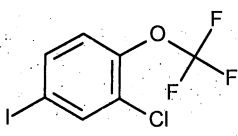
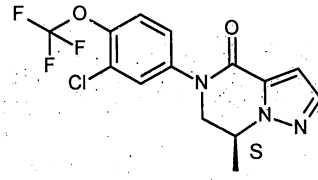
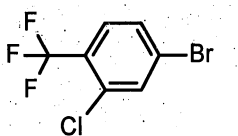
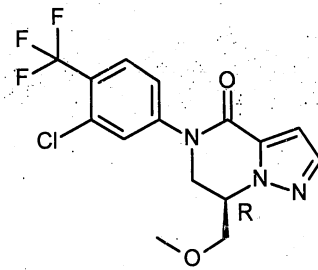
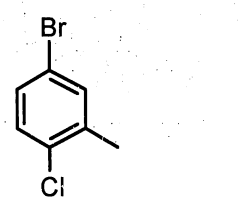
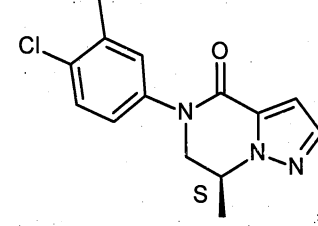
Trong quy trình tương tự quy trình được nêu cho I-14, các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-9	 (dung môi : toluen/DMF)	 I-15
I-9	 (dung môi : toluen/DMF)	 I-16
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-17
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-18
I-9	 (dung môi: toluen/DMF)	 I-19

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-20
I-9	 (dung môi: toluen/DMF)	 I-21
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-22
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-23
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-24

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-25 (*)
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-26
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-27
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-28 (**)
I-9	 (dung môi: toluen/DMF)	 I-29

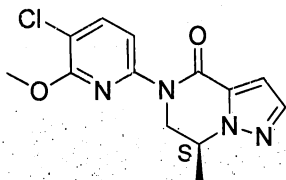
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-13	 (dung môi: toluen)	 I-30
I-13	 (dung môi: toluen)	 I-31
I-9		 I-97
I-9		 I-109
I-9		 I-113

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-120		
I-9		
I-132		
I-9		

(*) Hợp chất trung gian I-25 còn được tạo ra theo quy trình được nêu dưới đây từ I-16 sử dụng *tert*-butyl nitrit làm chất phản ứng.

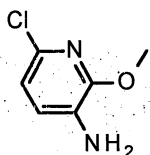
(**) Hợp chất trung gian I-28 còn được tạo ra theo quy trình được nêu dưới đây cho I-35 sử dụng 2-bromo-5-(triflometyl)pyridin làm chất phản ứng.

(*) Hợp chất trung gian 25 (I-25)



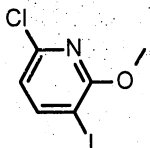
Bổ sung *tert*-butyl nitrit (4,5 mL, 37,52 mmol) vào huyền phù của CuCl_2 (625 mg, 4,646 mmol) và LiCl (492 mg, 11,616 mmol) trong MeCN (10 mL) ở 60°C, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 10 phút. Sau đó, thêm từ từ hợp chất trung gian I-16 (1,43 g, 3,872 mmol) trong MeCN (20 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Sau đó làm lạnh đến 0°C và phản ứng được làm dừng bằng dung dịch HCl loãng và được chiết bằng DCM (2x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 20/80). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-25 (783 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hợp chất trung gian 32 (I-32)



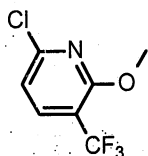
Bổ sung natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 3,7 mL, 64,8 mmol) vào dung dịch chứa 3-amino-2,6-diclopyridin (3 g, 18,4 mmol) được khuấy trong 1,4-dioxan (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 20 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được xử lý với dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng Et_2O , rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-32 (3,09 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 33 (I-33)



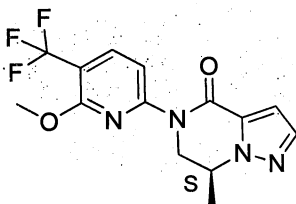
Cho từ từ hợp chất trung gian I-32 trong MeCN (600 mL) vào huyền phù của đồng(I) iodua (7,86 g, 41,3 mmol) và *tert*-butyl nitrit (48 mL, 41,3 mmol) trong MeCN (600 mL), ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó, nó được khuấy ở 65°C trong 1 giờ. Sản phẩm thô được lọc qua điatomit. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng Et₂O. Pha hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-33 (7,96 g, 71%) dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 34 (I-34)



Bổ sung đồng(I) iodua (8,44 g, 44,3 mmol) vào huyền phù của hợp chất trung gian I-33 (7,96 g, 29,53 mmol) và metyl flosulphonyldifloaxetat (8,6 mL, 67,9 mmol) được khuấy trong DMF (60 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sản phẩm thô được lọc qua điatomit. Hỗn hợp được pha loãng bằng Et₂O và được chiết bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được cô cẩn thận trong chân không (không gia nhiệt) để tạo ra hợp chất trung gian I-34 (8,92 g, độ tinh khiết 55%, 78%).

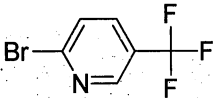
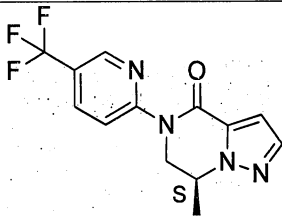
Hợp chất trung gian 35 (I-35)



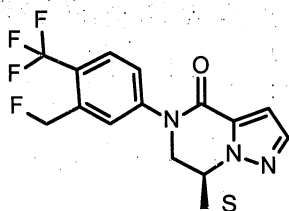
Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (4,39 g, 3,798 mmol) vào huyền phù của hợp chất được khuấy của trung gian I-9 (5,74 g, 37,98 mmol), hợp chất trung gian I-34 (14,88 g,

37,98 mmol), Xantphos (4,40 g, 7,60 mmol), Cs₂CO₃ (24,75 g, 75,958 mmol) trong 1,4-dioxan (140 mL) trong ống bít kín và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm diatômít và được rửa bằng DCM. Lốp hữu cơ được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 50/50). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được cô trong chân không. Sau đó, sản phẩm được tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 20/80). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-35 (5,52 g, 44%) dưới dạng dầu màu nâu mà sẽ hóa rắn khi để yên ở rt.

Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất I-35, các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-9	 (dung môi: toluen)	 I-28

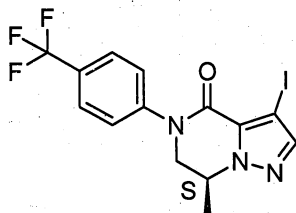
Hợp chất trung gian 36 (I-36)



Bổ sung *Bis*(2-metoxyletyl)amino-sulfur triflorua (4,85 mL, 26,33 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian I-17 (1,71 g, 5,26 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0°C và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến rt và được khuấy ở rt trong 17 giờ. Sau đó, nó được xử lý bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 30/70). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và cô trong chân

không để tạo ra hợp chất trung gian I-36 (1,1 g, 64%) dưới dạng không màu mà sẽ hóa rắn khi để yên ở rt.

Hợp chất trung gian 37 (I-37)

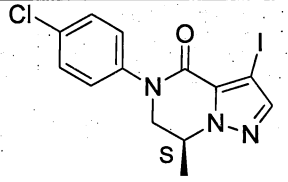
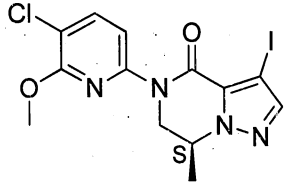
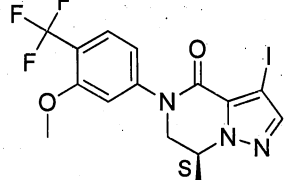
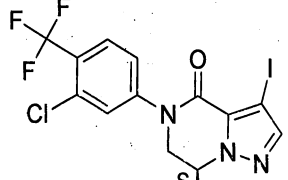
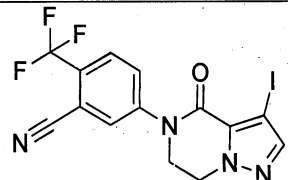
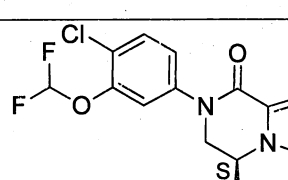
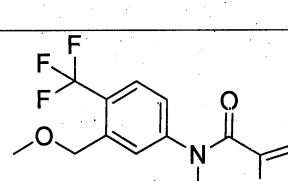
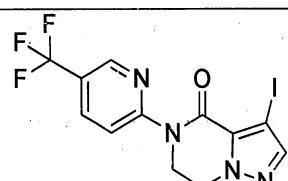
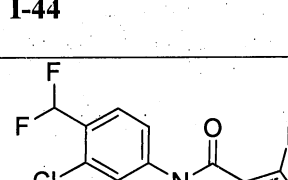
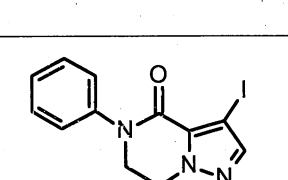


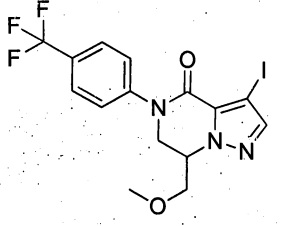
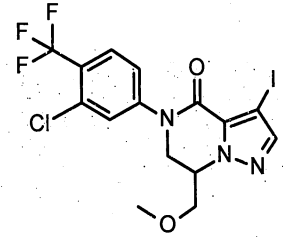
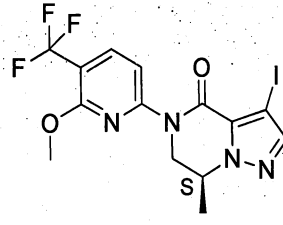
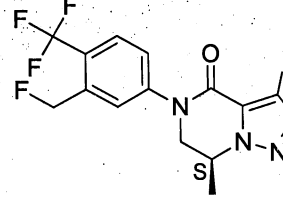
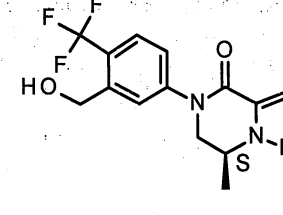
Bổ sung iot (11,55 g, 45,5 mmol) vào dung dịch hợp chứa chất trung gian I-14 (19,2 g, 65,0 mmol) và amoni xeri(IV) nitrat (24,95 g, 45,5 mmol) trong MeCN (350 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được kết tủa bằng DIPE và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột hở ngắn (silica, DCM), sau đó bằng sắc ký cột nhanh (silica; DCM trong heptan 50/50 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-37 dưới dạng chất rắn (24,8 g, 90%).

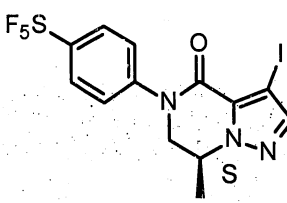
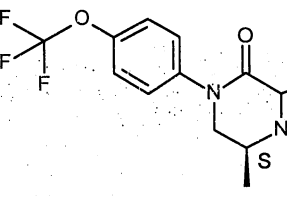
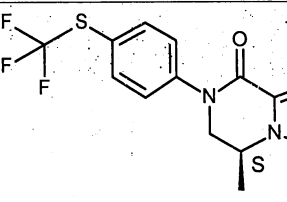
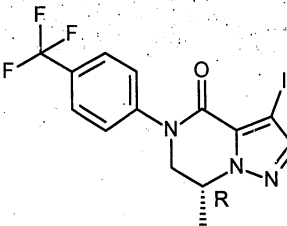
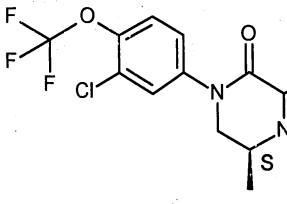
Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-37, các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp:

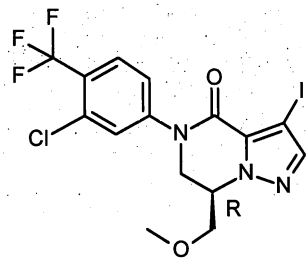
Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được
I-15	 I-38
I-18	

Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được
	I-39
I-19	 I-40

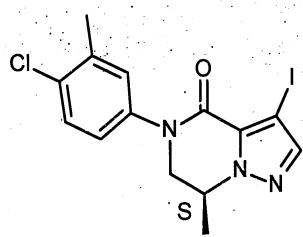
Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được	Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được
I-20	 I-41	I-25	 I-46
I-21	 I-42	I-26	 I-47
I-22	 I-43	I-27	 I-48
I-23	 I-44	I-28	 I-49
I-24	 I-45	I-29	 I-50

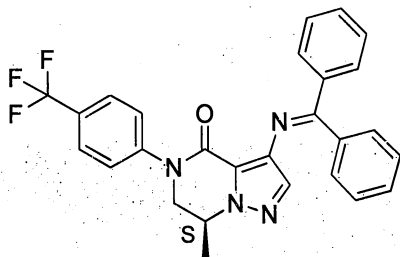
Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được
I-30	 I-51
I-31	 I-52
I-35	 I-53
I-36	 I-54
I-17	 I-55

Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được
I-97	 I-108
I-109	 I-110
I-113	 I-114
I-121	 I-122
I-128	 I-129

Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được
I-134	 I-135

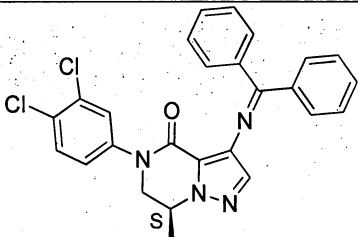
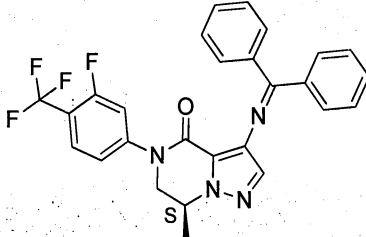
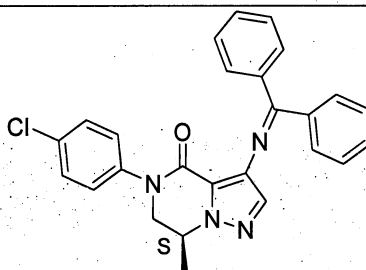
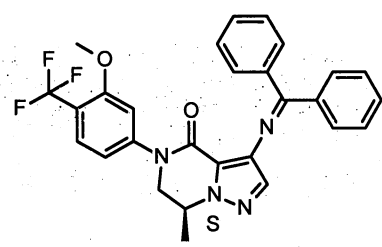
Hợp chất trung gian 56 (I-56)

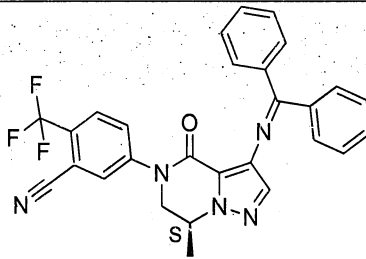
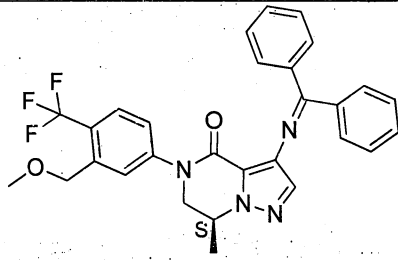
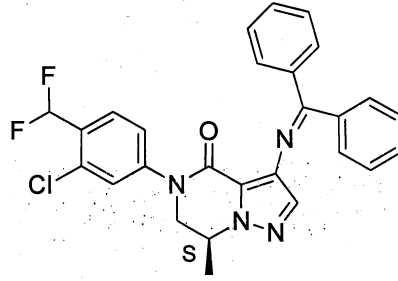
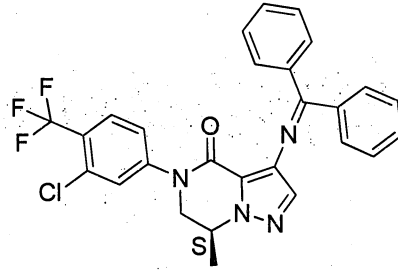
Nguyên liệu ban đầu (SM)	Hợp chất trung gian thu được
I-136	 I-137

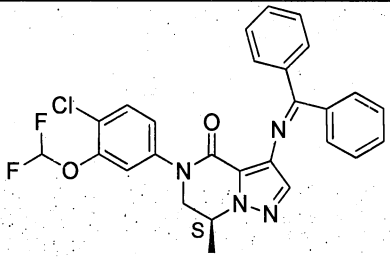
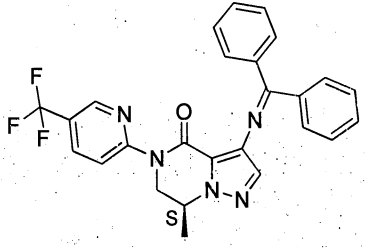
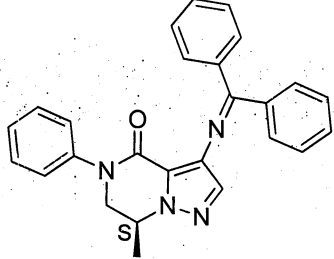
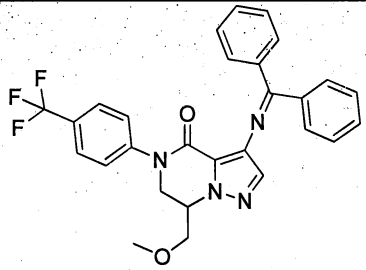


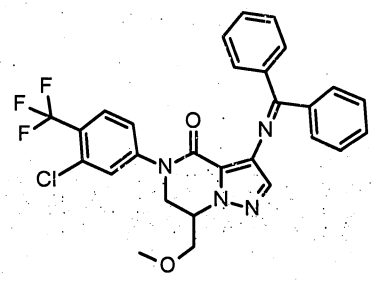
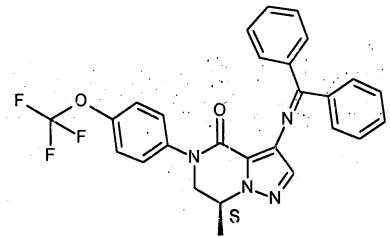
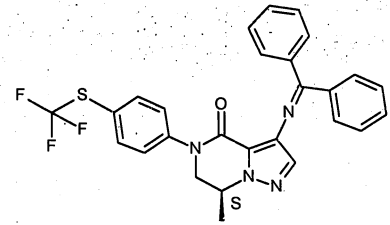
Bổ sung benzophenon imin (0,398 mL, 2,374 mmol) vào huyền phù được khuấy của hợp chất trung gian I-37 (500 mg, 1,187 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (109 mg, 0,119 mmol), BINAP (221 mg, 0,356 mmol) và natri *tert*-butoxit (205 mg, 2,137 mmol) trong toluen đã loại khí (10 mL) trong ống kín và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 7 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua tấm diatômít. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0 và dung dịch amoniac 7M trong MeOH trong DCM 0/100 đến 3/97). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế lần nữa bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 0/100 đến 70/30). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-56 (370 mg, 65%) dưới dạng sáp màu vàng.

Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-56, các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp:

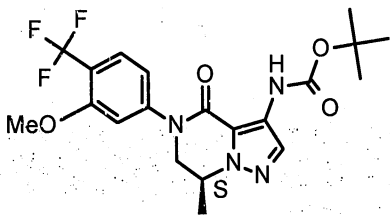
SM	Hợp chất trung gian thu được
I-38	
I-57	
I-40	
I-58	
I-41	
I-59	
I-42	
I-60	

SM	Hợp chất trung gian thu được
I-43	
I-61	
I-44	
I-62	
I-45	
I-63	
I-47	
I-64	

SM	Hợp chất trung gian thu được
I-48	 I-65
I-49	 I-66
I-50	 I-67
I-51	 I-68

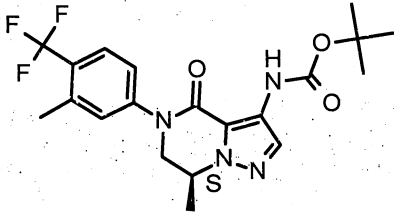
SM	Hợp chất trung gian thu được
I-52	 I-69
I-110	 I-111
I-114	 I-115

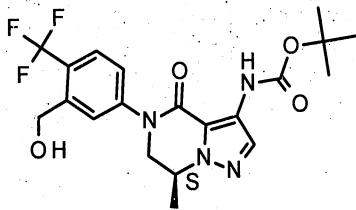
Hợp chất trung gian 70 (I-70)



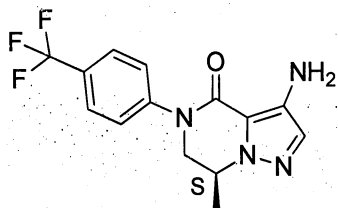
Bổ sung đồng(I) iodua (170 mg, 0,886 mmol) vào huyền phù được khuấy của hợp chất trung gian I-53 (4 g, 8,865 mmol), *tert*-butyl cacbamat (1,25 g, 10,64 mmol), (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin (0,11 mL, 0,886 mmol) và K₃PO₄ (3,76 g, 17,73 mmol) trong 1,4-dioxan (80 mL) trong môi trường nitơ trong ống kín. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. *Tert*-butyl cacbamat (0,52 g, 4,43 mmol), đồng(I) iodua (68 mg, 0,354 mmol), (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin (43 µL, 0,354 mmol) và K₃PO₄ (1,51 g, 7,092 mmol) bổ sung được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 20 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm diatômít, được rửa bằng EtOAc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong heptan 50/50 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-70 (2,15 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu be.

Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-70, các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất trung gian thu được
I-39	 I-71

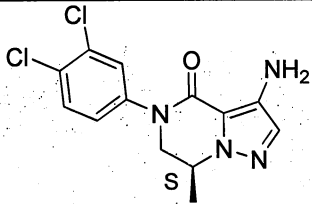
Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất trung gian thu được
I-55	 I-72

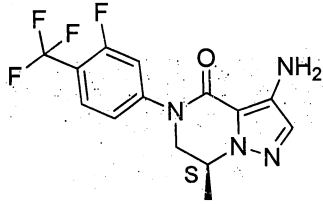
Hợp chất trung gian 73 (I-73)

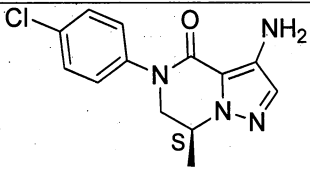
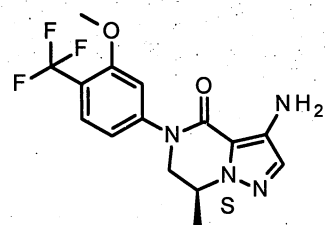
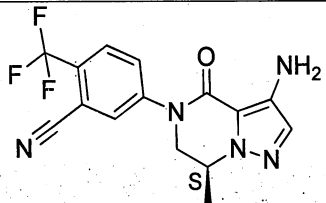
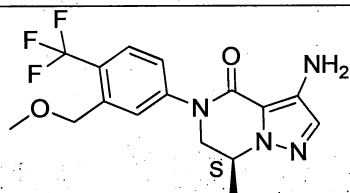
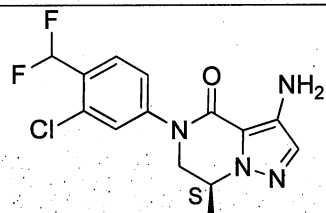


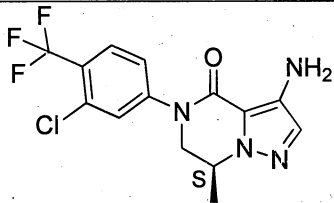
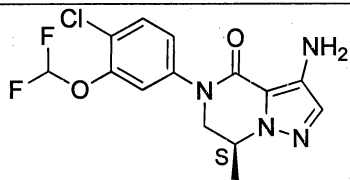
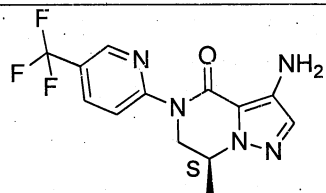
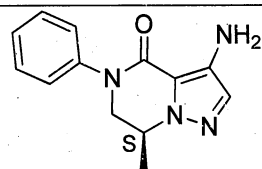
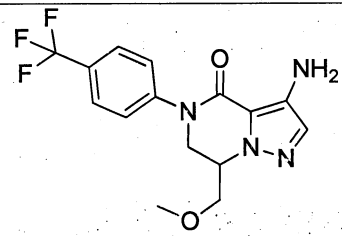
Cho HCl (dung dịch chứa nước 1M, 6,6 mL, 6,6 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-56 (370 mg, 0,780 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa. Lốp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 80/20). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-73 (226 mg, độ tinh khiết 93%, 89%) dưới dạng dầu màu vàng.

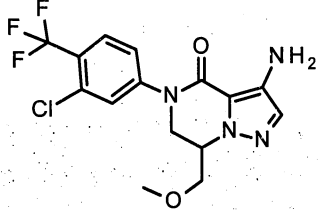
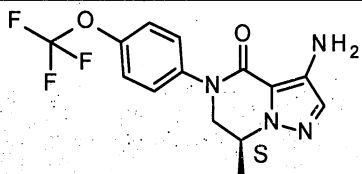
Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-73, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

SM	Hợp chất trung gian thu được
I-57	 I-74

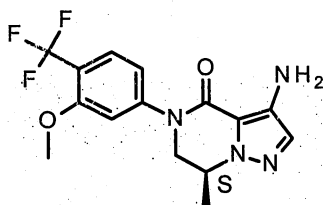
SM	Hợp chất trung gian thu được
I-58	 I-75

SM	Hợp chất trung gian thu được
I-59	 I-76
I-60	 I-77
I-61	 I-78
I-62	 I-79
I-63	 I-80

SM	Hợp chất trung gian thu được
I-64	 I-81
I-65	 I-82
I-66	 I-83
I-67	 I-84
I-68	 I-85

SM	Hợp chất trung gian thu được
I-69	 I-86
I-111	

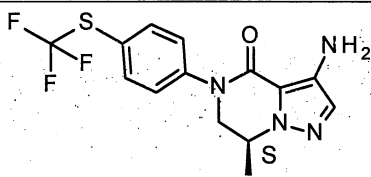
Hợp chất trung gian 87 (I-87)

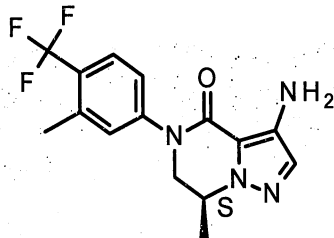
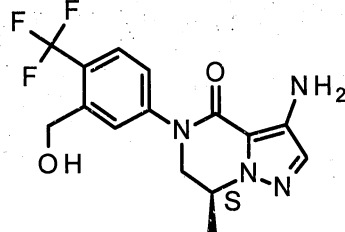


Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 12,2 mL, 48,817 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-70 (2,15 g, 4,88 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được bazơ hóa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 80/20). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-87 (1,5 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu be.

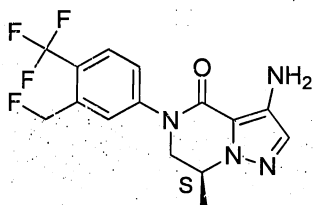
Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-87, hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất trung gian thu được
---------------------	------------------------------

SM	Hợp chất trung gian thu được
	I-112
I-115	 I-116

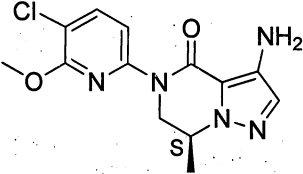
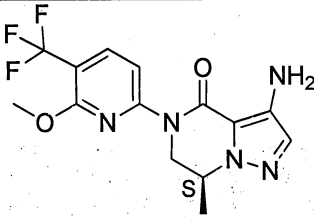
Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất trung gian thu được
I-71	 I-88
I-72	 I-89

Hợp chất trung gian 90 (I-90)

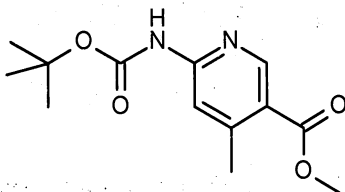


Bổ sung DMSO (1,9 mL) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian I-54 (150 mg, 0,331 mmol), natri azit (64 mg, 0,993 mmol), đồng(I) iodua (31 mg, 0,165 mmol) và natri cacbonat (70 mg, 0,662 mmol). Hỗn hợp được sục rửa nitơ trong vài phút. Thêm *N,N'*-dimetyletylendiamin (35 μ L, 0,331 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 20 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch NH_4OH loãng và được chiết bằng EtOAc (x2). Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 40/60). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-90 (40 mg, độ tinh khiết 85%, 29%) dưới dạng bột màu vàng.

Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-90, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất trung gian thu được
I-46	 I-91
I-53	 I-92

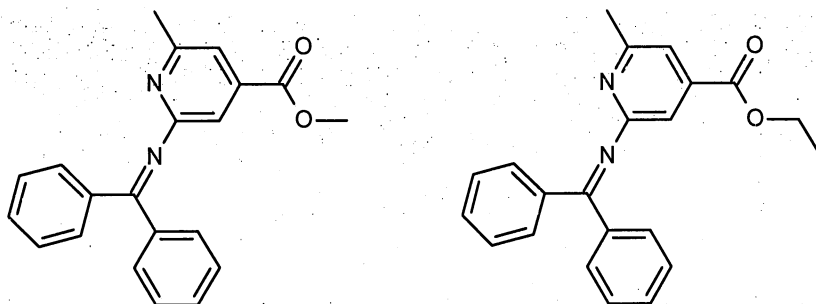
Hợp chất trung gian 93 (I-93)



Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (1,02 g, 4,693 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 6-amino-4-metylnicotinat (650 mg, 3,911 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (33 mg, 0,274 mmol) trong THF (50 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm đến rt và được khuấy trong 16 giờ. Thêm di-*tert*-butyl dicacbonat (0,68 g, 0683 mmol) ở rt và hỗn hợp được khuấy ở rt thêm 24 giờ nữa. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được hòa tan trong DCM và được rửa bằng HCl 0,5N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 5/95). Các phân đoạn mong muốn được

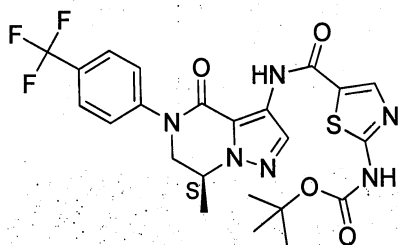
gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-93 (0,8 g, độ tinh khiết 85%, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 94 (I-94)



Bổ sung benzophenon imin (0,904 mL, 5,387 mmol) vào huyền phù được khuấy của methyl 2-clo-6-methylpyridin-4-carboxylat (500 mg, 2,694 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (121 mg, 0,538 mmol), BINAP (503 mg, 0,808 mmol) và Cs_2CO_3 (1,75 g, 5,387 mmol) trong 1,4-dioxan đã loại khí (10 mL), trong ống kín và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc/MeOH và được lọc qua diatômít và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 20/80, sau đó là silica, EtOAc trong heptan 0/100 đến 20/80). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-94 (790 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

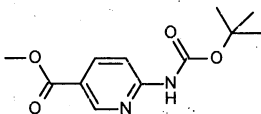
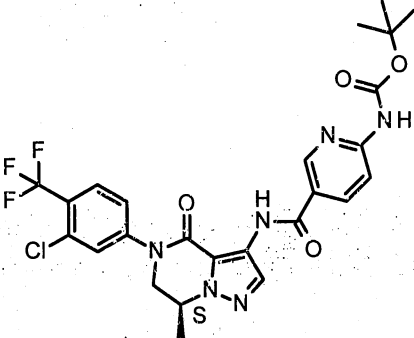
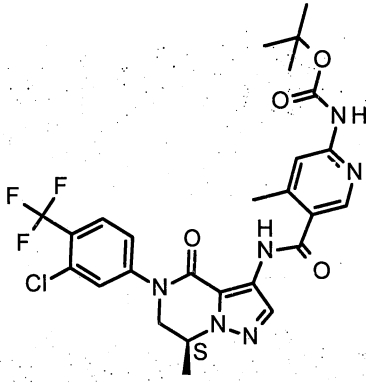
Hợp chất trung gian 95 (I-95)

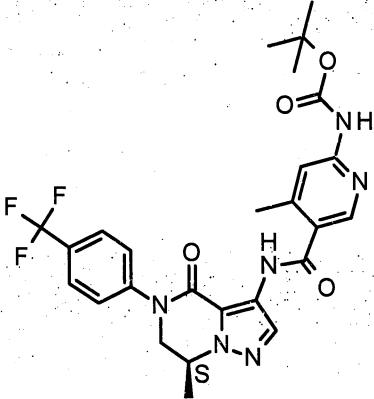
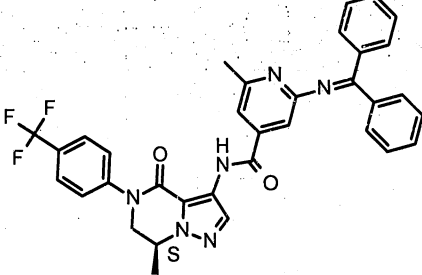
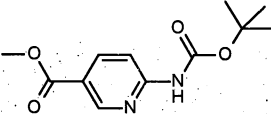
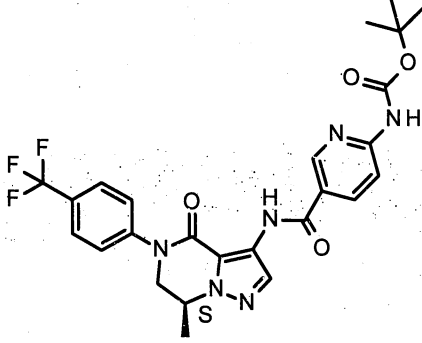


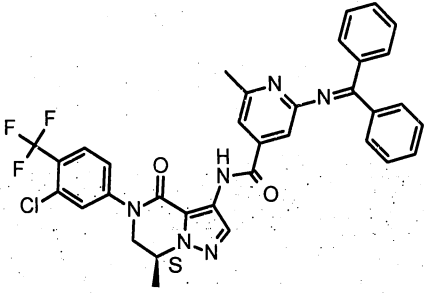
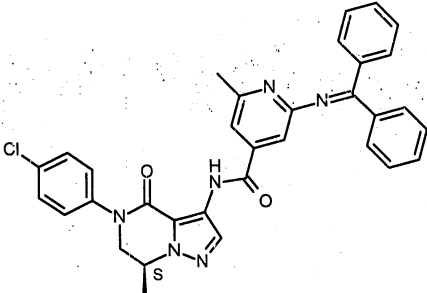
Bổ sung lithi *bis*(trimetylsilyl)amit (1M trong THF, 1 mL, 1,015 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-73 (90 mg, 0,29 mmol) và etyl 2-(*tert*-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylat (90 mg, 0,33 mmol) trong THF khan (3 mL) ở 0°C và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút và ở rt trong 3 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và

chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 70/30). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-95 (70 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

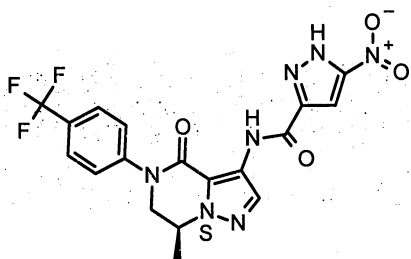
Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-95, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-81		 I-96
I-81	I-93	 I-98

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-73	I-93	 I-99
I-73	I-94	 I-100
I-73		 I-101

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-81	I-94	 I-102
I-76	I-94	 I-130

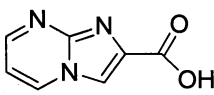
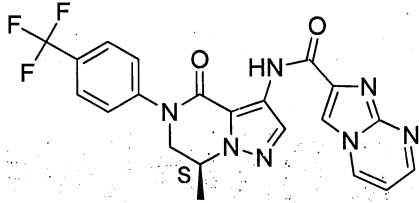
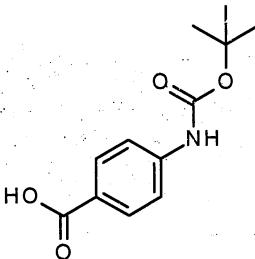
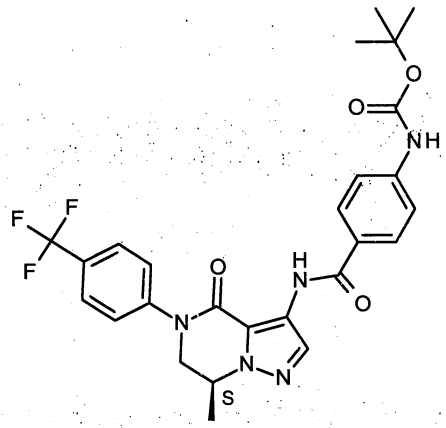
Hợp chất trung gian 102 (I-102)



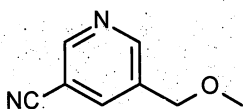
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian I-73 (160 mg, 0,515 mmol), axit 5-nitro-3-pyrazolcarboxylic (97 mg, 0,619 mmol), HATU (333 mg, 0,876 mmol) và DIPEA (135 μ L, 0,773 mmol) trong DMF (4 mL) được khuấy ở rt trong 20 giờ. Hỗn hợp được pha loãng trong DCM và được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; dung dịch amoniac 7N trong MeOH trong DCM 0/100 đến 10/90). Các phân đoạn mong muốn được gom lại, dung

môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-102 (136 mg, độ tinh khiết 86%, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-102, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Sản phẩm hợp chất trung gian
I-73		 I-103
I-73		 I-131

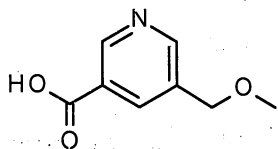
Hợp chất trung gian 104 (I-104)



Cho 3-bromo-5-(metoxymetyl)pyridin (173999-17-2, 591 mg, 2,926 mmol), kẽm xyanua (687 mg, 5,852 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (220 mg, 0,190 mmol) trong MeCN (5 mL) vào ống nghiệm kín. Hỗn hợp được khuấy ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô được lọc qua tấm diatômít và dung môi được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM

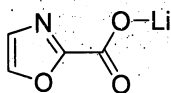
0/100 đến 50/50). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-104 (440 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 105 (I-105)



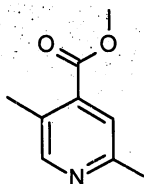
Bổ sung NaOH (10% trong nước, 5,4 mL) vào huyền phù được khuấy của hợp chất trung gian I-104 (430 mg, 2,902 mmol) trong EtOH (7,2 mL) trong ống kín. Hỗn hợp được khuấy ở 115°C trong 3 giờ và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Lớp nước được axit hóa bằng HCl 3N cho đến khi pH = 2,0 và sau đó được chiết bằng EtOAc và butanol. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-105 (227 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 106 (I-106)



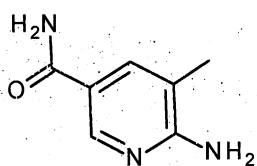
LiOH (34 mg, 1,417 mmol) được hòa tan trong nước cất (0,013 mL, 0,709 mmol) và được thêm vào dung dịch được khuấy chứa ethyl oxazol-2-carboxylat (100 mg, 0,709 mmol) trong THF (1 mL) ở rt. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-106 (84 mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 107 (I-107)



Hai dung dịch methyl 2,5-dicloisonicotinat (623585-74-0, 894 mg, 4,34 mmol) trong THF (18 mL) và dimethyl kẽm (2M trong toluen, 5,3 mL, 10,6 mmol) trong toluen (12,7 mL) được bơm sử dụng bơm xylanh qua cột chứa SyliCat® DPP-Pd (800 mg, 0,26 mmol/g) ở 80°C, 0,1 mL/phút (mỗi lần), Rt= 5 phút. Dung dịch đầu ra được gom lại trên nước và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM và rửa bằng nước (3x). Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-107 (481 mg, 67%) dưới dạng dầu/chất rắn không màu.

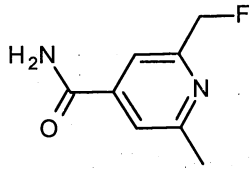
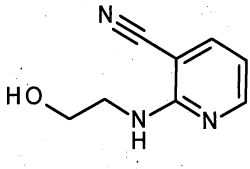
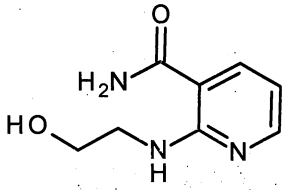
Hợp chất trung gian 117 (I-117)



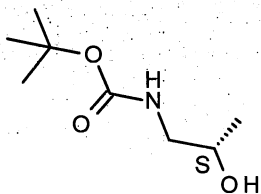
Dung dịch 6-amino-5-metyl-pyridin-3-carbonitril (31 mg, 0,23 mmol) trong axit sulfuric (0,37 mL) được khuấy ở rt trong 3 ngày. Hỗn hợp được rót lên đá và sau đó nó được bazơ hóa cẩn thận bằng NH₄OH. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-117 (50 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu be.

Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho hợp chất trung gian I-117, hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Sản phẩm hợp chất trung gian
	I-126

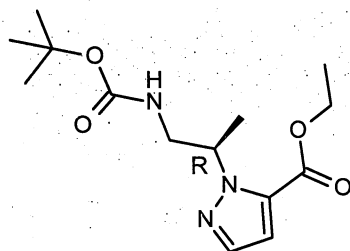
	I-127
I-138	
	I-139
	
	I-140

Hợp chất trung gian 118 (I-118)



Hợp chất trung gian I-118 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả cho hợp chất trung gian I-3. Bắt đầu từ (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (13,24 g, 176,31 mmol) thu được hợp chất trung gian I-118 dưới dạng dầu không màu (32,4 g, định lượng) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

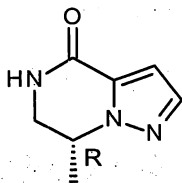
Hợp chất trung gian 119 (I-119)



Hợp chất trung gian I-119 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả cho hợp chất trung gian I-4. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-1 (10 g, 71,36 mmol)

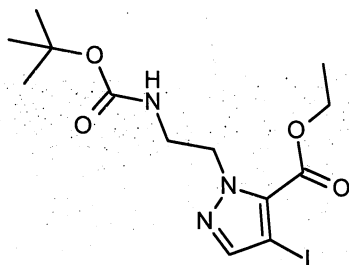
và hợp chất trung gian I-118 (15,79 g, 85,63 mmol), thu được hợp chất trung gian I-119 dưới dạng dầu màu vàng (42,86 g, độ tinh khiết 49%, định lượng) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 120 (I-120)



Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 76 mL, 303,67 mmol) vào dung dịch chứa I-119 (42,86 g, 70,62 mmol, độ tinh khiết 49%) trong MeCN (154,6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (50 mL) và bổ sung thêm HCl (4M trong dioxan, 57 mL, 229,52 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 3 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được hòa tan trong NaHCO₃ (dung dịch nước bão hòa, 203 mL) và được khuấy ở rt trong 20 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được nghiền nhỏ bằng Et₂O để tạo ra hợp chất trung gian I-120 (7,41 g, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

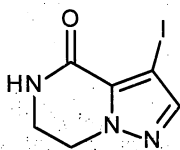
Hợp chất trung gian 123 (I-123)



Hợp chất trung gian I-123 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả cho hợp chất trung gian I-4. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-2 (2 g, 7,52 mmol) và *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)etanolamin (1,28 mL, 8,27 mmol), thu được hợp chất trung

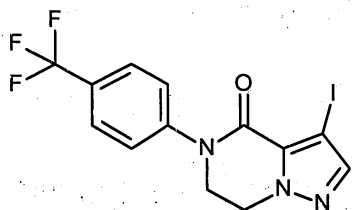
gian I-123 (3,5 g, độ tinh khiết 79%, định lượng) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 124 (I-124)



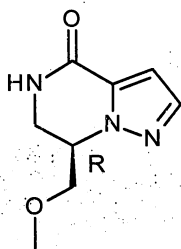
Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 32,07 mL, 128,29 mmol) vào dung dịch I-123 (3,5 g, 8,55 mmol, độ tinh khiết 79%) trong 1,4-dioxan (25 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi một phần trong chân không và phần còn lại được pha loãng bằng NaHCO₃ (dung dịch nước 10%, 40 mL) và được khuấy ở rt trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được nghiền nhỏ bằng Et₂O để tạo ra hợp chất trung gian I-124 (0,6 g, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 125 (I-125)

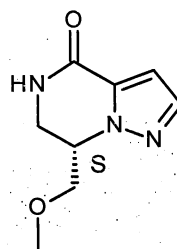


Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian I-124 (500 mg, 1,9 mmol), đồng(I) iodua (110 mg, 0,57 mmol) và K₂CO₃ (530 mg, 3,8 mmol) trong hỗn hợp toluen (8,6 mL) và DMF (1,15 mL) được súc rửa nitơ trong vài phút. Sau đó, thêm 4-iodobenzotriflorua (1,03 g, 3,8 mmol) và *N,N*-dimetyl-etylendiamin (0,061 mL, 0,57 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở 75°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua diatômít và được rửa bằng DCM. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 5/95). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-125 (200 g, 26%).

Hợp chất trung gian 132 (I-132) và 133 (I-133)



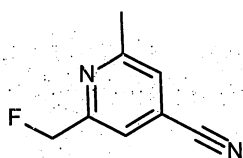
I-132



I-133

Hợp chất trung gian I-13 (4,7 g, 25,94 mmol) được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 μ m 250x30mm, Pha động: 94,5% CO₂, 5,5% MeOH) để tạo ra hợp chất trung gian I-132 (2,16 g, 46%) và hợp chất trung gian I-133 (2,11 g, 45%).

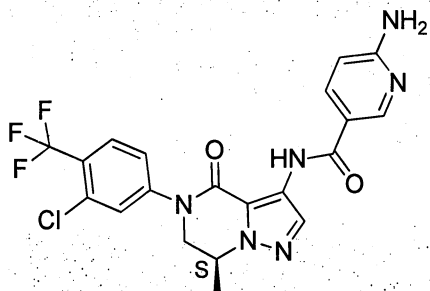
Hợp chất trung gian 138 (I-138)



Bổ sung DAST (1,0M trong DCM, 75 μ L, 0,61 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(hydroxymethyl)-6-metyl-pyridin-4-carbonitril (70 mg, 0,47 mmol) trong DCM (1 mL) ở -35°C. Hỗn hợp được khuấy ở -35°C trong 30 phút. Sau đó, bổ sung thêm DAST (1,0M trong DCM, 40,5 μ L, 0,33 mmol) và khuấy ở -35°C thêm 1 giờ nữa. Hỗn hợp được xử lý ở -35°C bằng dung dịch bão hòa NaHCO₃ và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong heptan 5/95 đến 60/40). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian I-138 (12 mg, 17%).

Điều chế hợp chất cuối

Ví dụ 1 (E-1) 6-Amino-N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 1)

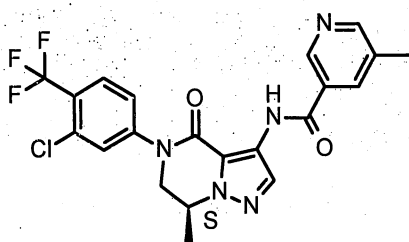


Từ hợp chất trung gian I-81: cho từng phần axit 6-aminonicotinic (310 mg, 2,248 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-81 (310 mg, 0,899 mmol), PyBOP® (1169 mg, 2,248 mmol) và Et₃N (0,436 mL, 3,147 mmol) trong DMF (5 mL) trong 2 giờ. Phản ứng được khuấy ở rt trong 6 giờ và sau đó ở 80°C trong 9 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và dung môi được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra sản phẩm chưa tinh khiết, được tinh chế thêm bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 µm; pha động: Gradient từ 60% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 40% MeCN đến 43% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 57% MeCN), tạo ra hợp chất cuối hợp chất số 1 (161 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Từ hợp chất trung gian I-96: cho HCl (1M trong nước, 39,6 mL, 39,6 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-96 (2,8 g, 4,95 mmol) trong 1,4-dioxan (120 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được bazơ hóa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại, dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được nghiền nhỏ bằng DIPE, sau đó được nghiền nhỏ bằng MeOH ở 50°C. Phần chưa tinh khiết

được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được nghiền nhỏ bằng DIPE/MeOH để tạo ra hợp chất cuối hợp chất số 1 (1,49 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,72 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H) 4,01 (dd, $J=12,5$, 8,3 Hz, 1 H) 4,20 (dd, $J=12,5$, 4,2 Hz, 1 H) 4,66 - 4,76 (m, 1 H) 5,00 (br. s., 2 H) 6,52 (dd, $J=8,8$, 0,5 Hz, 1 H) 7,39 - 7,44 (m, 1 H) 7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,95 (dd, $J=8,7$, 2,4 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,70 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H) 9,56 (br. s, 1 H).

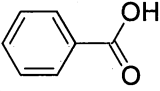
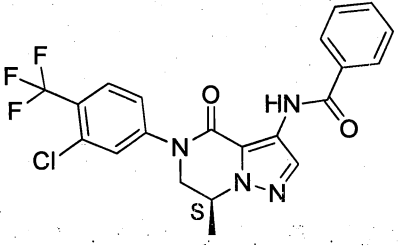
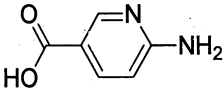
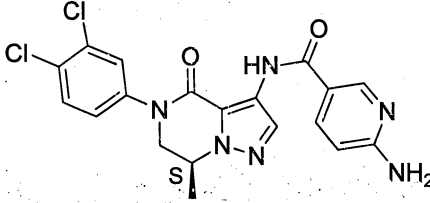
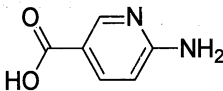
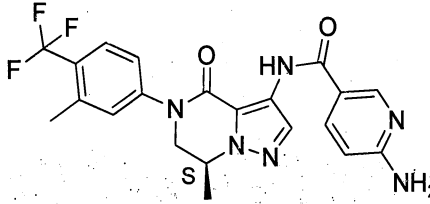
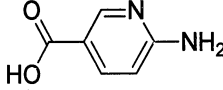
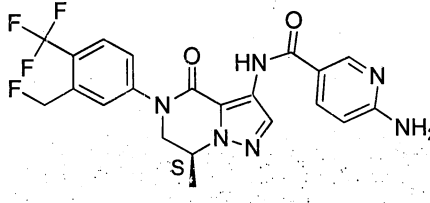
Ví dụ 2 (E-2) N-[(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 101)

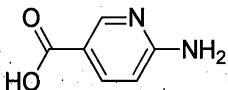
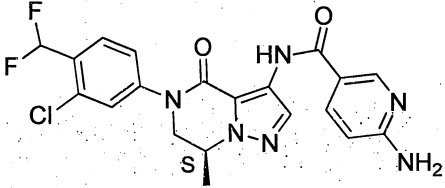
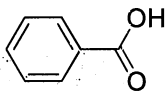
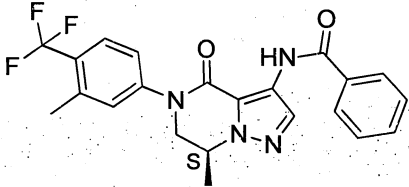
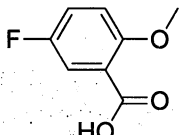
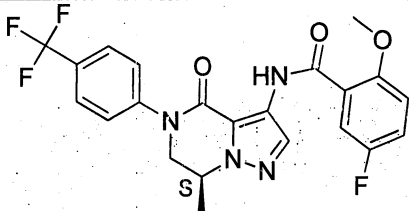
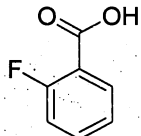
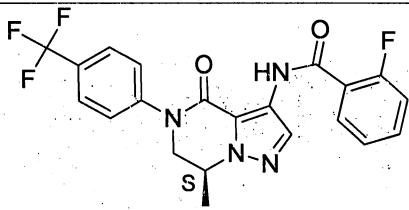
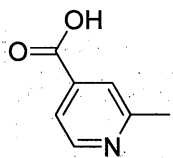
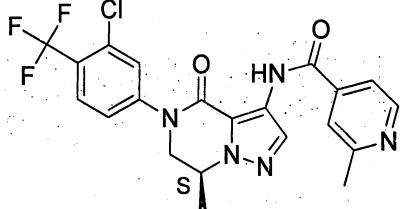


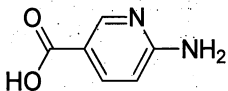
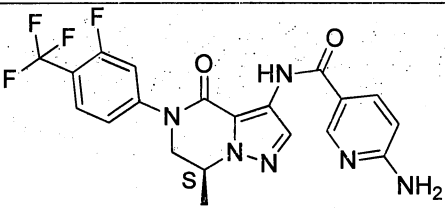
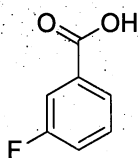
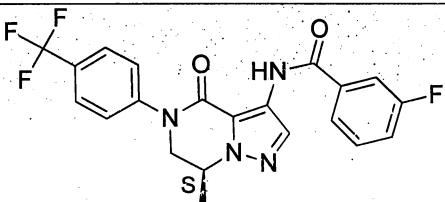
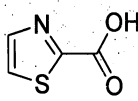
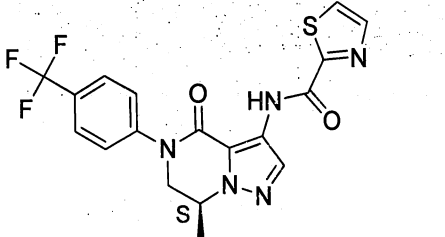
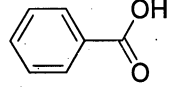
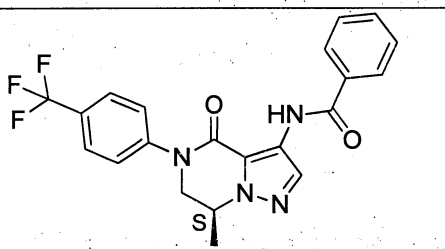
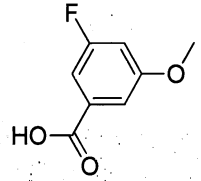
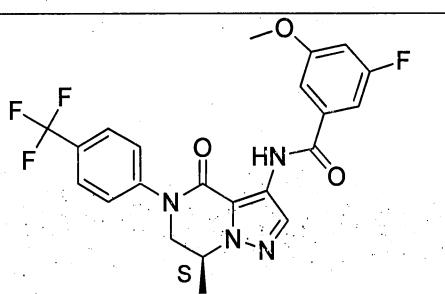
Thêm DIPEA (0,114 mL, 0,652 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-81 (150 mg, 0,435 mmol), axit 5-metyl nicotinic (71 mg, 0,522 mmol) và HATU (281 mg, 0,739 mmol) được khuấy trong DMF (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và hỗn hợp được pha loãng DCM và được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl . Lóp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong heptan 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra phần còn lại được tinh chế lại bằng HPLC RP (Pha tĩnh: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μm), Pha động: Gradient từ 60% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ / NH_4OH 0,1% pH = 9 trong nước, 40% MeCN đến 43% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ / NH_4OH 0,1% pH = 9 trong nước, 57% MeCN) và sau đó được nghiền nhỏ bằng Et_2O để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 101 (95 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,74 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 4,03 (dd, $J=12,6$, 8,2 Hz, 1 H) 4,22 (dd, $J=12,6$, 4,2 Hz, 1 H) 4,69 - 4,78 (m, 1 H) 7,43 (dd, $J=8,5$, 1,6 Hz, 1 H) 7,60

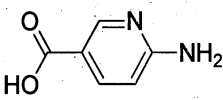
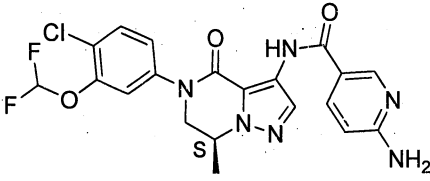
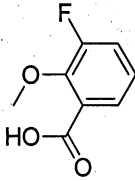
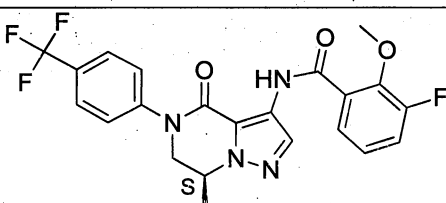
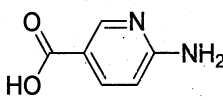
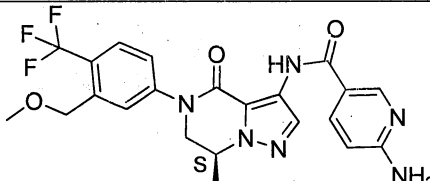
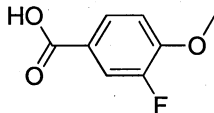
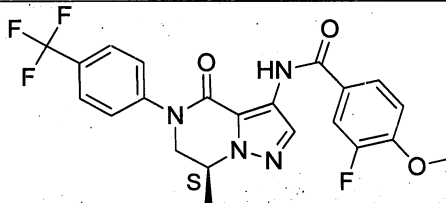
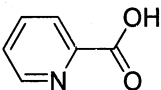
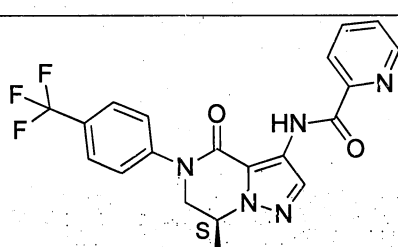
(d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,63 (br. s., 1 H) 9,00 (br. s., 1 H) 9,74 (br. s, 1 H).

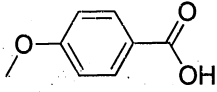
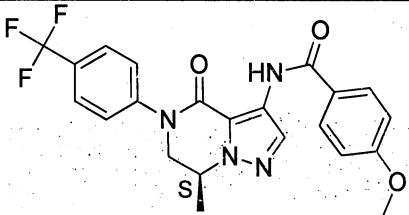
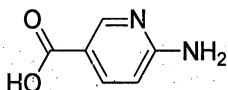
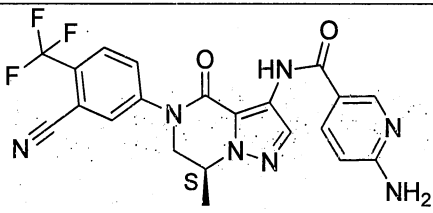
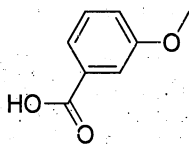
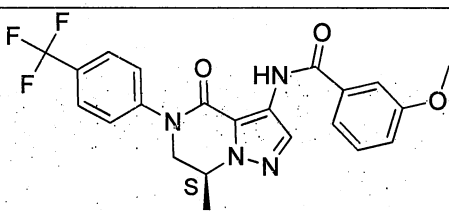
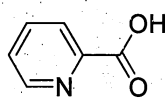
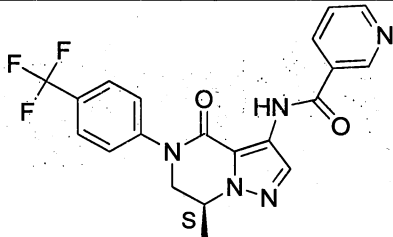
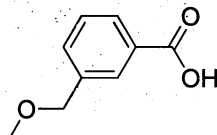
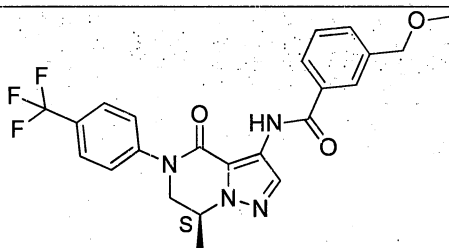
Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho E-2, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

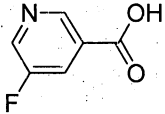
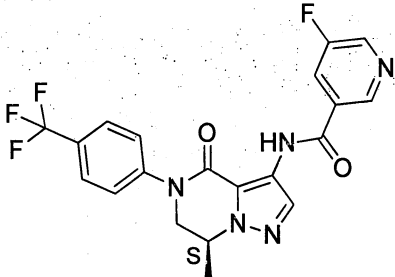
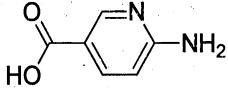
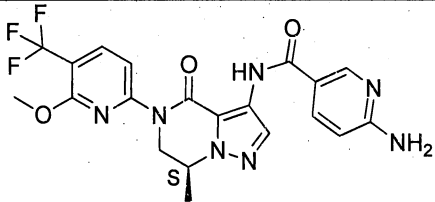
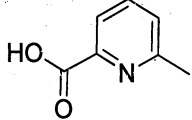
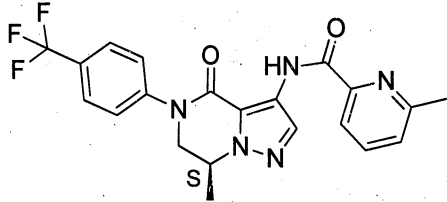
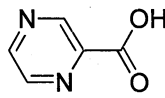
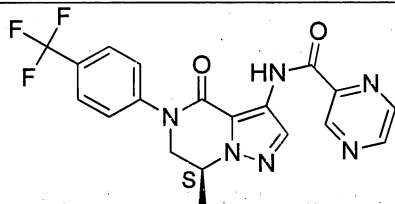
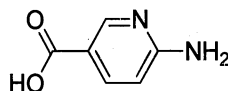
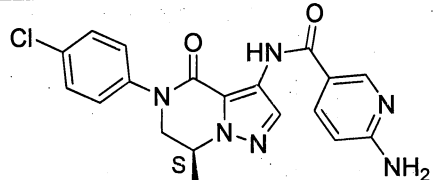
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-81		 Hợp chất số 2
I-74		 Hợp chất số 3
I-71		 Hợp chất số 4
I-90		 Hợp chất số 5 (*)

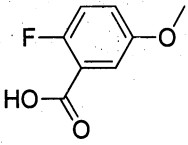
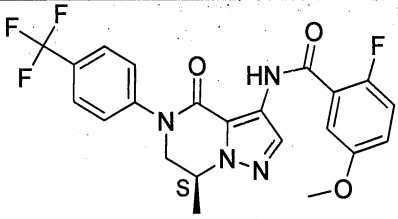
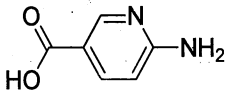
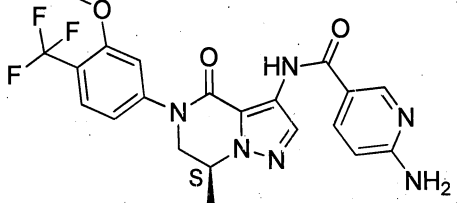
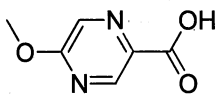
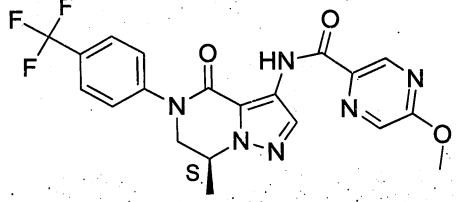
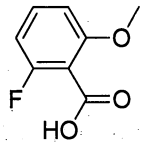
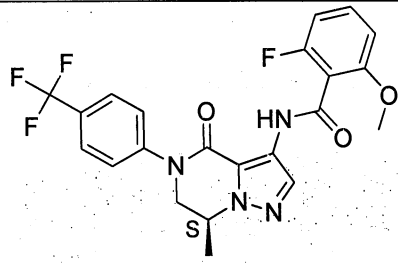
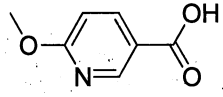
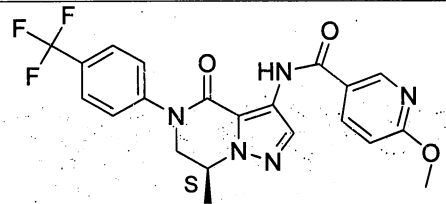
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-80		 Hợp chất số 6
I-71		 Hợp chất số 7
I-73		 Hợp chất số 10
I-73		 Hợp chất số 11
I-81		 Hợp chất số 12

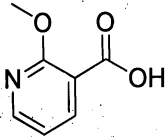
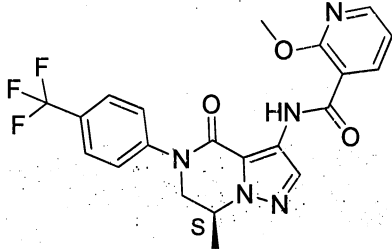
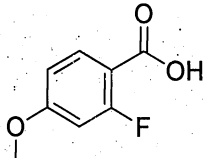
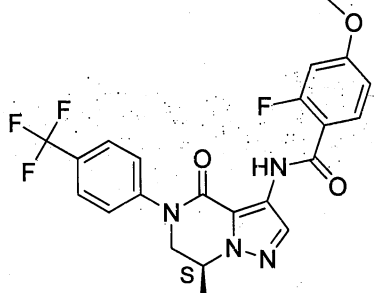
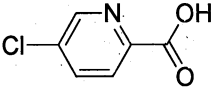
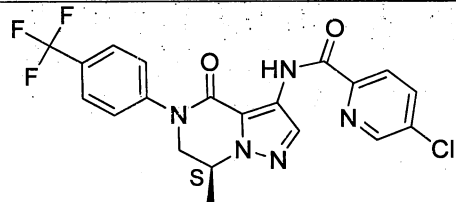
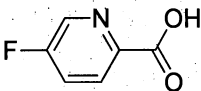
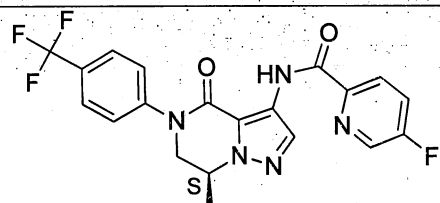
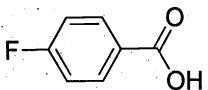
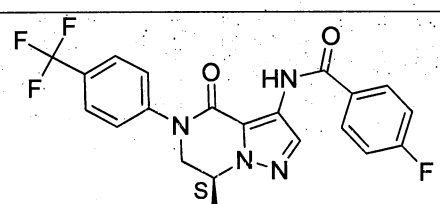
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-75		 Hợp chất số 13
I-73		 Hợp chất số 14
I-73		 Hợp chất số 15
I-73		 Hợp chất số 16
I-73		 Hợp chất số 17

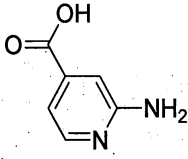
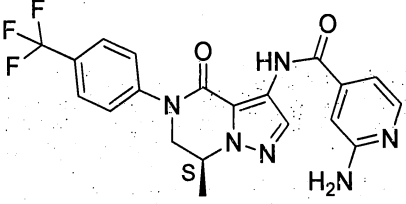
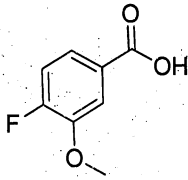
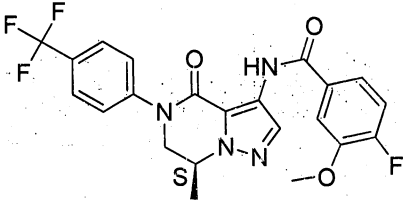
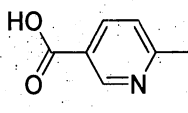
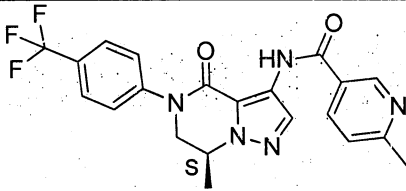
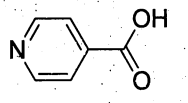
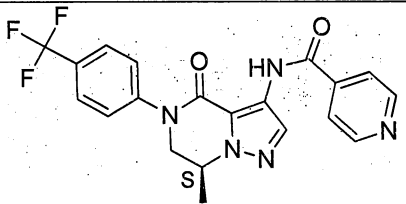
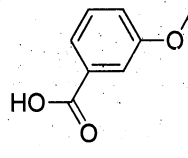
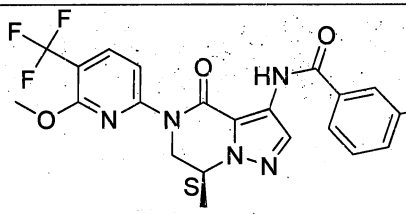
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-82		 Hợp chất số 18
I-73		 Hợp chất số 19
I-79		 Hợp chất số 22
I-73		 Hợp chất số 23
I-73		 Hợp chất số 24

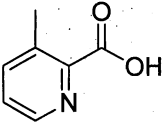
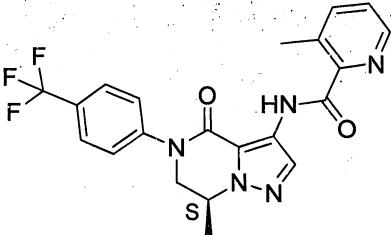
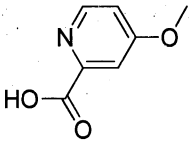
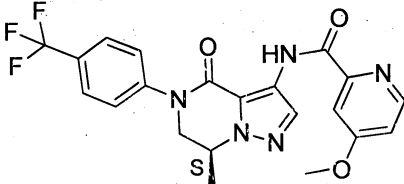
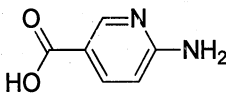
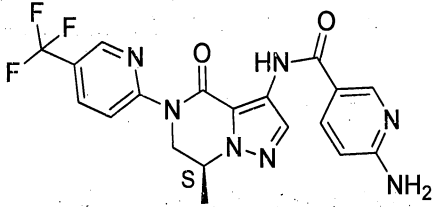
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 25
I-78		 Hợp chất số 26
I-73		 Hợp chất số 27
I-73		 Hợp chất số 28
I-73		 Hợp chất số 30

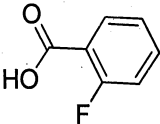
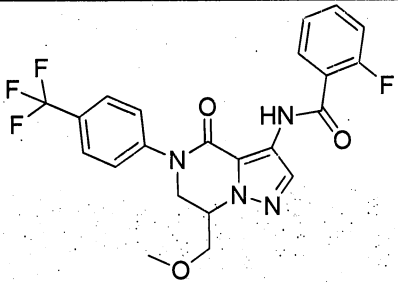
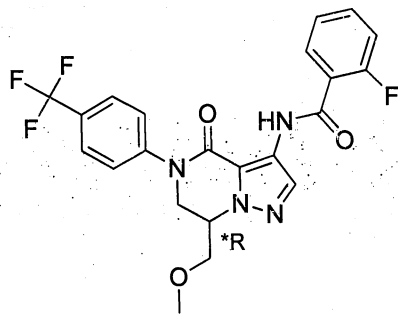
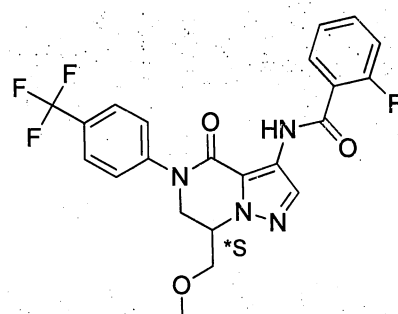
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 31
I-92		 Hợp chất số 33
I-73		 Hợp chất số 34
I-73		 Hợp chất số 35
I-76		 Hợp chất số 36

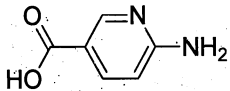
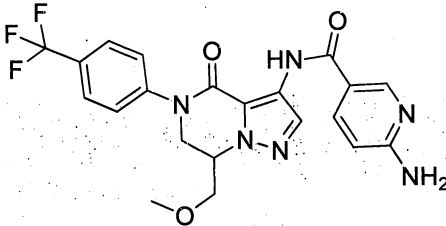
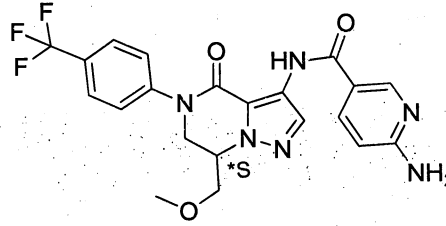
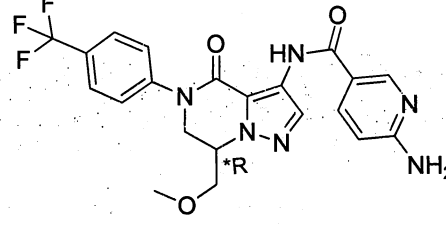
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 37
I-77		 Hợp chất số 38
I-73		 Hợp chất số 39
I-73		 Hợp chất số 41
I-73		 Hợp chất số 42

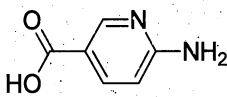
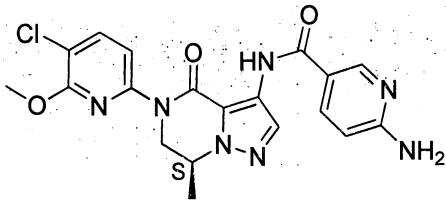
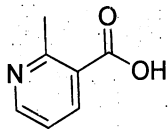
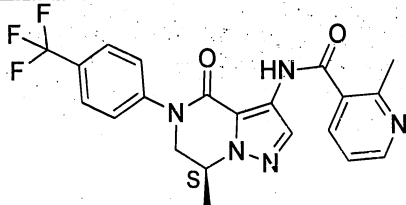
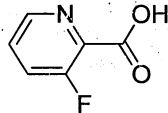
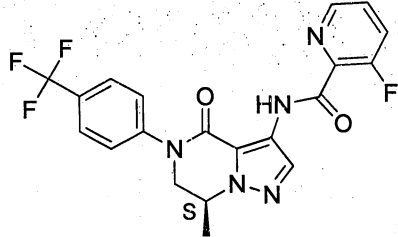
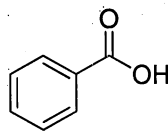
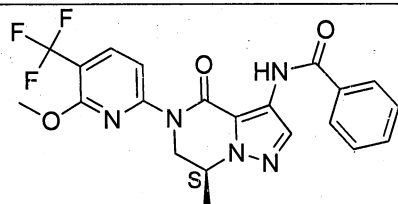
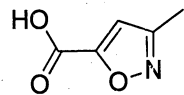
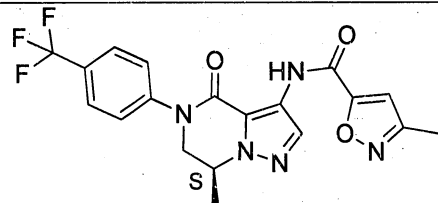
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 43
I-73		 Hợp chất số 44
I-73		 Hợp chất số 46
I-73		 Hợp chất số 48
I-73		 Hợp chất số 49

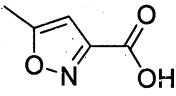
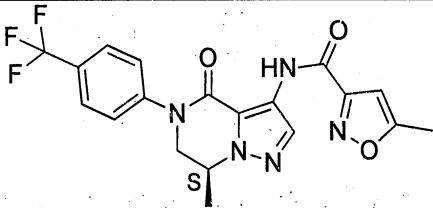
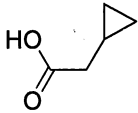
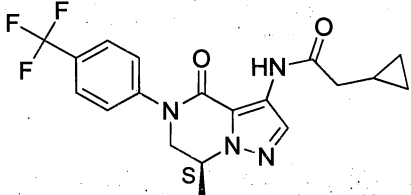
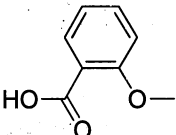
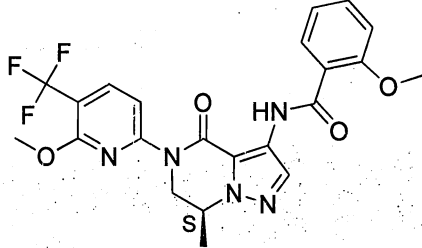
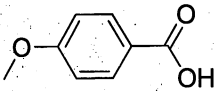
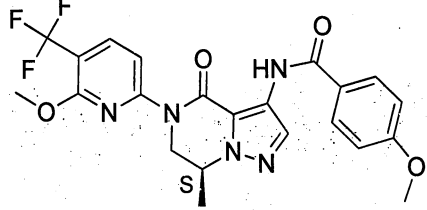
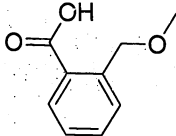
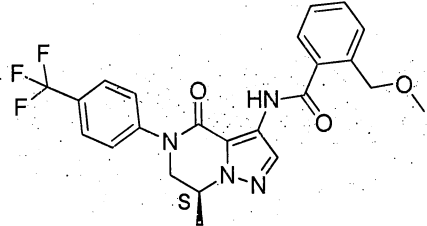
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 50
I-73		 Hợp chất số 51
I-73		 Hợp chất số 54
I-73		 Hợp chất số 55
I-92		 Hợp chất số 56

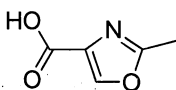
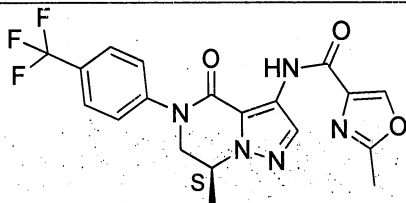
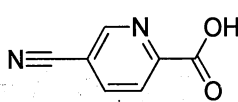
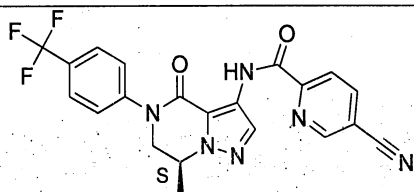
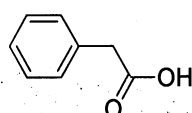
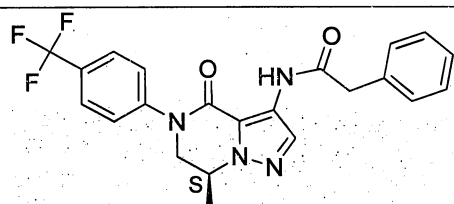
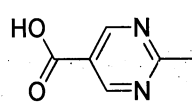
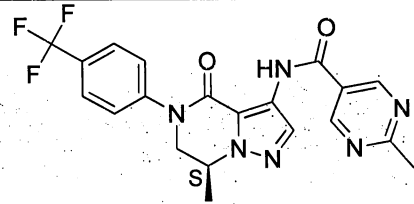
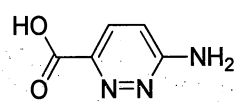
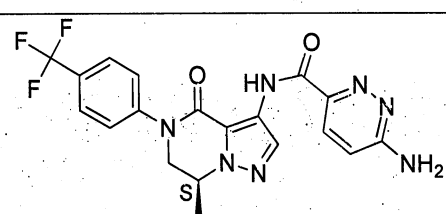
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 57
I-73		 Hợp chất số 60
I-83		 Hợp chất số 61

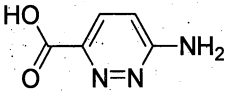
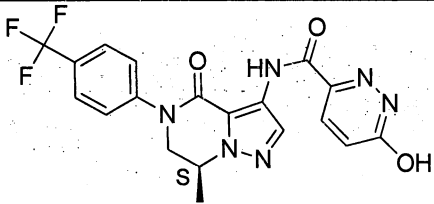
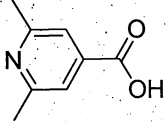
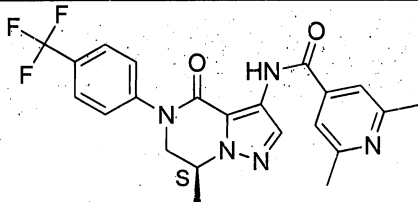
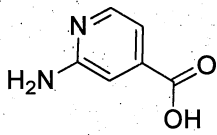
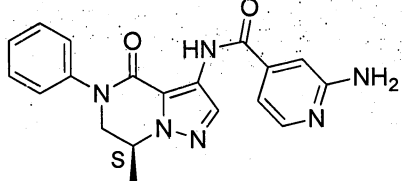
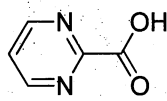
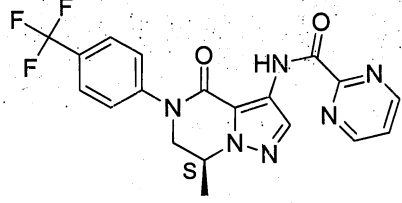
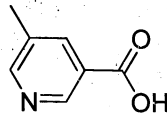
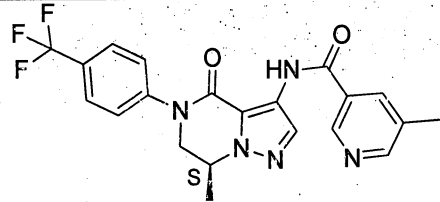
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-85		 Hợp chất số 62 Hợp chất số 62 được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5μm 250x20mm, Pha động: 65% CO₂, 35% EtOH) để tạo ra  Hợp chất số 62a và  Hợp chất số 62b

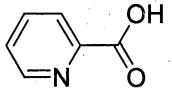
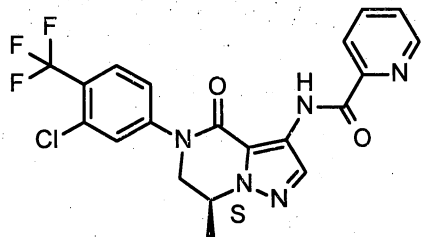
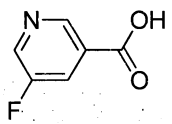
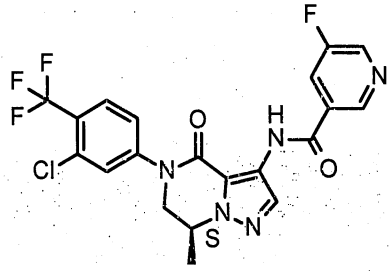
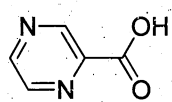
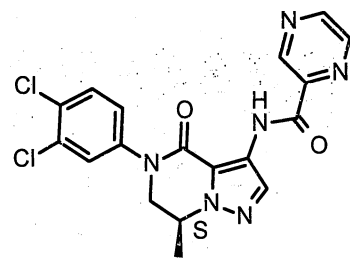
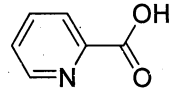
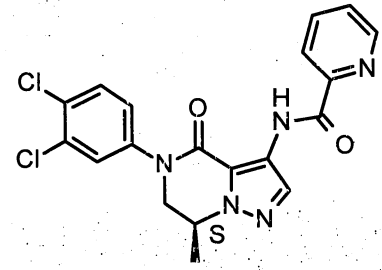
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-85		 Hợp chất số 64 Hợp chất số 64 được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5μm 250x30mm, Pha động: 50% CO₂, 50% EtOH) để tạo ra hợp chất số 95 và hợp chất số 96, được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica nguyên chất không đều 40g, Pha động: 99% DCM, 1% MeOH) để tạo ra hợp chất số 95 và hợp chất số 96  Hợp chất số 95 và  Hợp chất số 96

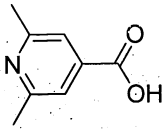
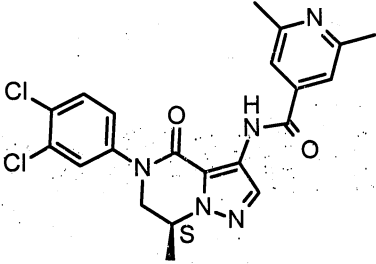
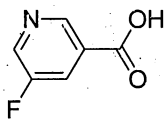
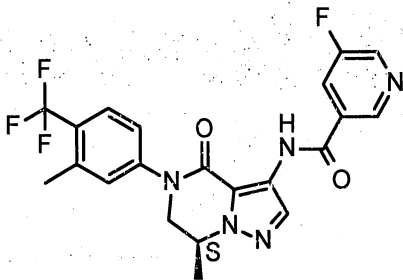
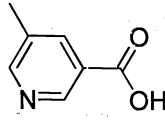
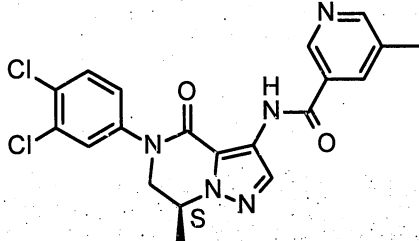
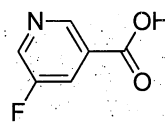
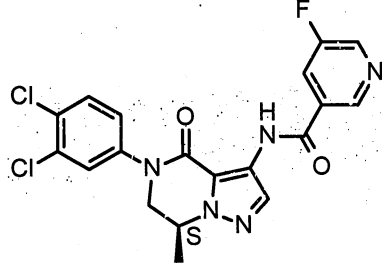
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-91		 Hợp chất số 65
I-73		 Hợp chất số 66
I-73		 Hợp chất số 67
I-92		 Hợp chất số 70
I-73		 Hợp chất số 71

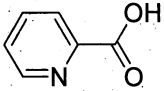
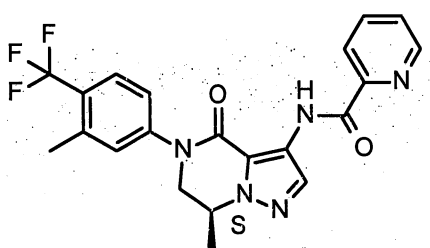
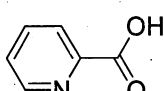
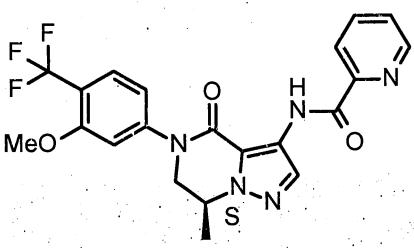
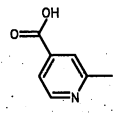
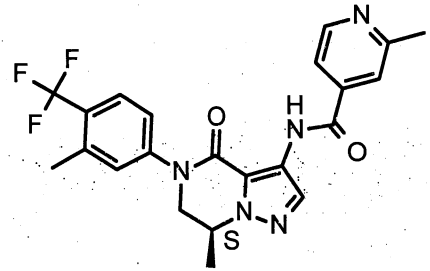
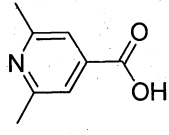
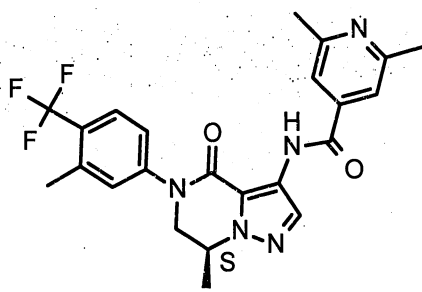
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 72
I-73		 Hợp chất số 73
I-92		 Hợp chất số 75
I-92		 Hợp chất số 77
I-73		 Hợp chất số 78

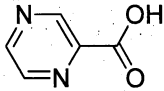
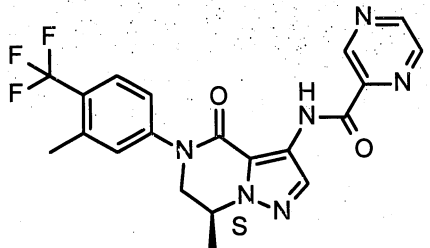
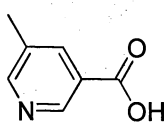
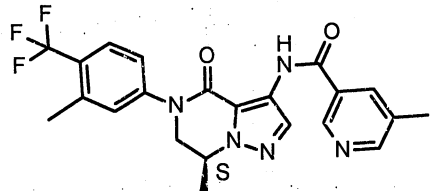
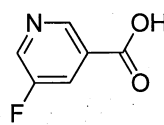
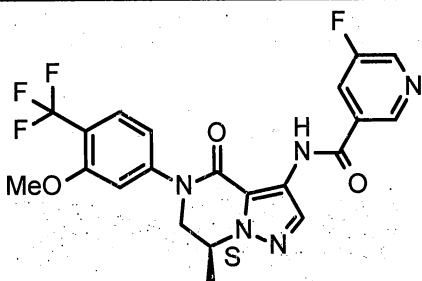
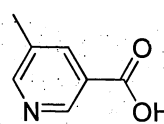
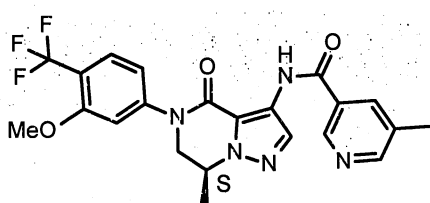
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 81
I-73		 Hợp chất số 85
I-73		 Hợp chất số 87
I-73		 Hợp chất số 88
I-73		 Hợp chất số 90

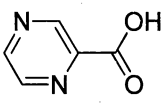
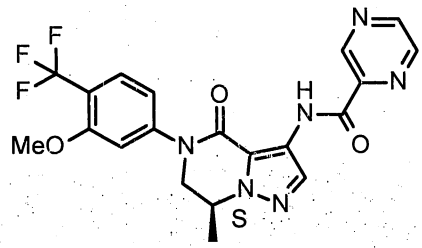
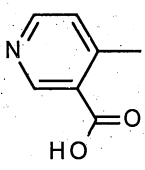
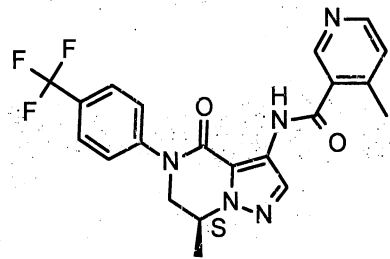
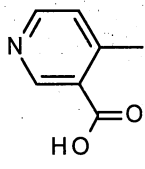
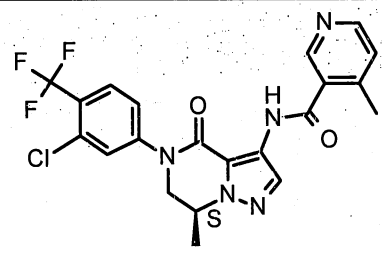
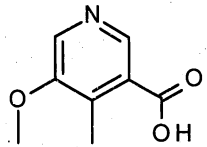
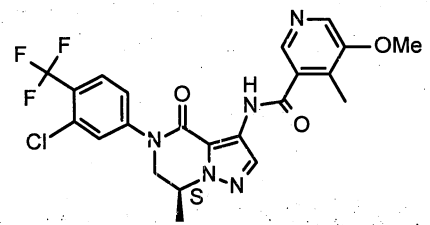
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 92
I-73		 Hợp chất số 93
I-84		 Hợp chất số 97
I-73		 Hợp chất số 98
I-73		 Hợp chất số 99

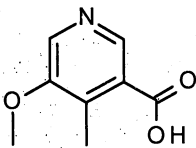
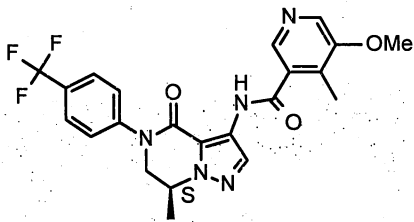
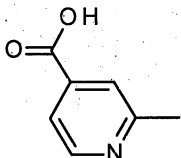
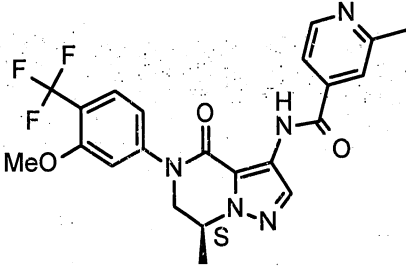
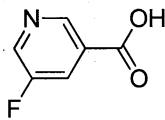
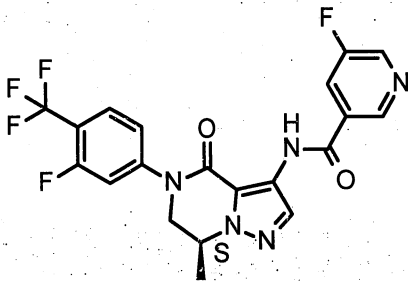
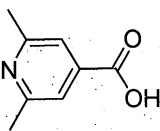
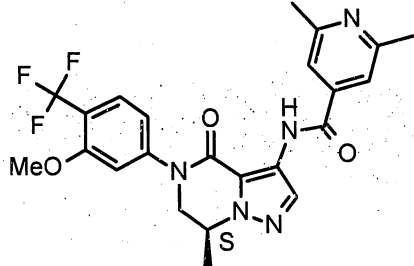
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-81		 Hợp chất số 102
I-81		 Hợp chất số 103
I-74		 Hợp chất số 104
I-74		 Hợp chất số 105

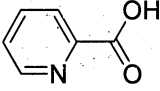
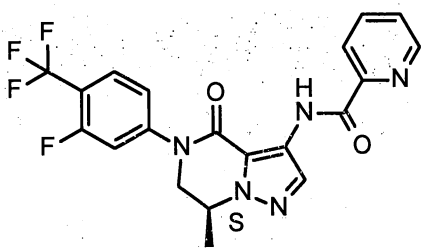
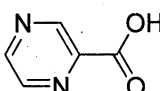
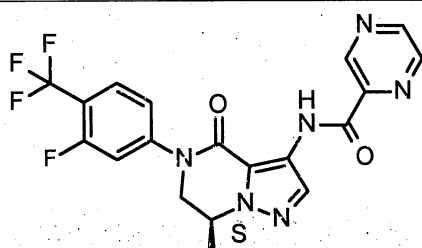
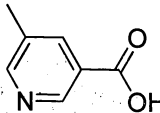
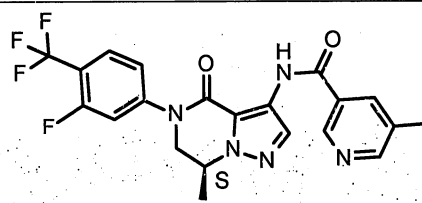
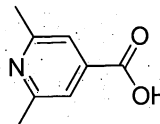
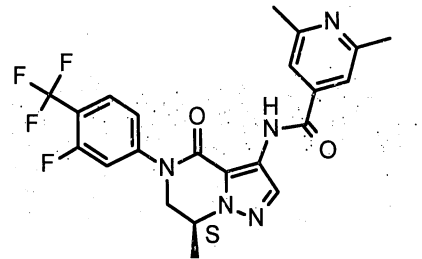
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-74		 Hợp chất số 106
I-71		 Hợp chất số 107
I-74		 Hợp chất số 108
I-74		 Hợp chất số 109

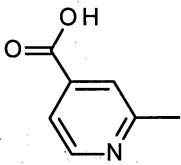
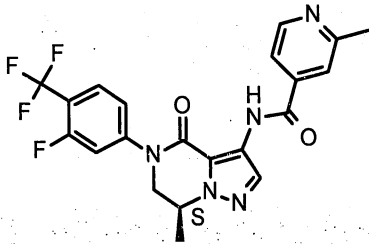
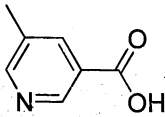
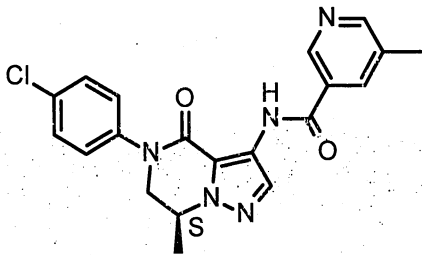
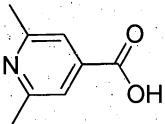
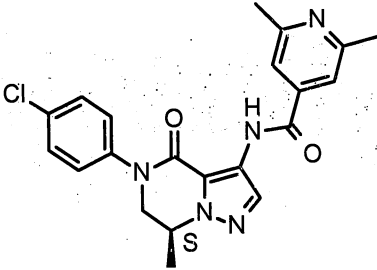
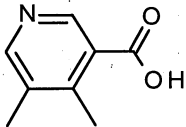
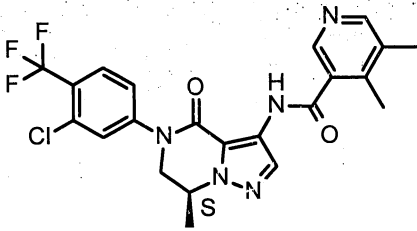
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-71		 Hợp chất số 110
I-77		 Hợp chất số 111
I-71		 Hợp chất số 112
I-71		 Hợp chất số 113

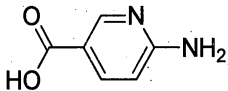
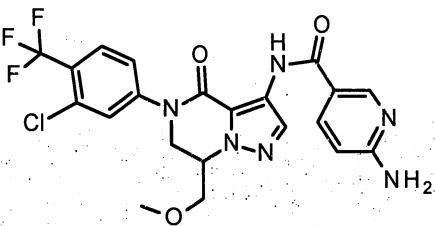
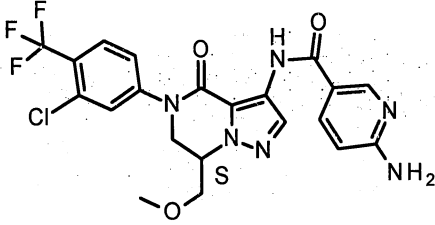
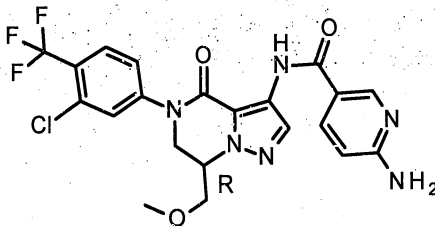
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-71		 Hợp chất số 114
I-71		 Hợp chất số 115
I-77		 Hợp chất số 116
I-77		 Hợp chất số 117

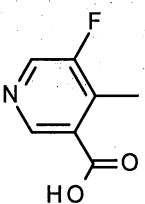
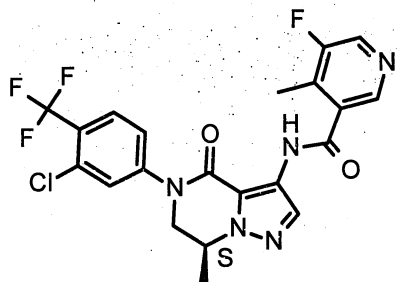
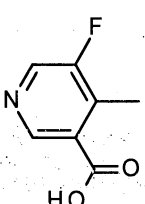
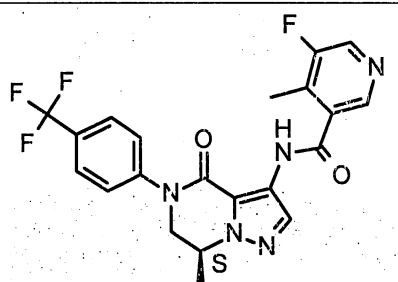
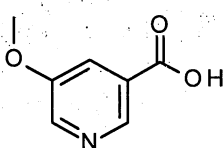
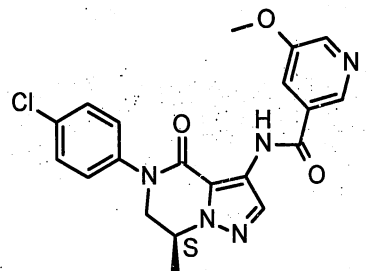
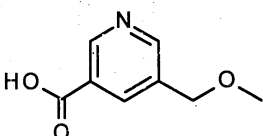
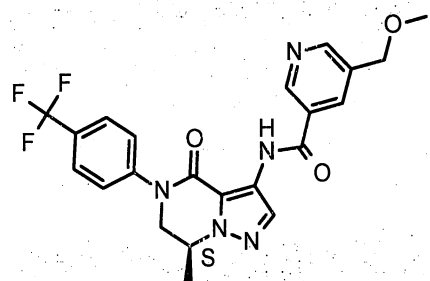
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-77		 Hợp chất số 118
I-73		 Hợp chất số 119
I-81		 Hợp chất số 120
I-81		 Hợp chất số 121

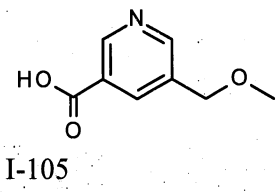
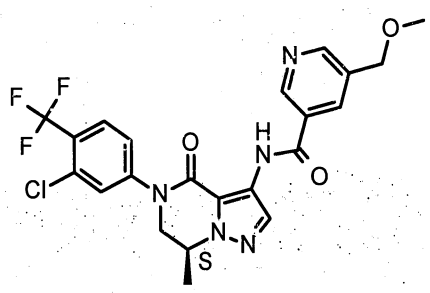
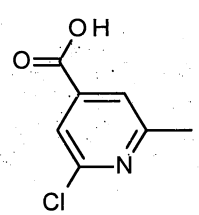
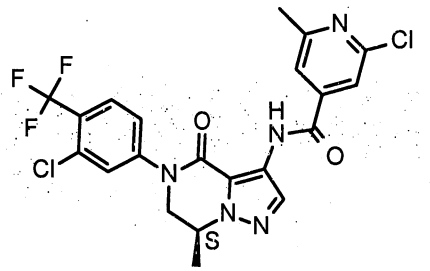
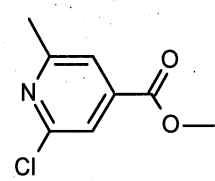
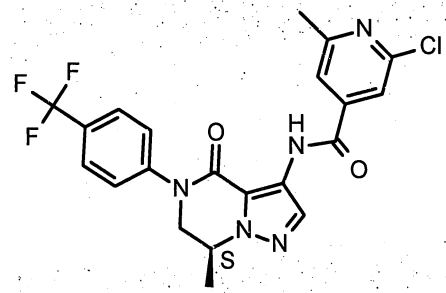
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 122
I-77		 Hợp chất số 123
I-75		 Hợp chất số 124
I-77		 Hợp chất số 125

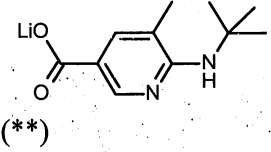
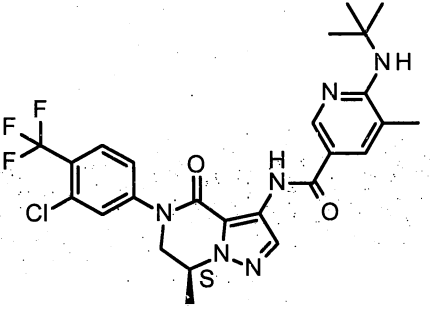
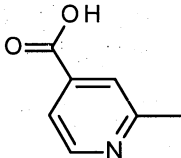
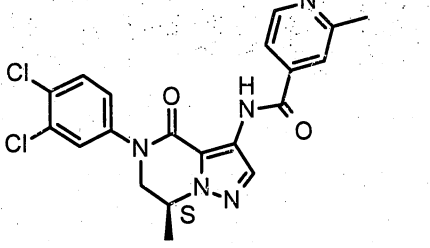
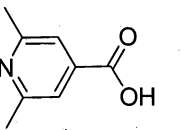
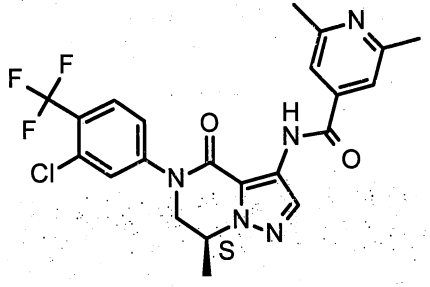
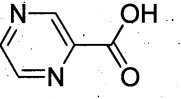
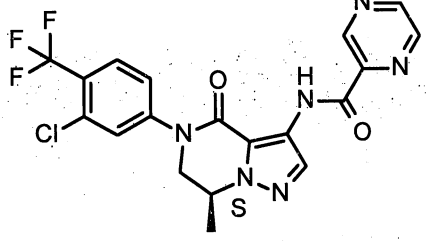
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-75		 Hợp chất số 126
I-75		 Hợp chất số 127
I-75		 Hợp chất số 128
I-75		 Hợp chất số 129

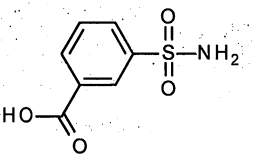
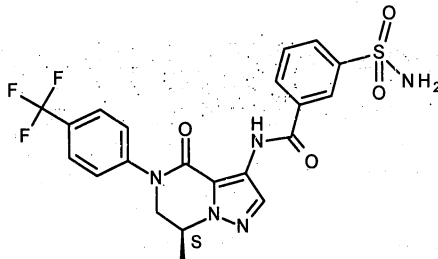
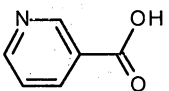
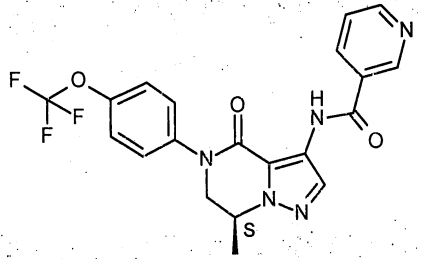
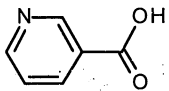
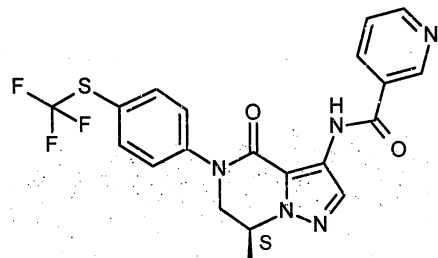
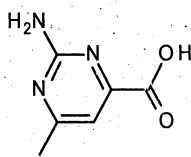
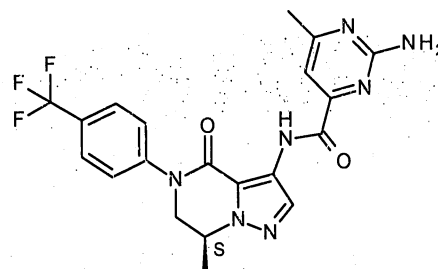
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-75		 Hợp chất số 130
I-76		 Hợp chất số 131
I-76		 Hợp chất số 132
I-81		 Hợp chất số 133

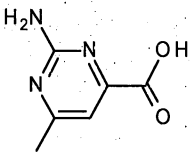
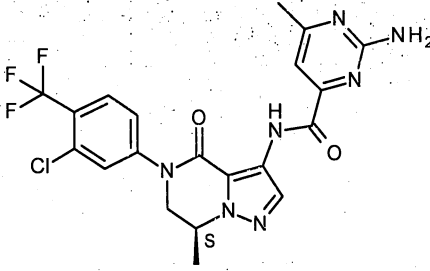
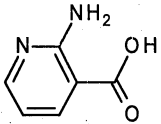
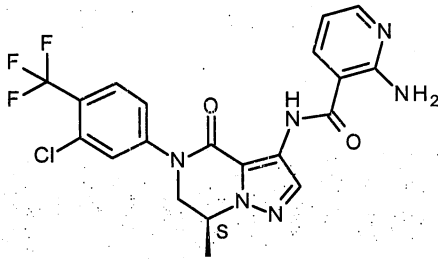
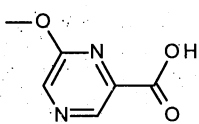
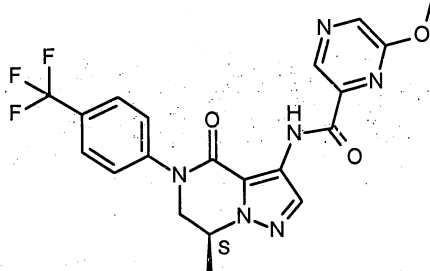
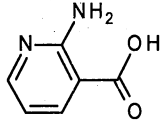
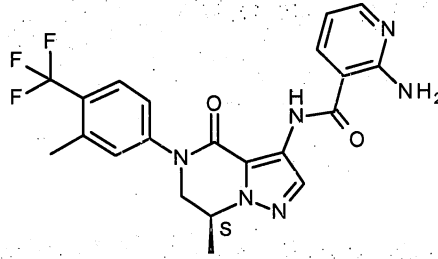
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-86		 Hợp chất số 134 Hợp chất số 134 được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H, 5μm, 250x30mm, Pha động: 55% CO₂, 45% EtOH) để tạo ra hợp chất số 140 và hợp chất số 141  Hợp chất số 140 và  Hợp chất số 141 (***)

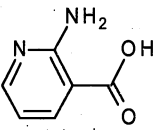
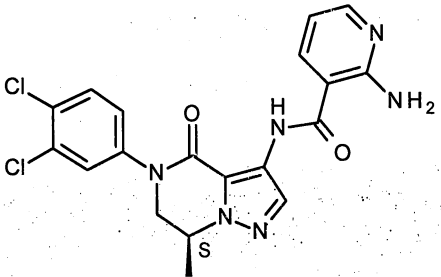
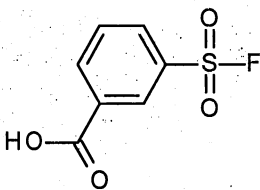
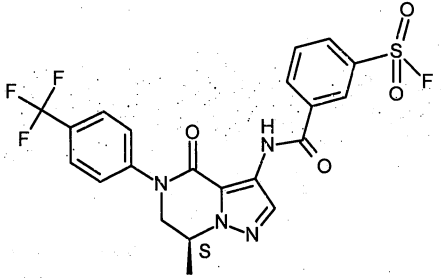
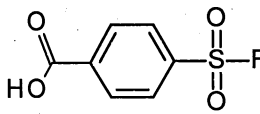
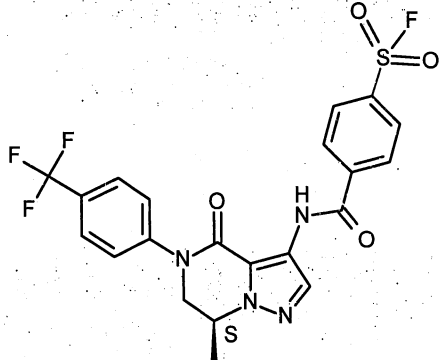
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-81		 Hợp chất số 135
I-73		 Hợp chất số 136
I-76		 Hợp chất số 137
I-73	 I-105	 Hợp chất số 138

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-81	 I-105	 Hợp chất số 139
I-81		 Hợp chất số 142
I-73		 Hợp chất số 143

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-81	 (**)	 Hợp chất số 168
I-71		 Hợp chất số 171
I-81		 Hợp chất số 172
I-81		 Hợp chất số 176

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 177
I-112		 Hợp chất số 178
I-116		 Hợp chất số 179
I-73		 Hợp chất số 180

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-81		 Hợp chất số 181
I-81		 Hợp chất số 182
I-73		 Hợp chất số 183
I-88		 Hợp chất số 184

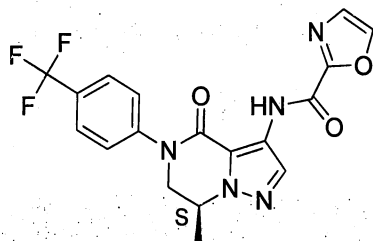
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-74		 Hợp chất số 185
I-73		 Hợp chất số 217
I-73		 Hợp chất số 218

(*) Hợp chất này cũng được điều chế theo quy trình E-14 bằng phản ứng của hợp chất số 165;

(**) được điều chế bằng phản ứng giữa methyl este của axit 6-[(1,1-dimethylethyl)amino]-5-methyl-3-pyridincarboxylic với LiOH trong THF/nước; (***) hợp chất này cũng được điều chế

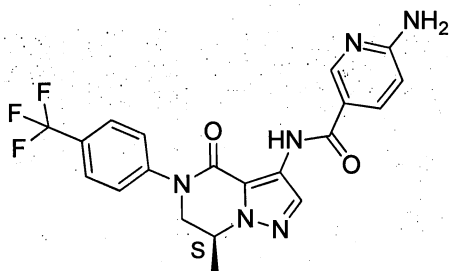
theo quy trình E-7 bằng phản ứng của hợp chất trung gian I-135 và 6-aminonicotinamid.

Ví dụ 3: (E-3) *N*-[(7*S*)-7-Metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]oxazol-2-carboxamit (Hợp chất số 63)



Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian I-73 (146 mg, 0,472 mmol), hợp chất trung gian I-106 (84 mg, 0,709 mmol) và HATU (305 mg, 0,803 mmol) trong DMF (4 mL) được khuấy ở rt trong 20 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong heptan 30/70 đến 70/30). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 63 (62 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,73 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 4,03 (dd, $J=12,6, 8,0$ Hz, 1 H) 4,23 (dd, $J=12,7, 4,2$ Hz, 1 H) 4,68 - 4,78 (m, 1 H) 7,28 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H) 7,54 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,72 (br. d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,83 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,37 (br. s, 1 H).

Ví dụ 4: (E-4) 6-Amino-*N*-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(trifluorometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 8)



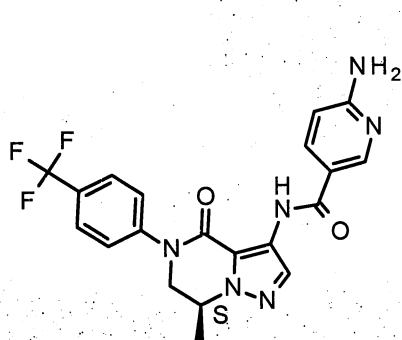
Từ hợp chất trung gian I-101: thêm HCl (4M trong dioxan, 14 mL, 56 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-101 (3,158 g, 5,596 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại, dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được nghiền

nhỏ bằng Et₂O và một vài giọt DCM. Phần chưa tinh khiết được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 90/10). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được nghiền nhỏ từ hỗn hợp EtOAc/MeOH và được kết tinh từ MeOH nóng để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 8 (1,098 g, 45%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 4,02 (dd, *J*=12,6, 7.9 Hz, 1 H) 4,21 (dd, *J*=12,4, 4,0 Hz, 1 H) 4,67 – 4,75 (m, 1 H) 4,89 (br. s, 2 H) 6,48 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H) 7,52 (br. d, *J*=8,1 Hz, 2 H) 7,74 (br. d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,92 (dd, *J*=8,7, 2,3 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,71 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,59 (br. s, 1 H).

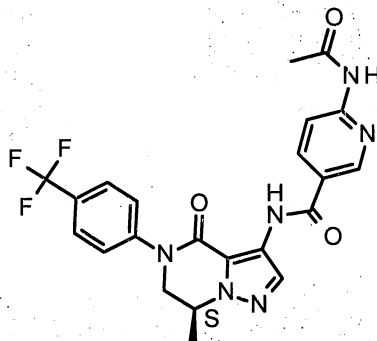
Từ hợp chất số 159: Hợp chất số 159 (1 g, 2,117 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp HCl (4M trong dioxan, 20 mL, 80 mmol) và HCl (1M trong nước, 20 mL, 20 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Sau đó, dung môi được làm bay hơi trong chân không và chất rắn tạo ra được hòa tan trong dung dịch nước Na₂CO₃ 10% và được chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, dung dịch amoniac 7N trong MeOH trong DCM 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được cô trong chân không để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 8 (600 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này có thể được nghiền nhỏ bằng MeCN và được kết tinh từ MeOH để tạo ra hợp chất số 8 dưới dạng kim màu trắng.

Hợp chất này cũng được điều chế theo quy trình E-5 bằng phản ứng của hợp chất trung gian I-73.

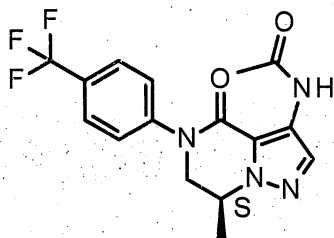
Ví dụ 5: (E-5) 6-Amino-*N*-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 8); 6-axetamido-*N*-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 159); và *N*-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]axetamit (Hợp chất số 160)



Hợp chất số 8



Hợp chất số 159

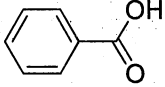
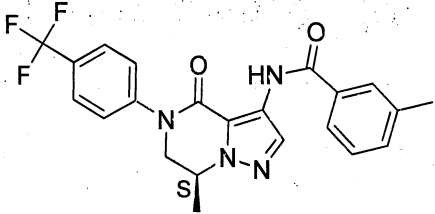
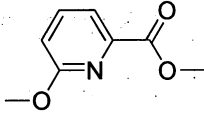
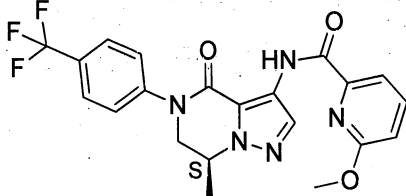
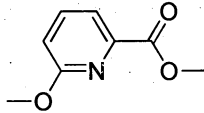
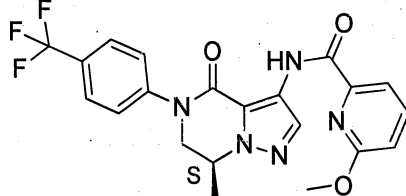
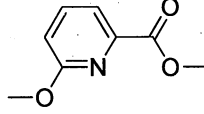
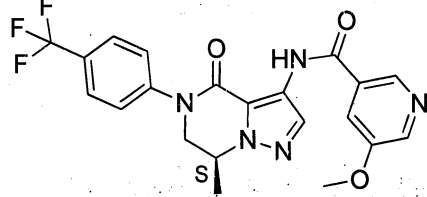


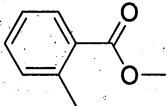
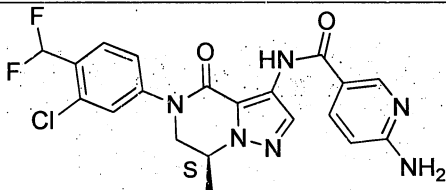
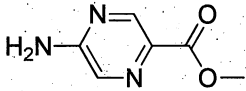
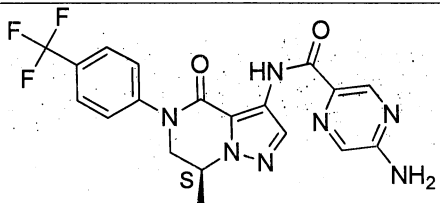
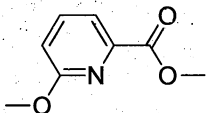
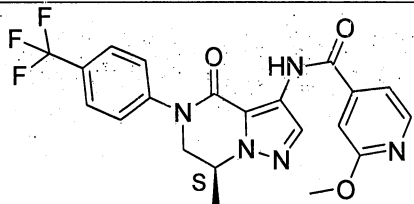
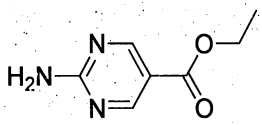
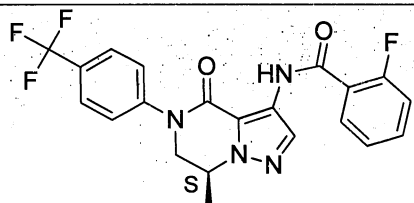
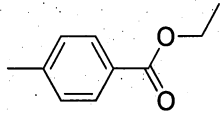
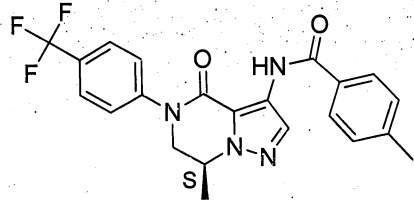
Hợp chất số 160

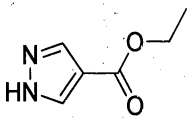
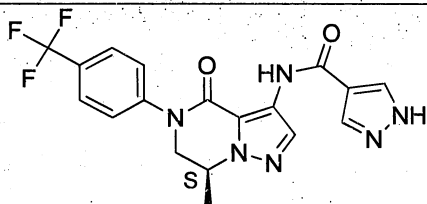
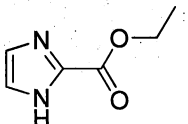
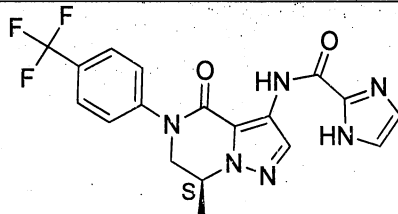
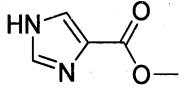
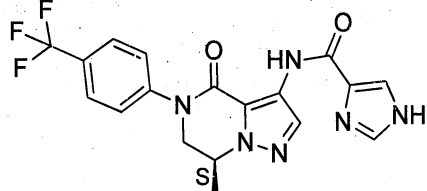
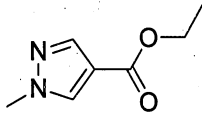
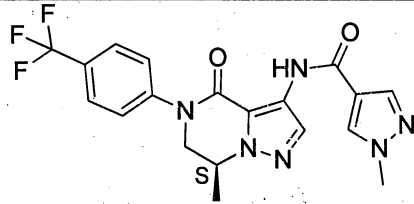
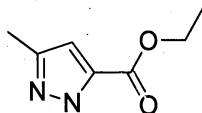
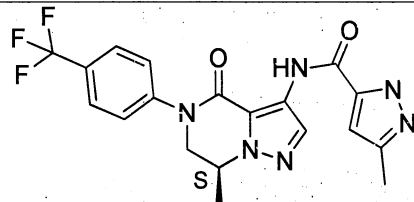
Thêm lithi *bis*(trimetylsilyl)amit (1M trong THF, 19,3 mL, 19,3 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-73 (2 g, 6,446 mmol) và metyl 6-aminopyridin-3-carboxylat (980 mg, 6,446 mmol) trong THF khan (50 mL) ở 0°C và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được để cho nhiệt độ đạt đến rt và được khuấy trong 3 ngày. Sau đó, làm dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl và EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, kết hợp, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 20/80 đến 80/20). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 8 (1,2 g, 43%), hợp chất số 159 (1,2 g, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi nghiền bằng Et₂O và hợp chất số 160 (120 mg, 5%). Hợp chất số 159: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 4,03 (dd, *J*=12,4, 8,1 Hz, 1 H) 4,23 (dd, *J*=12,6, 4,2 Hz, 1 H) 4,68 - 4,77 (m, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 8,21 (dd, *J*=8,7, 2,6 Hz, 2 H) 8,29 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,85 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 9,73 (s, 1 H). Hợp chất số 160: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,69 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 3,98 (dd, *J*=12,6, 7,9 Hz, 1 H) 4,19 (dd, *J*=12,6, 4,2 Hz, 1

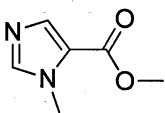
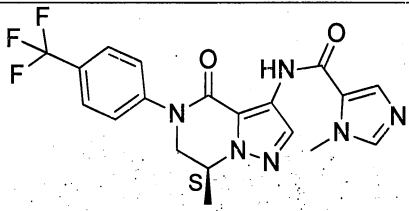
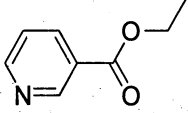
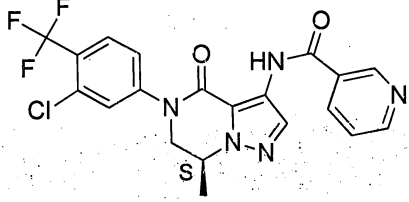
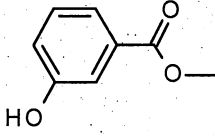
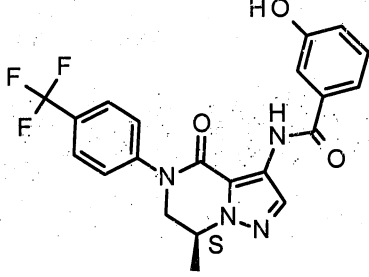
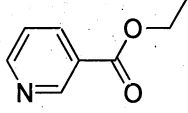
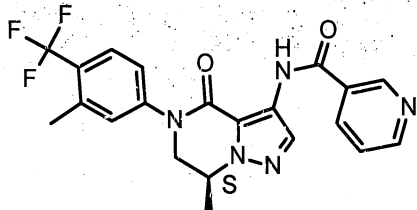
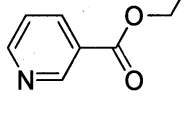
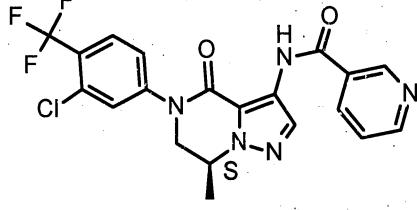
H) 4,63 - 4,72 (m, 1 H) 7,50 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 7,73 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,81 (br. s., 1 H).

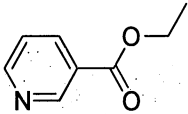
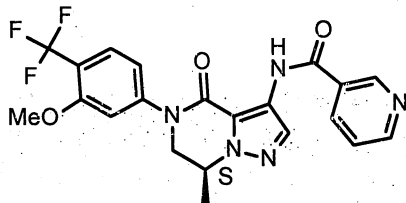
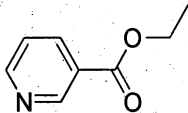
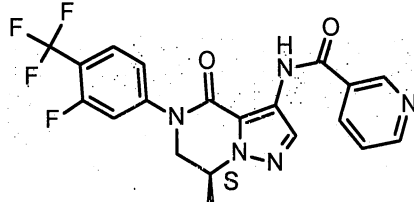
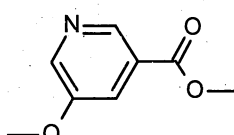
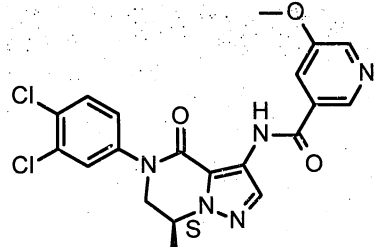
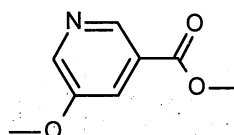
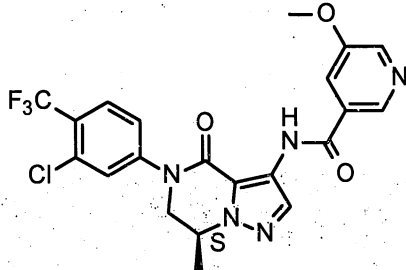
Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho E-5, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

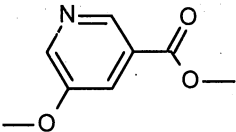
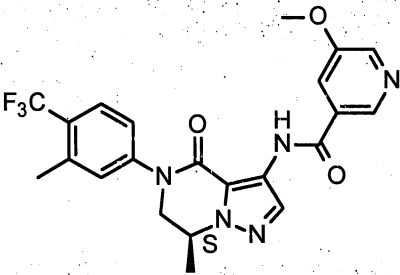
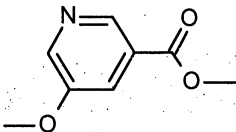
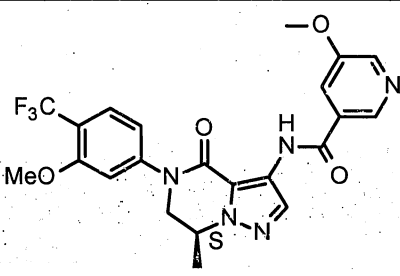
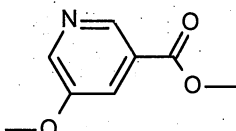
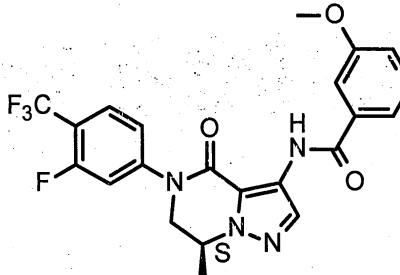
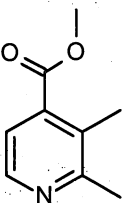
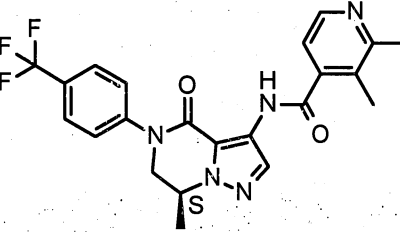
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 9
I-73		 Hợp chất số 20
I-73		 Hợp chất số 21
I-73		 Hợp chất số 32

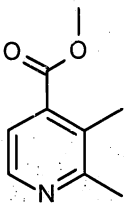
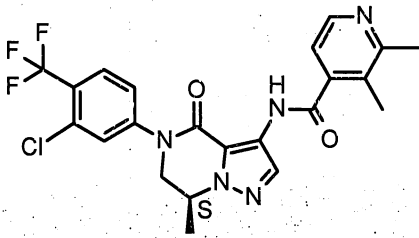
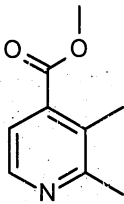
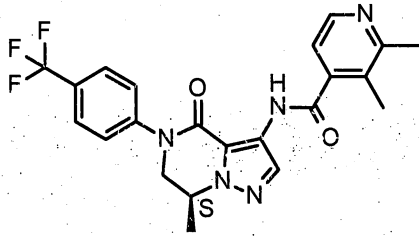
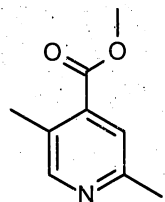
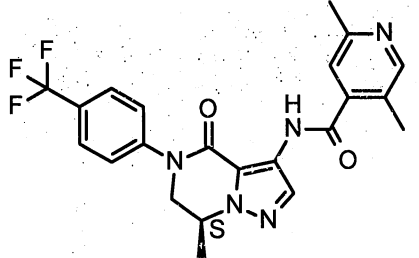
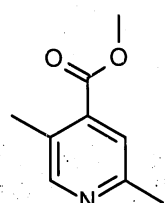
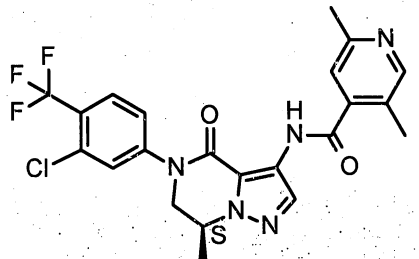
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-80		 Hợp chất số 40
I-73		 Hợp chất số 45
I-73		 Hợp chất số 47
I-73		 Hợp chất số 52
I-73		 Hợp chất số 53

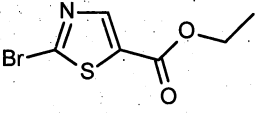
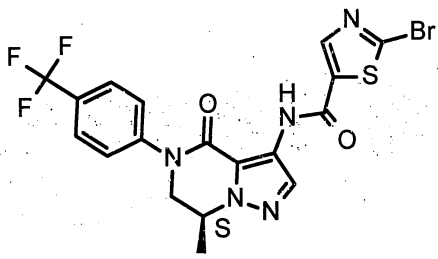
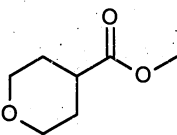
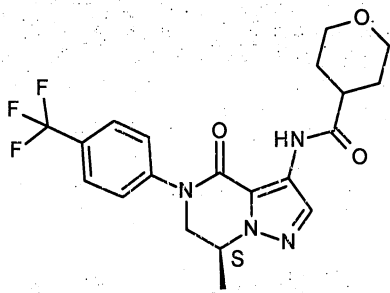
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 79
I-73		 Hợp chất số 80
I-73		 Hợp chất số 83
I-73		 Hợp chất số 86
I-73		 Hợp chất số 89

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 91
I-81		 Hợp chất số 100 (*)
I-73		 Hợp chất số 144
I-71		 Hợp chất số 145
I-81		 Hợp chất số 146

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-77		 Hợp chất số 147
I-75		 Hợp chất số 148
I-74		 Hợp chất số 149
I-81		 Hợp chất số 150

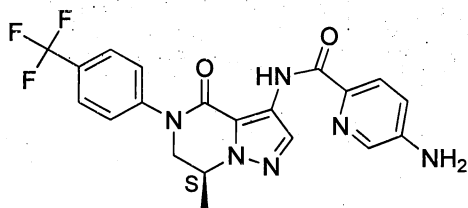
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-71		 Hợp chất số 151
I-77		 Hợp chất số 152
I-75		 Hợp chất số 153
I-73		 Hợp chất số 154

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-81		 Hợp chất số 155
I-73		 Hợp chất số 156
I-73	 I-107	 Hợp chất số 157
I-81	 I-107	 Hợp chất số 158

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73		 Hợp chất số 161
I-73		 Hợp chất số 186

(*) Hợp chất này cũng được điều chế theo quy trình E-1 bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian I-81 và axit nicotinic.

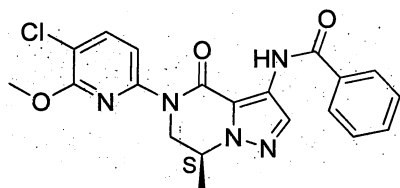
Ví dụ 6: (E-6) 5-Amino-N-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carboxamit (Hợp chất số 68)



Hỗn hợp chứa hợp chất số 46 (88 mg, 0,196 mmol), NaN_3 (25 mg, 0,391 mmol) và PPh_3 (103 mg, 0,391 mmol) trong DMSO (1,35 mL) được khuấy ở 120°C trong 24 giờ. Sau đó, thêm HCl (1M trong H_2O , 0,27 mL, 0,27 mmol) vào hỗn hợp và tiếp tục khuấy ở 120°C thêm một giờ nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến rt và được pha loãng bằng HCl (1M trong H_2O , 0,27 mL, 0,27 mmol). Hỗn hợp thu được được rót vào nước cất và lớp chứa nước được rửa bằng EtOAc để loại bỏ triphenylphosphin oxit và phần lớn DMSO, do đó cho phép dễ dàng loại bỏ dung môi khi kết thúc bước phản ứng trung gian. Lớp chứa nước được trung hòa từ từ bằng NaHCO_3 nước bão hòa. Lớp

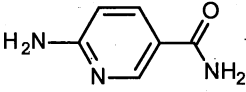
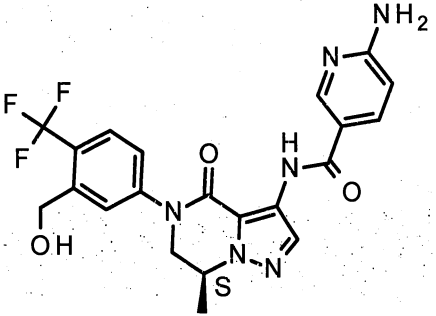
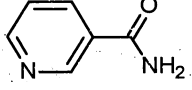
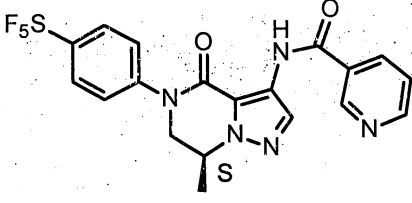
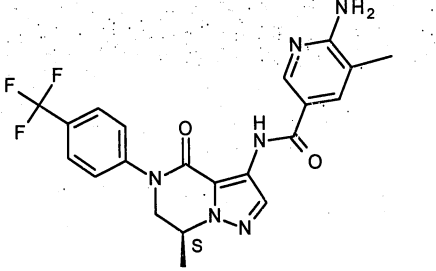
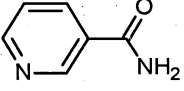
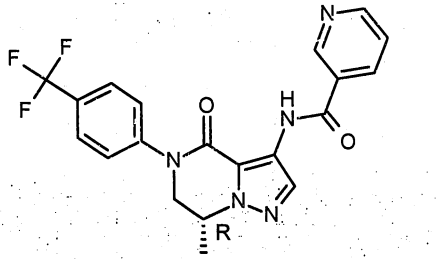
chứa nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Việc tinh chế được thực hiện bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 Sunfire 30 x 100 mm 5 μm ; Pha động: Gradient từ 80% nước, 20% MeOH đến 40% nước, 60% MeOH), để tạo ra hợp chất cuối Hợp chất số 68 (35 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 4,01 (dd, $J=12,5$, 7,9 Hz, 1 H) 4,06 (br. s, 2 H) 4,21 (dd, $J=12,5$, 4,2 Hz, 1 H) 4,66 - 4,76 (m, 1 H) 7,03 (dd, $J=8,6$, 2,8 Hz, 1 H) 7,54 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,72 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 8,01 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,98 (br. s, 1 H).

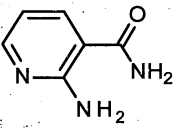
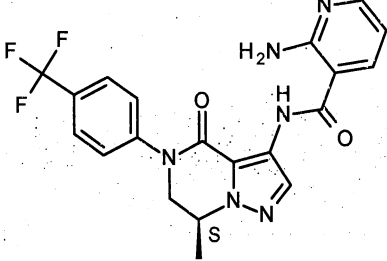
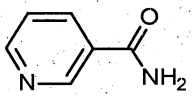
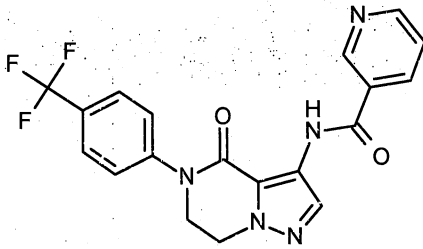
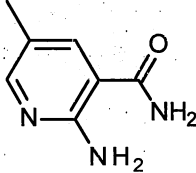
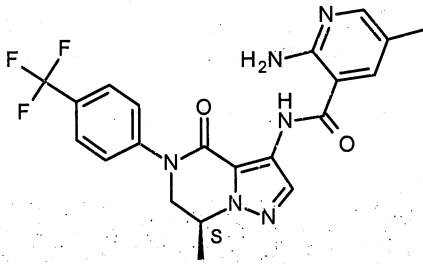
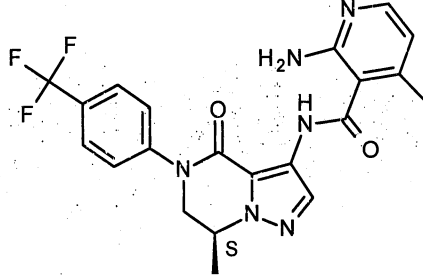
Ví dụ 7: (E-7) *N*-[(7*S*)-5-(5-Clo-6-metoxi-2-pyridyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]benzamid (Hợp chất số 76)

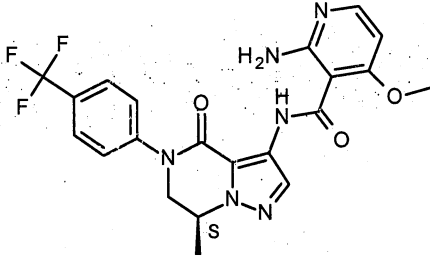
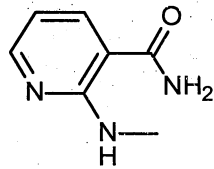
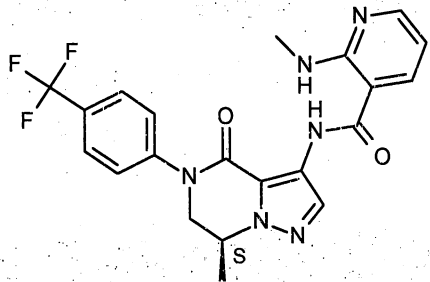
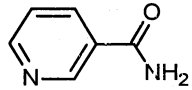
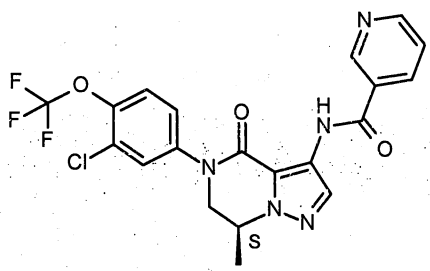
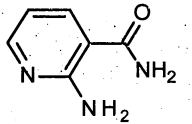
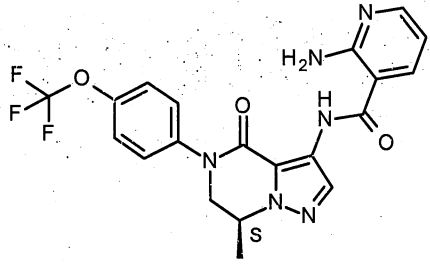


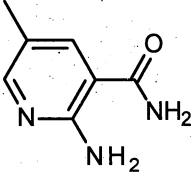
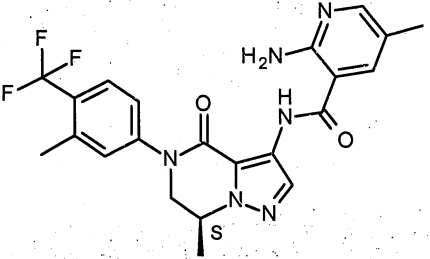
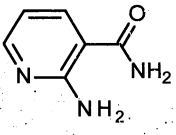
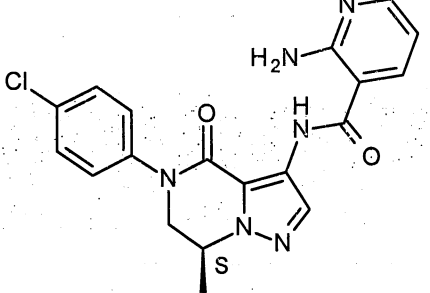
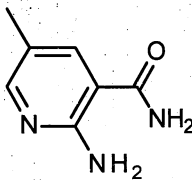
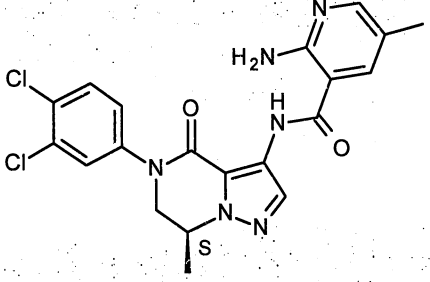
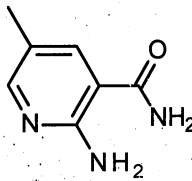
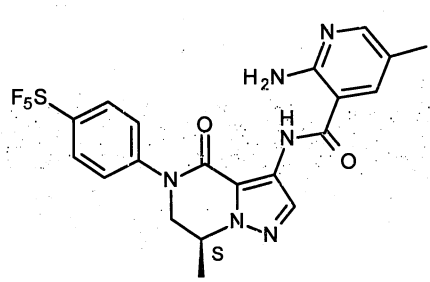
Thêm đồng(I) iodua (34 mg, 0,179 mmol) vào huyền phù được khuấy của hợp chất trung gian I-46 (125 mg, 0,299 mmol), benzamid (54 mg, 0,448 mmol), *N,N'*-dimetyletylenđiamin (19 μL , 0,179 mmol) và K_2CO_3 (103 mg, 0,746 mmol) trong toluen (1 mL) và DMF (0,5 mL), trong môi trường nitơ và trong ống kín. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua tấm diatômít và được rửa bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 20/80). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền hai lần bằng MeOH để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 76 (27 mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,70 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,25 (dd, $J=13,6$, 8,1 Hz, 1 H) 4,60 (dd, $J=13,3$, 4,0 Hz, 1 H) 4,63 - 4,71 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 7,62 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H) 9,84 (br. s, 1 H).

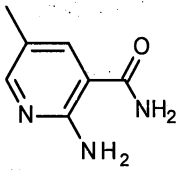
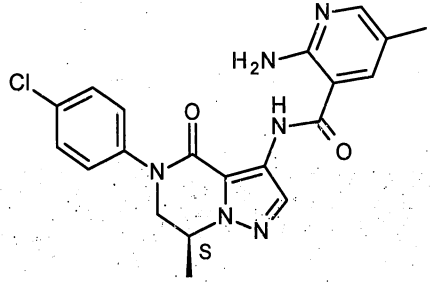
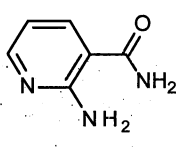
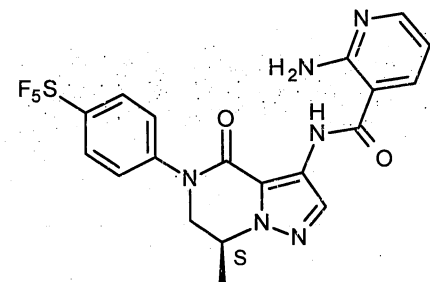
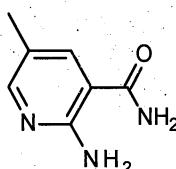
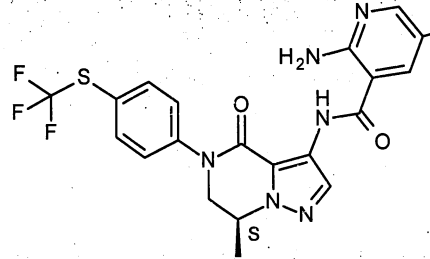
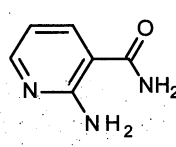
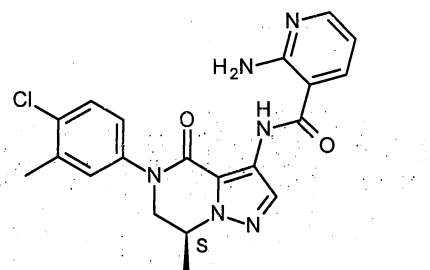
Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho E-7, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

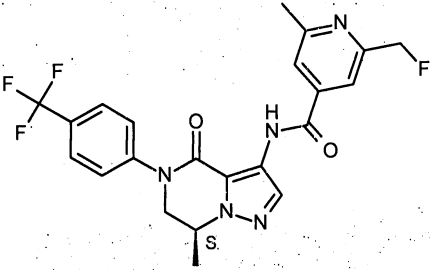
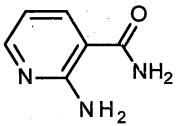
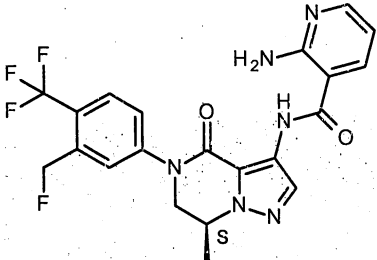
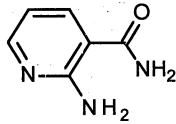
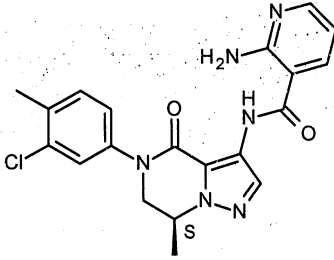
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-55	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 165
I-108	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 175
I-37	I-117 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 187
I-122	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 188

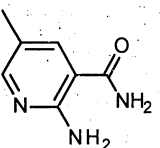
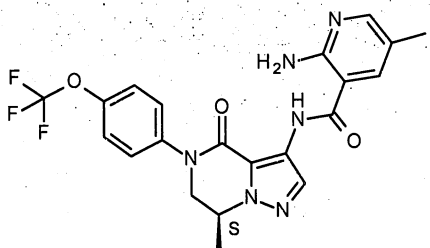
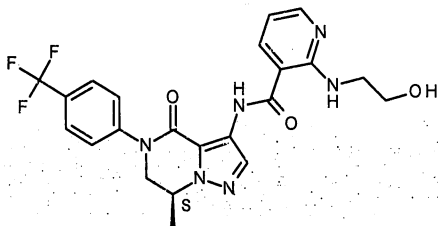
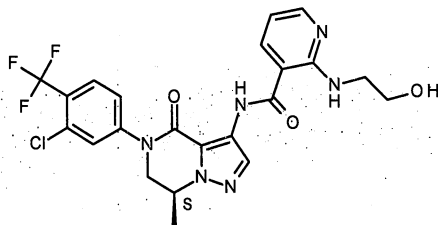
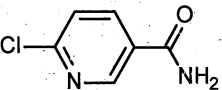
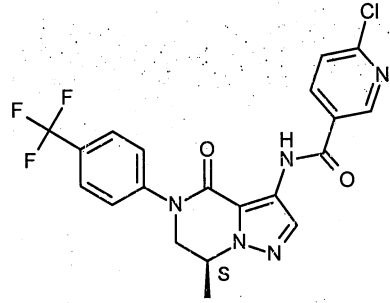
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-37	 K₃PO₄, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 189
I-125	 K₃PO₄, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 190
I-37	 K₃PO₄, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 191
I-37	I-126 K₃PO₄, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 192

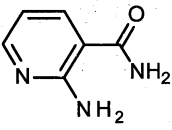
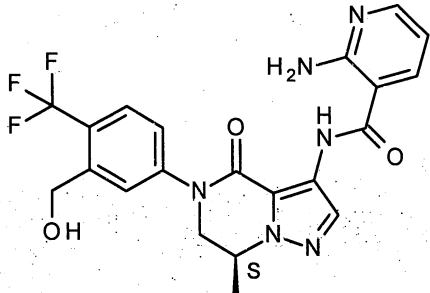
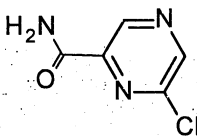
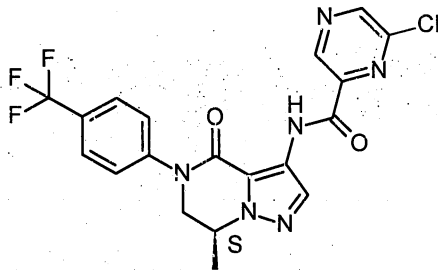
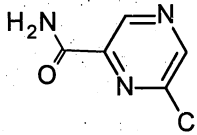
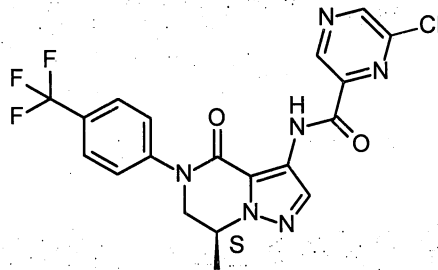
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-37	I-127 K ₃ PO ₄ , (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 193
I-37	 K ₃ PO ₄ , (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 194
I-129	 K ₃ PO ₄ , (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 195
I-110	 K ₃ PO ₄ , (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 196

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-39	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 197
I-41	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 198
I-38	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 199
I-108	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 200

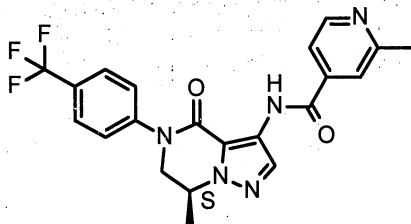
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-41	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 201
I-108	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 202
I-114	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 207
I-137	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 208 Hợp chất số 208 được tinh chế bằng SFC đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
		IC 5 μ m 250x20mm, Pha động: 55% CO ₂ , 45% iPrOH(iPrNH ₂ 0,3%).
I-37	I-139 K ₃ PO ₄ , (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 209
I-54	 K ₃ PO ₄ , (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 210
I-137	 K ₃ PO ₄ , (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 211 Hợp chất số 211 được tinh chế bằng SFC đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak IC 5 μ m 250x20mm, Pha động: 55% CO ₂ , 45% iPrOH (iPrNH ₂ 0,3%). (độ tinh khiết 82%)

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-110	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 212 (độ tinh khiết 75-80%)
I-37	I-140 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, TEA, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 213
I-47	I-140 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, TEA, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 214
I-37	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 215

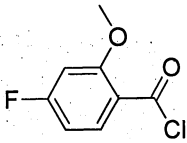
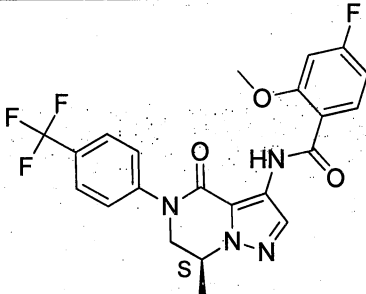
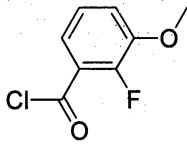
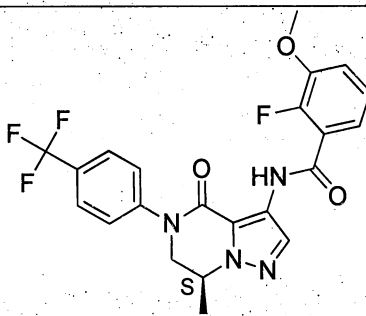
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-55	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 216
I-37	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 221
I-38	 K_3PO_4, (+/-)-trans-1,2-xyclohexandiamin, 1,4-dioxan	 Hợp chất số 222

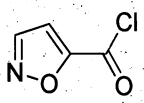
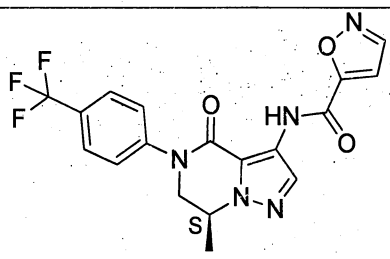
Ví dụ 8: (E-8) 2-Metyl-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-4-carboxamit (Hợp chất số 29)



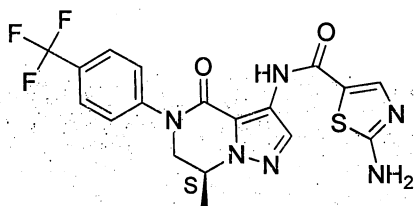
Thêm hợp chất trung gian I-73 (130 mg, 0,419 mmol), sau đó là DIPEA (0,217 mL, 1,257 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-metylisonicotinoyl clorua (117 mg, 0,754 mmol) trong DCM (3 mL) và DMF (1 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 80/20). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được nghiền nhỏ bằng hỗn hợp DIPE/heptan để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 29 (161 mg, 89%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 4,04 (dd, *J*=12,4, 8,1 Hz, 1 H) 4,23 (dd, *J*=12,4, 4,0 Hz, 1 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 3 H) 7,61 (s, 1 H) 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H) 9,81 (br. s, 1 H).

Theo quy trình tương tự với quy trình được nêu cho E-7, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73	 Dung môi: DCM	 Hợp chất số 58
I-73	 Dung môi: DCM	 Hợp chất số 59

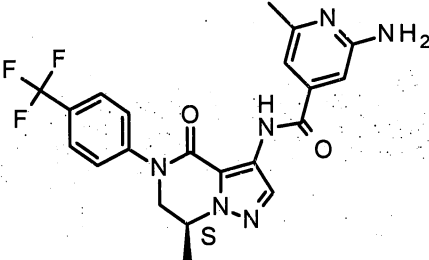
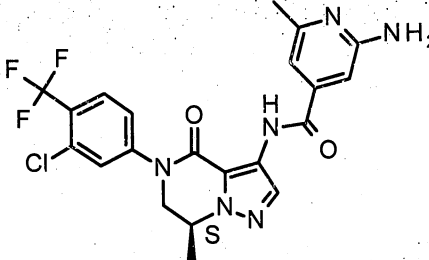
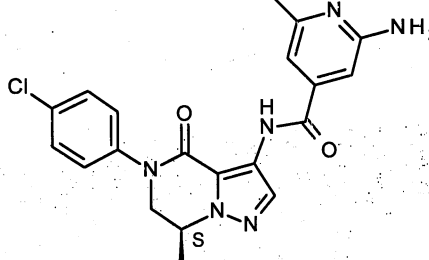
Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng	Hợp chất cuối
I-73	 Dung môi: DCM	 Hợp chất số 69

Ví dụ 9: (E-9) 2-Amino-N-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]thiazol-5-carboxamit (Hợp chất số 74)

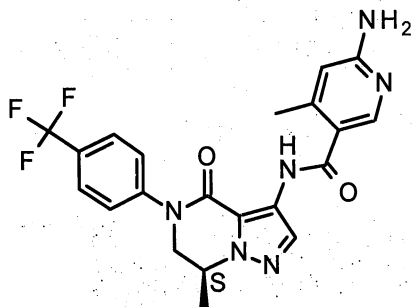


Thêm HCl (1M trong nước, 3,4 mL, 3,459 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-95 (116 mg, 0,216 mmol) trong dioxan (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được bazơ hóa bằng dung dịch bão hòa Na₂CO₃ và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền nhỏ bằng Et₂O để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 74 (79 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 4,11 (dd, *J*=12,7, 8,1 Hz, 1 H) 4,33 (dd, *J*=12,7, 4,0 Hz, 1 H) 4,67 - 4,78 (m, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,78 (br. s, 2 H) 7,84 (d, *J*=8,7 Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 9,35 (br. s, 1 H).

Theo trình tự tương tự với quy trình được nêu cho E-9, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất cuối
I-100	 Hợp chất số 162
I-102	 Hợp chất số 174
I-130	 Hợp chất số 203

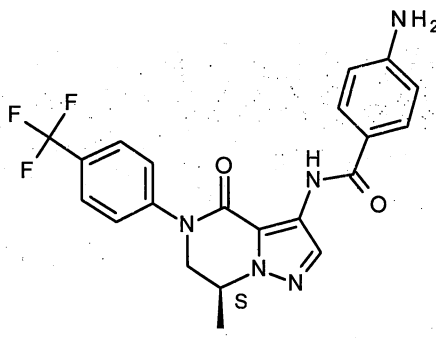
Ví dụ 10 (E-10) 6-Amino-4-metyl-*N*-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 163)



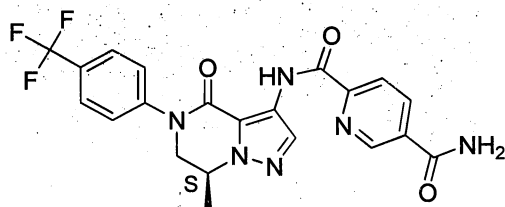
Thêm HCl (4M trong 1,4-dioxan, 1,3 mL, 5,209 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian I-99 (183 mg, 0,336 mmol) được khuấy trong 1,4-dioxan (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được bazơ hóa bằng dung dịch bão hòa Na_2CO_3 và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được nghiền nhỏ bằng Et_2O để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 163 (130 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 2,50 (d, $J=0,5$ Hz, 3 H) 4,00 (dd, $J=12,6, 8,0$ Hz, 1 H) 4,21 (dd, $J=12,5, 4,2$ Hz, 1 H) 4,66 - 4,75 (m, 1 H) 4,89 (br. s., 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,50 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,72 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,30 (br. s, 1 H).

Theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho E-10, các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất cuối
I-98	Hợp chất số 164

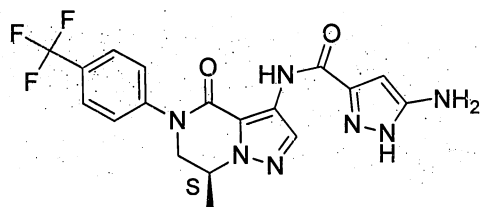
Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất cuối
I-131	 Hợp chất số 204

Ví dụ 11: (E-11) *N*2-[(7*S*)-7-Metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]pyridin-2,5-dicarboxamit (Hợp chất số 82)



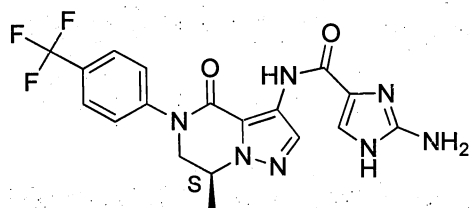
Thêm K_2CO_3 (7,532 mg, 0,0545 mmol) vào huyền phù được khuấy của hợp chất số 85 (80 mg, 0,182 mmol) trong EtOH (6,7 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 36 giờ. Làm dừng phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra phần được tinh chế bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μ m; pha động: Gradient từ 67% dung dịch NH_4CO_3H/NH_4OH 0,1% pH = 9 trong nước, 33% MeCN đến 50% dung dịch NH_4CO_3H/NH_4OH 0,1% pH = 9 trong nước, 50% MeCN), để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 82 (40 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,57 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 4,15 (dd, $J=12,7$, 8,6 Hz, 1 H) 4,36 (dd, $J=12,7$, 4,2 Hz, 1 H) 4,73 - 4,84 (m, 1 H) 7,73 (br. d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,86 (br. d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 8,25 (dd, $J=8,1$, 0,5 Hz, 1 H) 8,33 (br. s., 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,46 (dd, $J=8,1$, 2,1 Hz, 1 H) 9,07 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H) 11,09 (s, 1 H).

Ví dụ 12: (E-12) 5-Amino-*N*[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất số 84)



Dung dịch 0,05M của hợp chất trung gian I-102 (80 mg, 0,178 mmol) trong EtOH (3,529 mL) được hydro hóa trong thiết bị phản ứng H-Cube® (1,0 ml/phút, hộp Pd/C 10%, chế độ đầy H₂, 20°C, 1 chu trình). Sau đó, dung môi được làm bay hơi trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; 90% DCM và 10% NH₄OH/MeOH trong heptan 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được nghiền nhỏ bằng Et₂O để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 84 (28 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H) 4,11 (dd, *J*=12,7, 8,3 Hz, 1 H) 4,32 (dd, *J*=12,7, 4,2 Hz, 1 H) 4,67 - 4,78 (m, 1 H) 5,28 (br. s, 2 H) 5,70 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 7,70 (br. d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 7,83 (br. d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 10,05 (br. s, 1 H) 12,09 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H).

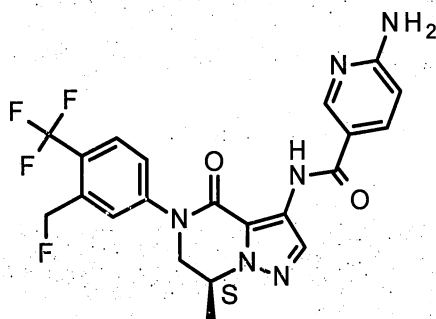
Ví dụ 13: (E-13) 2-Amino-*N*-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(trifluorometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit (Hợp chất số 94)



Thêm hydrazin monohydrat (23 μL, 0,465 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian I-103 (177 mg, 0,388 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 5 giờ trong ống kín. Sau đó, dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được nghiền nhỏ bằng Et₂O để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, mà sau đó được tinh chế bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μm; pha động: Gradient từ 67% dung dịch 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH = 9 trong nước, 33% MeCN đến 50% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 50% MeCN), để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 94 (87 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H)

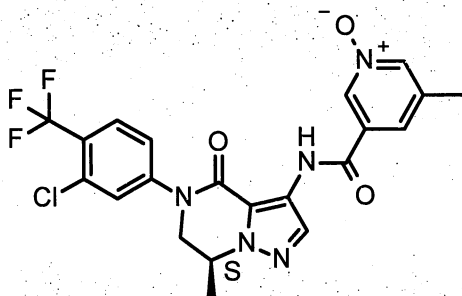
4,10 (dd, $J=12,6$, $8,4$ Hz, 1 H) 4,31 (dd, $J=12,7$, $4,2$ Hz, 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 5,55 (br. s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,69 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,83 (br. d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 9,96 (br. s, 1 H) 10,88 (br. s., 1 H).

Ví dụ 14: (E-14) 6-Amino-*N*-[(7*S*)-5-[3-(flometyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 5)



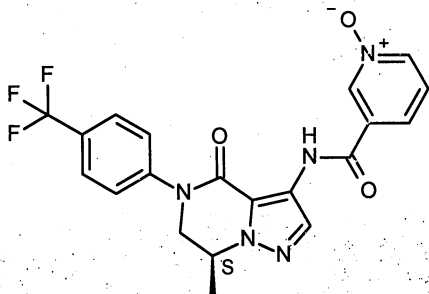
Thêm từng giọt diethylaminosulfur triflorua (80 μ L, 0,651 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất số 165 (100 mg, 0,217 mmol) trong DCM (2 mL) ở 0°C và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được cho làm ấm đến rt và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 3/97). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không và sau đó được tinh chế lại bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μ m, Pha động: Gradient từ 67% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ 10mM pH = 9 trong nước, 33% MeCN đến 50% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ 10mM pH = 9 trong nước, 50% MeCN). Phần còn lại này được nghiền nhỏ bằng Et_2O để tạo ra hợp chất cuối Hợp chất số 5 (17 mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,73 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 4,04 (dd, $J=12,4$, $8,1$ Hz, 1 H) 4,23 (dd, $J=12,6$, $4,2$ Hz, 1 H) 4,68 - 4,76 (m, 1 H) 5,26 (br. s., 2 H) 5,66 (d, $J=46,8$ Hz, 2 H) 6,56 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,68 (br. s, 1 H) 7,78 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H) 7,98 (dd, $J=8,7$, $2,3$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,67 (br. s., 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Ví dụ 15: (E-15) *N*-[(7*S*)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-1-oxido-pyridin-1-ium-3-carboxamit (Hợp chất số 166)



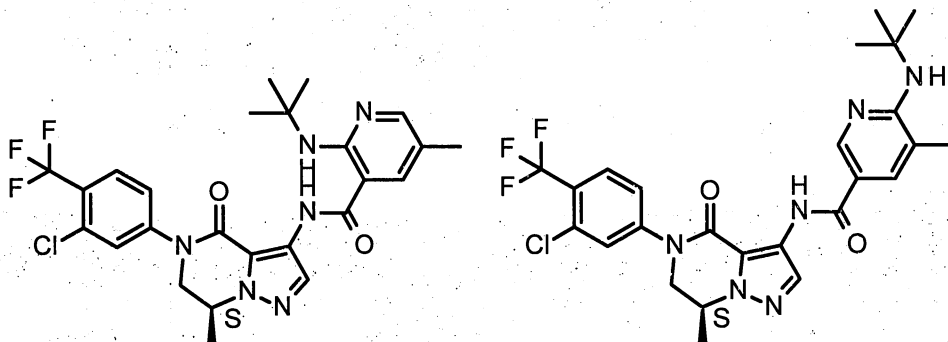
Thêm metyltrioxorhenium(VII) (1 mg, 0,005 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất số 101 (100 mg, 0,215 mmol) trong H₂O₂ (dung dịch 30%, 0,5 mL) và DCM (1,5 mL) trong môi trường nito. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 166 (103 mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho E-15, hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất cuối
Hợp chất số 28	 Hợp chất số 205

Ví dụ 16: (E-16) 2-(*tert*-Butylamino)-*N*-[(7*S*)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit và 6-(*tert*-butylamino)-*N*-[(7*S*)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-5-methyl-pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 167 và Hợp chất số 168)



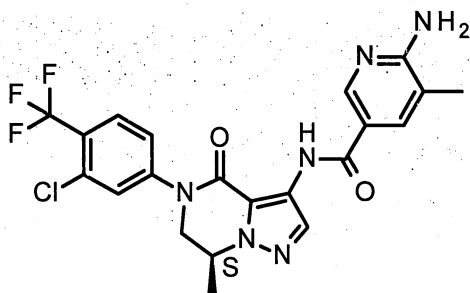
Hợp chất số 167

Hợp chất số 168 (*)

Bổ sung PyBroP® (130 mg, 0,280 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất số 166 (103 mg, 0,215 mmol), *tert*-butylamin (28 μ L, 0,269 mmol) và DIPEA (139 μ L, 0,808 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 16 giờ. Sau đó, bổ sung thêm *tert*-butylamin (28 μ L, 269 mmol), DIPEA (139 μ L, 0,808 mmol) và PyBroP® (130 mg, 0,280 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 48 giờ. Sau đó, hỗn hợp được rót vào NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc trong DCM 0/100 đến 20/80). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được cô trong chân không để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 167 (15 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng và hợp chất cuối hợp chất số 168 (38 mg, 33%) dưới dạng dầu không màu. Hợp chất số 167: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 1,72 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 4,00 (dd, *J*=12,5, 7,9 Hz, 1 H) 4,20 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1 H) 4,66 - 4,75 (m, 1 H) 7,42 (dd, *J*=8,4, 1,5 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 8,21 (br. s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,54 (br. s, 1 H). Hợp chất số 168: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 1,71 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 4,00 (dd, *J*=12,4, 8,1 Hz, 1 H) 4,19 (dd, *J*=12,4, 4,0 Hz, 1 H) 4,43 (br. s., 1 H) 4,64 - 4,74 (m, 1 H) 7,42 (dd, *J*=8,4, 1,2 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,61 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,53 (br. s, 1 H).

(*) Hợp chất số 168 cũng được điều chế theo quy trình E-2 bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian I-81 với axit 6-(*tert*-butylamino)-5-metyl-pyridin-3-carboxylic.

Ví dụ 17: (E-17) 6-Amino-*N*-[(7*S*)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]-5-metyl-pyridin-3-carboxamit (Hợp chất số 169)



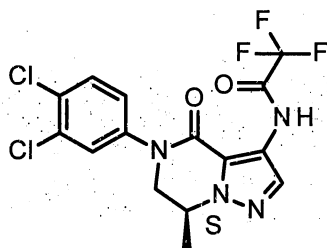
.O(CO)CF₃

Hợp chất số 168 (38 mg, 0,071 mmol) trong axit trifloaxetic (1 mL) và 1,2-dicloetan (1 mL) được khuấy hai lần ở 120°C trong 10 phút dưới bức xạ vi sóng. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được nghiền nhỏ bằng Et₂O. Chất rắn được lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 169 (10 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 1 H) 4,14 (dd, *J*=12,7, 8,1 Hz, 1 H) 4,38 (dd, *J*=12,7, 4,0 Hz, 1 H) 4,72 - 4,80 (m, 1 H) 7,67 (br. s, 2 H) 7,66 (dd, *J*=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,38 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,74 (br. s, 1 H).

Theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho E-17, hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

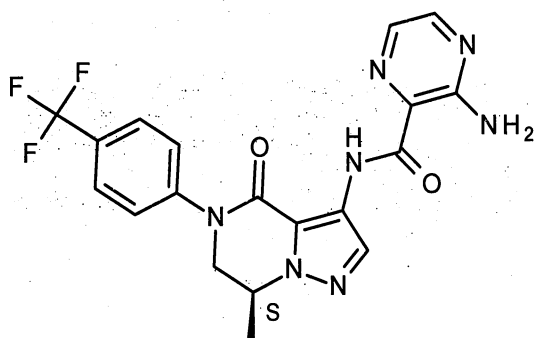
Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất cuối
Hợp chất số 167	.O(CO)CF₃ Hợp chất số 170

Ví dụ 18: (E-18) *N*-[(7*S*)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2,2,2-triflo-axetamit (Hợp chất số 173)



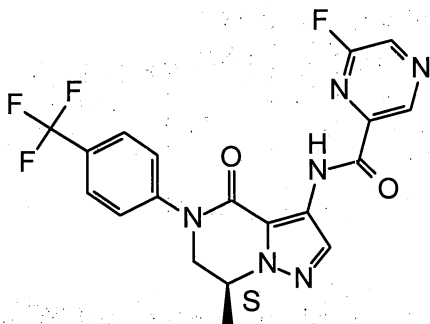
Thêm từ từ pentaflorophenyl trifloaxetat (0,126 mL, 0,723 mmol) vào dung dịch axit 5-metylnicotinic (66 mg, 0,482 mmol) và DIPEA (0,183 mL, 1,060 mmol) trong DMF (3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Sau đó, thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian I-74 (150 mg, 0,482 mmol) trong DMF (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 10 ngày. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Hỗn hợp được pha loãng EtOAc và được rửa trước tiên bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl và sau đó bằng dung dịch Na₂CO₃ 10%. Lớp hữu cơ được tách, được kết hợp, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong heptan 0/100 đến 80/20). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra phần chưa tinh khiết được thực hiện bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XSelect 19 x 100 mm 5 µm, Pha động: Gradient từ 60% dung dịch NH₄CO₃H 10mM pH = 9 trong nước, 40% MeCN đến 0% dung dịch NH₄CO₃H 10mM pH = 9 trong nước, 100% MeCN), để tạo ra hợp chất cuối hợp chất số 173 (22 mg, 11%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,71 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 3,96 (dd, *J*=12,7, 8,1 Hz, 1 H) 4,17 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1 H) 4,67 - 4,75 (m, 1 H) 7,24 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,68 (br. s., 1 H).

Ví dụ 19: (E-19) 3-Amino-*N*-[(7*S*)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit (Hợp chất số 206)



Cho từ từ dung dịch phức isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3 M, 0,446 mL, 0,58 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-73 (150 mg, 0,48 mmol) và methyl 3-aminopyrazin-2-carboxylat (74 mg, 0,48 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 1 giờ và ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 3/97). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không và sau đó phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 80/20). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm chưa tinh khiết được thực hiện bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μm , Pha động: Gradient từ 60% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH = 9 trong nước, 40% MeCN đến 43% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH = 9 trong nước, 57% MeCN), để tạo ra hợp chất cuối là hợp chất số 206 (46 mg, 22%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,59 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 4,16 (dd, $J=13,2, 8,8$ Hz, 1 H) 4,37 (dd, $J=12,7, 4,2$ Hz, 1 H) 4,74 - 4,87 (m, 1 H) 7,68 (br. s., 2 H) 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,85 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 8,05 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H) 8,48 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H) 13,14 (s, 1 H).

Ví dụ 20: (E-20) 6-flo-N-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-2-carboxamit (Hợp chất số 219)



Thêm kali florua (31,393 mg; 0,54 mmol) vào dung dịch hợp chất số 221 (được điều chế theo E-7) (81,2 mg; 0,18 mmol) được khuấy trong DMSO (8 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 150°C trong 15 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được xử lý bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica; etyl axetat trong DCM 0/100 đến 30/70). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm được nghiền nhỏ bằng diisopropyl ete để tạo ra hợp chất số 219 (47,9 mg; 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

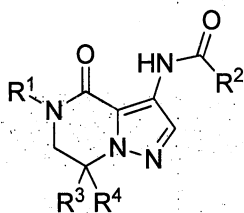
Theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho E-20, hợp chất sau đây cũng được tổng hợp:

Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất cuối
Hợp chất số 222	Hợp chất số 220

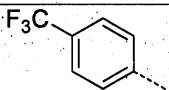
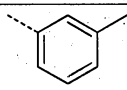
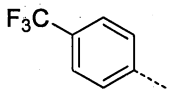
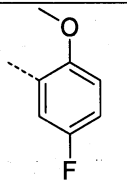
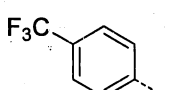
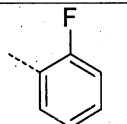
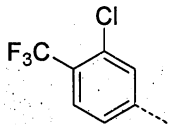
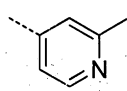
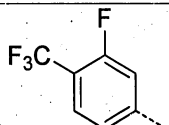
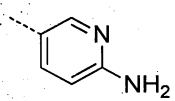
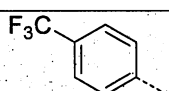
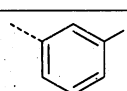
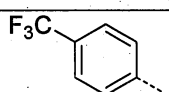
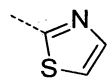
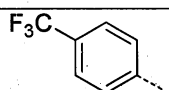
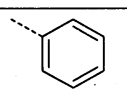
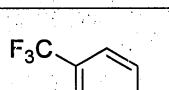
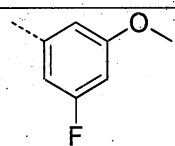
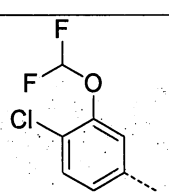
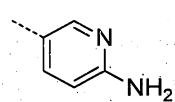
Bảng 1 dưới đây liệt kê các hợp chất có công thức (I) bổ sung.

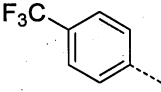
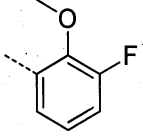
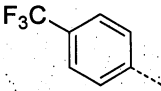
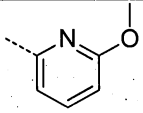
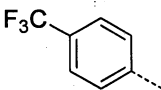
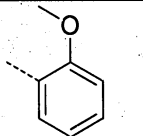
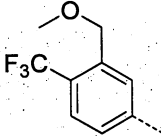
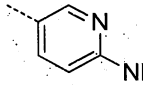
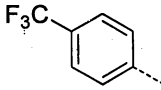
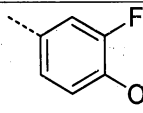
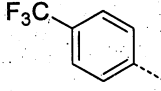
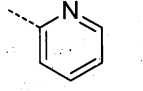
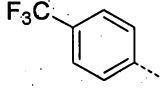
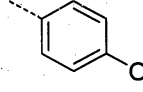
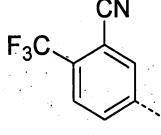
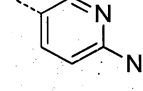
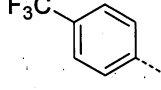
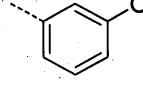
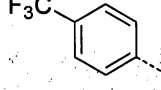
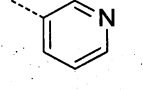
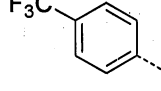
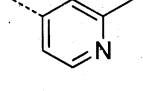
Bảng 1. Các hợp chất sau đây được điều chế theo các phương pháp được nêu ví dụ trong phần thử nghiệm (Ví dụ số). Với một số hợp chất, cấu trúc hóa học lập thể được quy định là *R hoặc *S khi hóa học lập thể tuyệt đối chưa xác định được mặc dù các

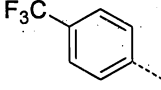
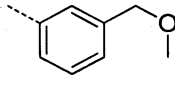
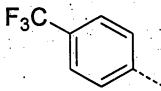
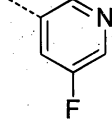
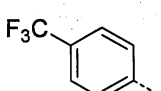
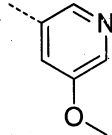
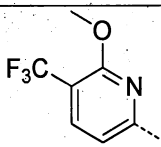
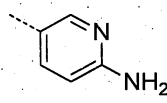
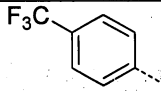
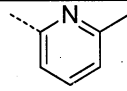
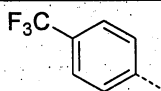
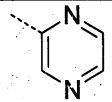
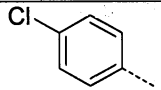
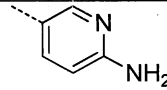
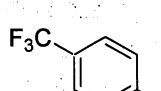
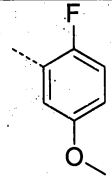
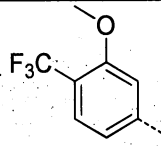
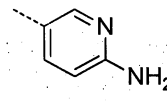
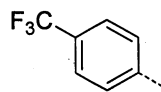
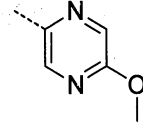
hợp chất này tự chúng đã được tách ra ở dạng chất đồng phân lập thể đơn và tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

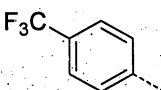
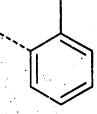
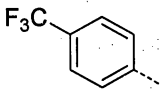
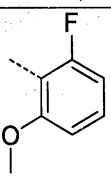
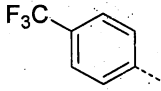
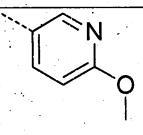
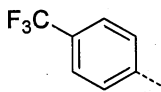
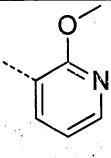
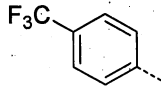
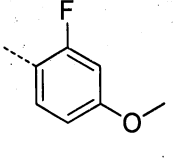
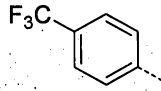
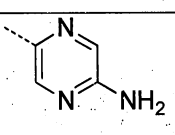
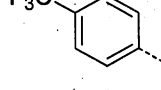
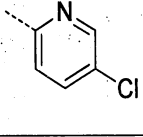
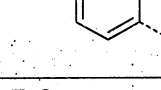
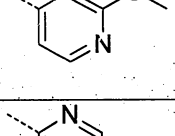
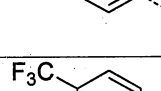
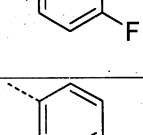
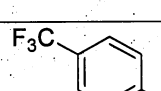
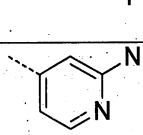
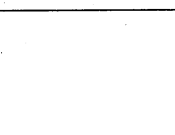


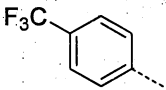
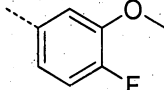
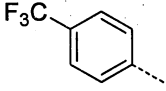
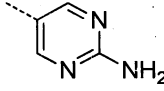
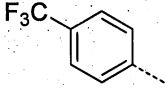
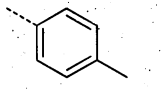
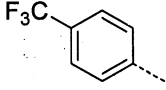
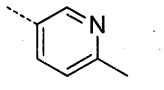
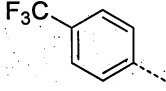
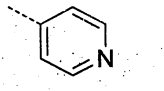
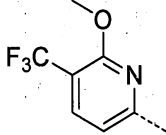
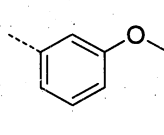
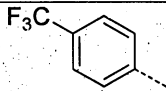
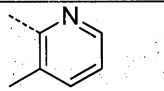
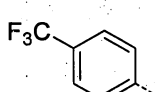
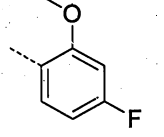
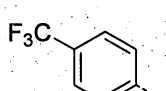
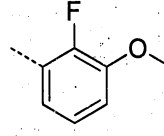
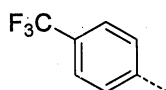
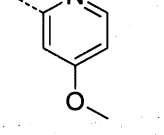
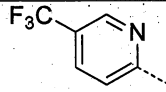
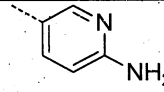
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
1			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
2			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
3			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
4			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
5			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
6			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
7			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
8			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

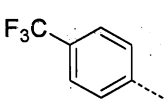
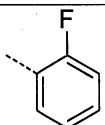
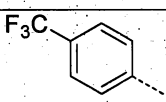
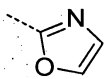
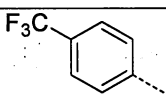
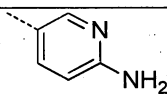
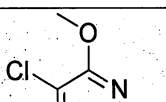
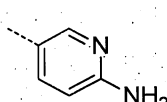
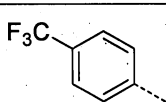
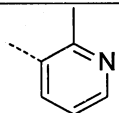
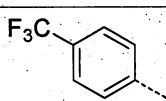
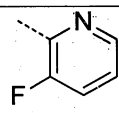
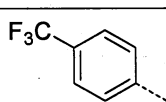
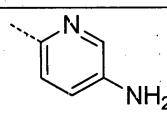
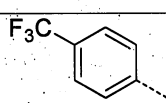
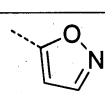
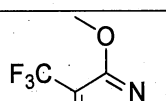
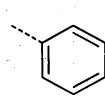
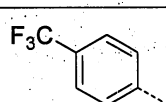
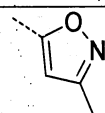
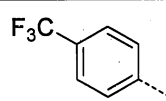
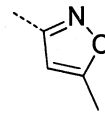
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
9			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
10			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
11			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
12			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
13			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
14			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
15			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
16			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
17			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
18			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

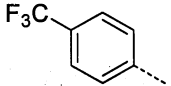
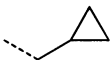
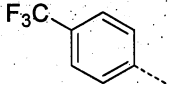
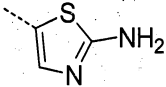
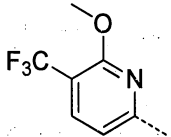
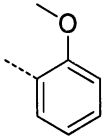
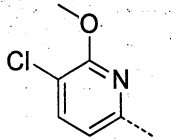
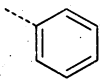
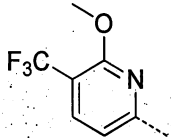
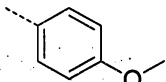
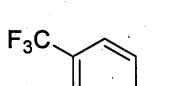
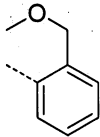
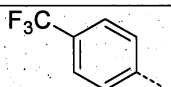
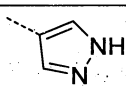
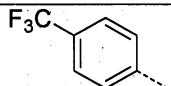
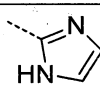
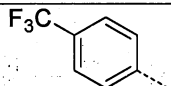
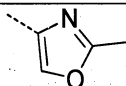
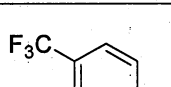
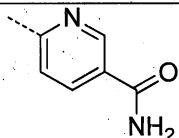
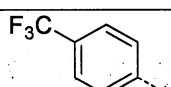
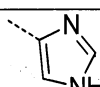
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
19			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
20			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
21			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
22			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
23			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
24			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
25			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
26			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
27			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
28			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
29			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

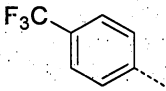
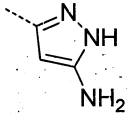
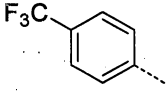
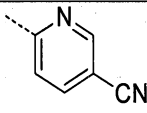
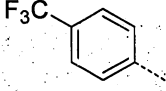
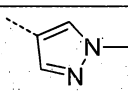
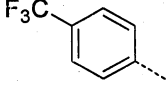
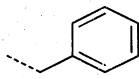
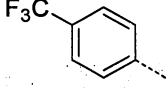
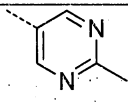
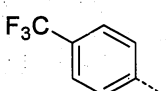
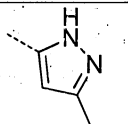
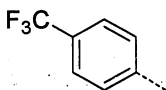
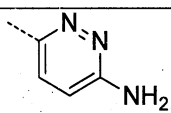
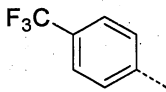
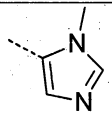
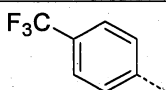
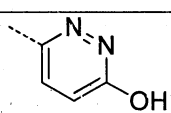
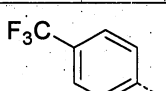
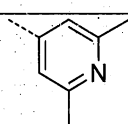
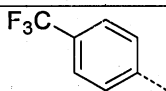
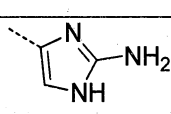
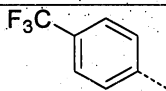
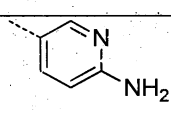
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
30			>CH(CH ₃) (S)	
31			>CH(CH ₃) (S)	
32			>CH(CH ₃) (S)	
33			>CH(CH ₃) (S)	
34			>CH(CH ₃) (S)	
35			>CH(CH ₃) (S)	
36			>CH(CH ₃) (S)	
37			>CH(CH ₃) (S)	
38			>CH(CH ₃) (S)	
39			>CH(CH ₃) (S)	

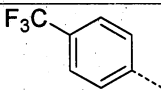
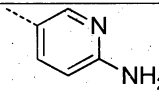
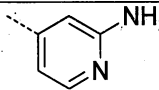
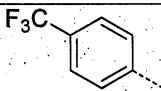
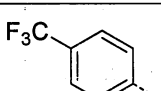
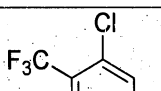
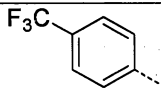
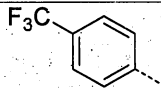
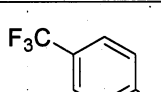
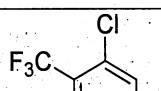
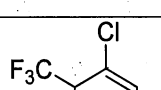
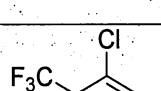
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
40			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
41			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
42			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
43			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
44			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
45			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
46			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
47			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
48			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
49			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
50			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
51			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
52			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
53			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
54			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
55			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
56			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
57			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
58			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
59			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
60			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
61			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
62			>CH(CH ₂ OCH ₃)	
63			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
64			>CH(CH ₂ OCH ₃)	
65			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
66			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
67			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
68			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
69			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
70			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
71			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
72			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
73			>CH(CH ₃) (S)	
74			>CH(CH ₃) (S)	
75			>CH(CH ₃) (S)	
76			>CH(CH ₃) (S)	
77			>CH(CH ₃) (S)	
78			>CH(CH ₃) (S)	
79			>CH(CH ₃) (S)	
80			>CH(CH ₃) (S)	
81			>CH(CH ₃) (S)	
82			>CH(CH ₃) (S)	
83			>CH(CH ₃) (S)	

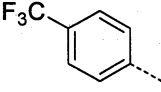
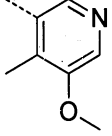
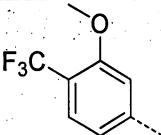
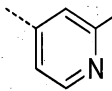
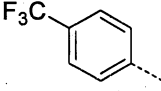
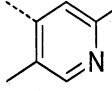
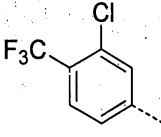
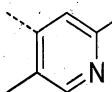
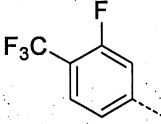
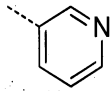
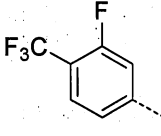
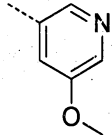
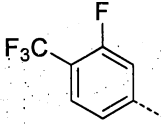
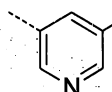
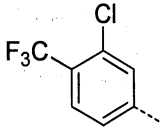
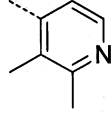
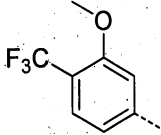
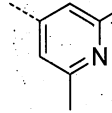
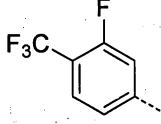
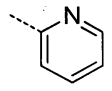
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
84			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
85			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
86			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
87			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
88			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
89			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
90			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
91			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
92			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
93			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
94			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
95			>CH(CH ₂ OCH ₃) (* <i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
96			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
97			>CH(CH ₃) (S)	
98			>CH(CH ₃) (S)	
99			>CH(CH ₃) (S)	
100			>CH(CH ₃) (S)	
62a			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
62b			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
144			>CH(CH ₃) (S)	
102			>CH(CH ₃) (S)	
101			>CH(CH ₃) (S)	
103			>CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
150			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
149			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
146			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
146a				. HCl
176			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
104			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
105			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
106			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
107			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
108			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
109			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
172			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
110			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
111			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
112			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
113			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
114			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
145			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
173			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
151			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

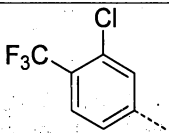
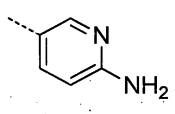
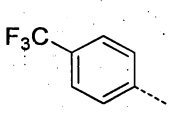
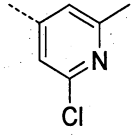
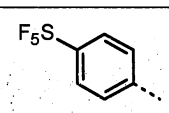
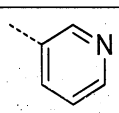
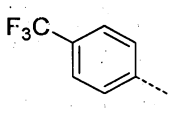
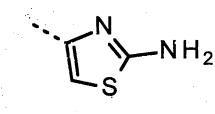
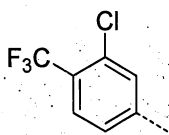
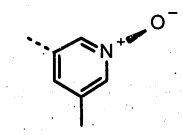
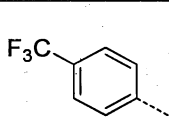
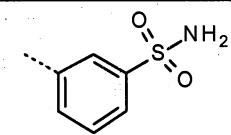
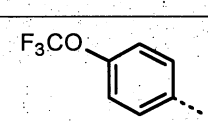
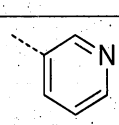
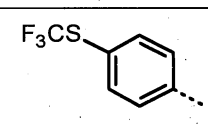
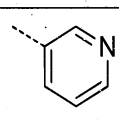
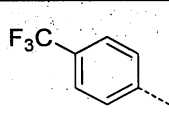
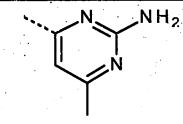
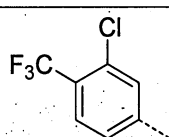
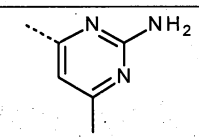
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
115			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
147			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
152			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
116			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
117			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
118			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
119			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
120			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
154			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
154a				. HCl
121			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
122			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
123			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
157			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
158			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
148			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
153			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
124			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
155			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
125			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
126			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

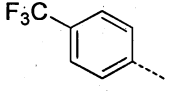
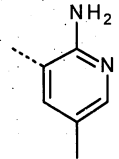
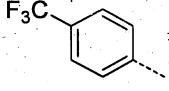
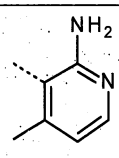
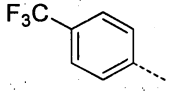
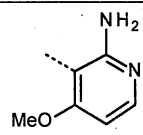
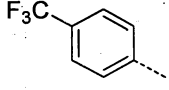
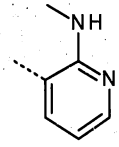
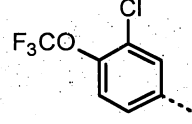
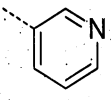
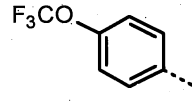
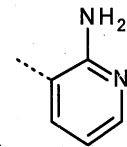
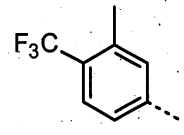
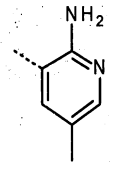
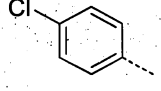
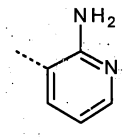
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
127			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
171			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
128			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
159			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
160			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
129			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
130			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
165			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
156			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
131			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

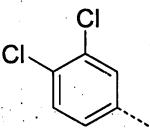
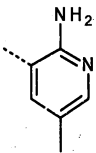
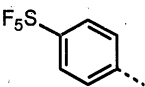
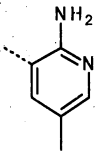
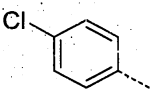
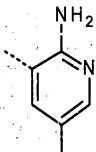
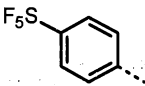
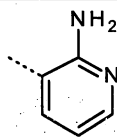
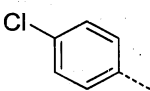
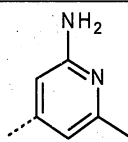
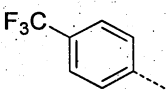
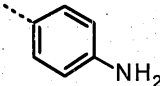
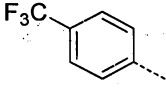
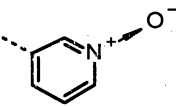
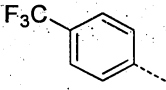
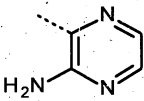
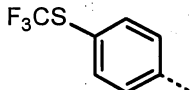
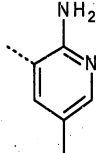
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
142			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
162			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
163			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
167			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
132			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
174			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
133			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
134			>CH(CH ₂ OCH ₃)	
168			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

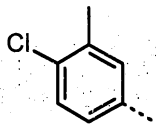
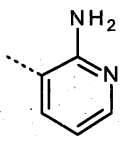
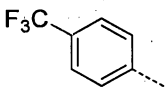
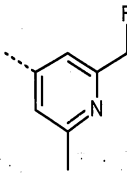
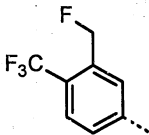
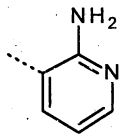
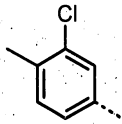
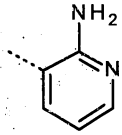
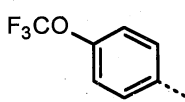
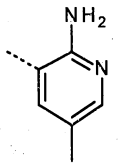
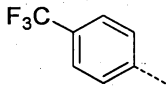
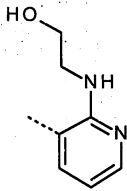
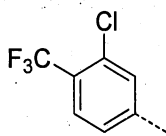
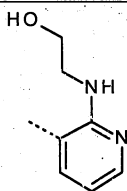
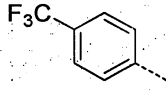
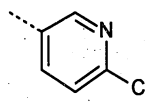
Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
135			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
164			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
179			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	.O(CO)CF ₃
169			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	.O(CO)CF ₃
136			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
137			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
138			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
139			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
140			>CH(CH ₂ OCH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
141			>CH(CH ₂ OCH ₃) (<i>R</i>)	
143			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
175			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
161			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
166			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
177			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
178			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
179			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
180			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
181			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
182			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
183			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
184			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
185			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
186			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
187			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
188			>CH(CH ₃) (<i>R</i>)	
189			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
190			>CH ₂	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
191			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
192			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
193			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
194			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
195			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
196			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
197			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
198			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
199			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
200			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
201			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
202			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
203			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
204			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
205			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
206			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
207			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
208			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
209			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
210			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
211			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
212			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
213			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
214			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
215			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

Hợp chất số	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Dạng muối
216			>CH(CH ₃) (S)	
217			>CH(CH ₃) (S)	
218			>CH(CH ₃) (S)	
219			>CH(CH ₃) (S)	
220			>CH(CH ₃) (S)	
221			>CH(CH ₃) (S)	
222			>CH(CH ₃) (S)	

Các giá trị hóa học lượng pháp của muối hoặc hàm lượng axit trong hợp chất như được nêu trong bản mô tả, là các giá trị thu được bằng thực nghiệm và có thể thay đổi khi sử dụng các phương pháp phân tích khác nhau. Hàm lượng axit clohydric được báo cáo trong bản mô tả được xác định bằng phép kết hợp ¹H NMR và/hoặc phân tích nguyên tố.

Phân phân tích

Nhiệt độ nóng chảy

Các giá trị là giá trị đỉnh, và thu được với tính bất định thử nghiệm thường đi kèm phương pháp phân tích này.

DSC823e (A): Với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy (m.p.) được xác định bằng thiết bị DSC823e (Mettler-Toledo). Nhiệt độ nóng chảy được đo với gradien nhiệt độ là 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 300°C. Giá trị đỉnh được ghi lại.

Thiết bị Mettler FP 81HT / FP90 (B): Với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy được xác định trong ống mao dẫn hở trên thiết bị Mettler FP 81HT / FP90. Nhiệt độ nóng chảy được đo với gradien nhiệt độ là 1, 3, 5 hoặc 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 300°C. Nhiệt độ nóng chảy được từ màn hiển thị số.

LCMS

Quy trình chung

Thực hiện đo sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) sử dụng bơm LC, đầu dò mảng diot (DAD) hoặc đầu dò UV và cột như được quy định trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần, các đầu dò bổ sung cũng được bao gồm (xem bảng các phương pháp dưới đây).

Dòng từ cột được đưa đến khối phổ kế (MS) được cấu tạo có nguồn ion áp suất khí quyển. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết cách cài đặt các thông số điều chỉnh (ví dụ phạm vi quét, thời gian chờ...) để thu được các ion cho phép nhận biết phân tử lượng (MW) đơn đồng vị danh nghĩa của hợp chất và/hoặc phân tử lượng đơn đồng vị khối lượng chính xác. Việc thu nhận số liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Hợp chất được mô tả bởi thời gian lưu (R_t) thử nghiệm của chúng và các ion. Nếu không được quy định khác trong bản số liệu, ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử được thêm proton) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử mất proton). Đối với các phân tử có nhiều mẫu đồng vị (Br, Cl...), giá trị được báo cáo là giá trị thu được cho khối lượng đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được đều có tính bất định thử nghiệm thường đi kèm phương pháp được sử dụng.

Bảng 2. Phương pháp LC-MS (dòng được biểu diễn theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; thời gian chạy theo phút).

Phương pháp	Dụng cụ	Cột	Pha động	Gradient	Dòng ----- Cột T	Thời gian chạy
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong 0,4 phút	1 ----- 50	5
2	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD / Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong 0,4 phút	1 ----- 50	5
3	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong 0,4 phút	1 ----- 50	5
4	Agilent: HP1100-DAD, MSD G1956B	Agilent: Eclipse Plus C18 (3,5µm, 2,1x30mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	95% A trong 0,2 phút, đến 0% A trong 2,8 phút, giữ trong 0,15 phút, quay lại 95% A trong 0,15 phút, giữ trong 1,7 phút	1 ----- 60	5
5	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD/ Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 40% A trong 1,2 phút, đến 5% A trong 0,6 phút, giữ trong 0,2 phút	1 ----- 50	2

Phương pháp	Dụng cụ	Cột	Pha động	Gradient	Đồng ----- Cột T	Thời gian chạy
6	Agilent: HP1100-DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3,5µm, 2,1x30mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: 1/1 CH ₃ CN/ CH ₃ OH	95% A giữ trong 0,2 phút, đến 0% A trong 2,8 phút, giữ trong 0,15 phút, quay lại 95% A trong 0,15 phút, giữ trong 1,7 phút	1 ----- 60	5
7	Waters: Acquity UPLC® - DAD / Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A trong 0,49 phút, đến 10,5% A trong 2,18 phút, giữ trong 1,94 phút, quay lại 84,2% A trong 0,73 phút, giữ trong 0,73 phút	0.343 ----- 40	6.2
8	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 40% A trong 1,2 phút, đến 5% A trong 0,6 phút, giữ trong 0,2 phút	1 ----- 50	2
9	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/ Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong 0,4 phút	1 ----- 50	5
10	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD và SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 40% A trong 1,2 phút, đến 5% A trong 0,6 phút, giữ trong 0,2 phút	1 ----- 50	2

Phương pháp	Dụng cụ	Cột	Pha động	Gradient	Dòng ----- Cột T	Thời gian chạy
11	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD/Xevo G2-S QTOF	Waters: HSS T3 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 98% CH ₃ CO ₂ NH ₄ 6,5mM + 2% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	99% A giữ trong 1,0 phút đến 0% A trong 1,8 phút, giữ trong 1,2 phút	1 ----- 50	5
12	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD / Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong 0,4 phút	1 ----- 50	5

(*) các thông số điều chỉnh MS khác nhau giữa các phương pháp S7*

Bảng 3. Số liệu phân tích – nhiệt độ nóng chảy (M.p.) và LCMS: $[M+H]^+$ là khối lượng được thêm proton của bazơ tự do của hợp chất, R_t là thời gian lưu (theo phút), phương pháp chỉ phương pháp được sử dụng cho LCMS. Với một số hợp chất, khối lượng chính xác độ phân giải cao được xác định.

Hợp chất số	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	Phương pháp LCMS
1	219,62 (A)	465	2,11	1
2	161,54 (A)	449	2,87	1
3	189,94 (A)	431	1,95	1
4	202,24 (A)	445	2,03	1
5	n.d.	463,1506 (+0,1mDa)	2,08	2
6	177,00 (A)	447	2,02	1
7	154,53 (A)	429	2,88	2
8	240,39 (A)	431	1,85	1
9	147,40 (A)	429	2,85	1
10	204,35 (A)	463	2,81	1

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
11	241,79 (A)	433	2,63	1
12	159,96 (A)	464,1106 (+0,5mDa)	2,48	2
13	207,25 (A)	449	1,96	1
14	161,84 (A)	433	2,74	1
15	213,94 (A)	422	2,61	2
16	201,48 (A)	415	2,63	1
17	136,53 (A)	463	2,84	1
18	n.d.	463,1096 (-0,1mDa)	1,91	2
19	170,98 (A)	463	2,87	1
20	190,00 (A)	446	2,77	1
21	199,24 (A)	445	2,73	1
22	213,77 (A)	475	2,09	1
23	152,43 (A)	463	2,81	2
24	n.d.	416	2,44	1
25	164,82 (A)	445	2,65	1
26	216,96 (A)	456	1,75	1
27	136,91 (A)	445	2,70	1
28	152,59 (A)	415	2,04	1
29	145,1 (B)	430	2,21	1
30	160,03 (A)	459	2,63	2
31	185,29 (A)	434,1240 (-0,0mDa)	2,3	2
32	174,59 (A)	446	2,2	1
33	250,03 (A)	462	2,31	1
34	214,97 (A)	430	2,64	1
35	219,91 (A)	417,1285 (-0,2mDa)	2,23	2

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
36	n.d.	397	1,64	1
37	185,41 (A)	463	2,77	1
38	179,66 (A)	461	1,9	1
39	191,33 (A)	447	2,56	1
40	133,34 (A)	429	2,63	1
41	n.d.	463	2,55	1
42	127,02 (A)	446	2,48	1
43	213,83 (A)	446	2,64	2
44	214,58 (A)	463	2,74	1
45	287,45 (A)	432	1,97	1
46	237,65 (A)	450	2,77	1
47	128,68 (A)	446	2,52	1
48	221,22 (A)	434	2,55	1
49	119,36 (A)	433	2,71	1
50	225,63 (A)	431	2,49	4
51	140,98 (A)	463	2,73	1
52	n.d.	432	1,6	1
53	198,98 (A)	429	2,83	1
54	175,17 (A)	430	2,66	4
55	145,26 (A)	416	2,04	1
56	160,66 (A)	476	3,12	1
57	292,16 (A)	430	2,7	1
58	240,77 (A)	463	2,94	2
59	205,32 (A)	463	2,66	1
60	227,69 (A)	446,1439 (-0,1mDa)	2,61	2

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
61	223,46 (A)	432	1,95	1
62	n.d.	463	2,65	1
63	204,97 (A)	406	2,07	1
64	n.d.	461,1550 (+0,1mDa)	1,11	5
65	n.d.	428	2,09	1
66	120,37 (A)	430	2,06	1
67	n.d.	434	2,38	1
68	289,40 (A)	431	2,13	1
69	n.d.	406	2,68	4
70	201,06 (A)	446	3,07	1
71	243,14 (A)	420	2,38	1
72	209,27 (A)	420	2,53	1
73	152,20 (A)	393	2,34	1
74	283,48 (A)	437	1,84	1
75	231,11 (A)	476	3,17	1
76	188,77 (A)	412	2,81	1
77	194,90 (A)	476	3,06	1
78	88,18 (A)	459,1651 (+0,7mDa)	2,61	2
79	240,10 (A)	405	1,88	2
80	275,03 (A)	405	2,01	1
81	189,92 (A)	420	2,34	1
82	278,58 (A)	459	1,93	1
83	277,42 (A)	405	1,80	1
84	n.d.	420	1,73	1
85	291,58 (A)	441	2,5	1

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
86	167,59 (A)	419	2,72	6
87	135,05 (A)	429	2,52	1
88	231,10 (A)	431	1,96	1
89	285,92 (A)	419	2,10	1
90	n.d.	432	1,74	1
91	162,27 (A)	419	1,87	1
92	n.d.	431 [M-H] ⁻ (**)	1,79	1
93	154,26 (A)	444	2,41	2
94	272,72 (A)	420	1,66	2
95	225,94 (A)	461	2,59	7
96	225,83 (A)	461	2,59	7
97	153,01 (A)	363,1570 (+0,1mDa)	1,45	2
98	n.d.	417,1288 (0,1mDa)	1,98	2
99	165,21 (A)	430	2,2	1
100	157,47 (A)	450,0950 (+0,6mDa)	2,36	2
62a	162,59 (A)	463	3,21	7
62b	162,51 (A)	463	3,21	7
144	240,46 (A)	431,1334 (+0,3mDa)	2,32	2
102	216,62 (A)	450,0950 (+0,6mDa)	2,83	2
101	160,38 (A)	464,1108 (+0,7mDa)	2,56	2
103	198,12 (A)	466 [M-H] ⁻ (**)	2,59	2
150	133,07 (A)	480,1061 (+1,1mDa)	2,54	2
149	184,46 (A)	446,0788 (+0,2mDa)	2,41	2
146	n.d.	416,0681 (+0,0mDa)	2,23	2
146a	196,42 (A)	416,0685 (+0,4mDa)	2,2	2

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
176	230,53 (A)	451,0899(+0,2mDa)	2,56	2
104	201,39 (A)	417,0634 (+0,1mDa)	2,37	2
105	155,04 (A)	448,1399 (+0,3mDa)	2,51	2
106	186,11 (A)	444,1000 (+0,6mDa)	2,49	2
107	155,04 (A)	448,1399 (+0,3mDa)	2,51	2
108	185,71 (A)	430,0844 (+0,7mDa)	2,4	2
109	128,16 (A)	434,0589 (+0,2mDa)	2,4	2
172	n.d.	478,1270 (+1,3mDa)	2,65	2
110	217,95 (A)	446,1448 (+0,8mDa)	2,57	2
111	217,95 (A)	446,1448 (+0,8mDa)	2,57	2
112	128,97 (A)	444,1644 (-0,3mDa)	2,45	2
113	164,61 (A)	458,1805 (+0,1mDa)	2,6	2
114	225,49 (A)	431	2,41	3
145	120,33 (A)	430	2,23	3
173	n.d.	405 [M-H] ⁻ (**)	2,74	2
151	135,98 (A)	460	2,39	3
115	151,53 (A)	444,1650 (+0,3mDa)	2,45	2
147	186,11 (A)	446,1444 (+0,4mDa)	2,14	2
152	115,19 (A)	476,1547 (+0,2mDa)	2,28	2
116	162,96 (A)	464,1344 (-0,2mDa)	2,35	2
117	166,32 (A)	460,1602 (+0,6mDa)	2,32	2
118	191,55 (A)	447	2,25	3
119	200,30 (A)	430,1493 (+0,2mDa)	2,14	2
120	145,92 (A)	464,1107 (+0,6mDa)	2,4	2
154	n.d.	444	2,18	3

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
154a	n.d.	444,1646 (-0,1 mDa)	2,24	2
121	160,45 (A)	494,1215 (+0,9mDa)	2,55	2
122	181,87 (A)	460,1596 (+0,0mDa)	2,31	2
123	157,12 (A)	460,1608 (+1,2mDa)	2,3	2
157	n.d.	444,1647 (+0,0mDa)	2,3	2
158	130,79 (A)	478,1262 (+0,5mDa)	2,55	2
148	166,06 (A)	434,1244 (+0,4mDa)	2,2	2
153	143,17 (A)	464,1350 (+0,4mDa)	2,36	2
124	217,01 (A)	452,1148 (+0,2mDa)	2,41	2
155	n.d.	478,1266 (+0,9mDa)	2,51	2
125	226,99 (A)	474,1754 (+0,1mDa)	2,44	2
126	226,14 (A)	434,1241(+0,1mDa)	2,65	2
127	236,55 (A)	435,1193 (+0,1mDa)	2,38	2
171	108,41 (A)	430,0837 (0,0mDa)	2,38	2
128	163,67 (A)	446,1242 (+0,2mDa)	2,4	2
159	265 (A)	473,1547 (-0,2mDa)	2,09	2
160	142,82 (A)	353,1224 (-0,1mDa)	1,87	2
129	148,36 (A)	462,1552 (-0,1mDa)	2,51	2
130	134,44 (A)	448,1394 (-0,2mDa)	2,35	2
165	238,83 (A)	461,1553 (+0,4mDa)	1,58	2
156	182,69 (A)	444,1653 (+0,6mDa)	2,29	2
131	n.d.	396,1234 (+0,7mDa)	2,1	2
142	124,01 (A)	498,0713 (+0,2mDa)	2,99	2
162	196,39 (A)	445,1605 (+0,5mDa)	2,15	2
163	226,06 (A)	445,16 (+0,0mDa)	1,99	2

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
167	n.d.	535,1848 (+1,2mDa)	3,91	2
132	n.d.	410	2,18	3
174	192,47 (A)	479,1216 (+0,6mDa)	2,37	3
133	172,80 (A)	478	2,48	3
134	n.d.	495	2,12	3
168	n.d.	535,1839 (+0,3mDa)	3,51	2
135	97,90 (A)	482,1009 (+0,2mDa)	2,63	2
164	233,32 (A)	479,1205 (-0,6mDa)	2,25	2
170	n.d.	479,1216 (+0,6mDa)	2,67	2
169	n.d.	479,1211 (+0,1mDa)	2,31	2
136	89,55 (A)	448,1398 (+0,2mDa)	2,37	2
137	153,40 (A)	412,1183 (+0,7mDa)	2,09	2
138	149,93 (A)	460,1606 (+1,0mDa)	2,21	2
139	170,75 (A)	492 [M-H] ⁻ (**)	2,45	9
140	230,27 (A)	495,1156 (-0,3mDa)	2,16	2
141	230,40 (A)	495,1162 (+0,3mDa)	2,18	2
143	n.d.	464	1,46	8
175	205,19 (A)	474,1026 (0,3mDa)	2,28	2
161	n.d.	n.d.	n.d.	
166	n.d.	480	1,09	10
177	280,43 (A)	494,1109 (-0,1mDa)	2,11	2
178	125,45 (A)	432	2,15	1
179	110,73 (A)	448,1061 (+0,6mDa)	2,35	2
180	265,47 (A)	446,1557 (+0,5mDa)	2,17	2
181	258,12 (A)	480,1167 (+0,5mDa)	2,40	2

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
182	142,58 (A)	465,1058 (+0,5mDa)	2,52	2
183	185,23 (A)	447,1393 (+0,1mDa)	2,55	2
184	175,63 (A)	445,1604 (+0,4mDa)	2,43	2
185	193,17 (A)	431,0788 (-0,2mDa)	2,37	2
186	142,94 (A)	423,1644 (0,0mDa)	2,07	2
187	277,76 (A)	445,1604 (+0,4mDa)	2,05	2
188	152,20 (A)	416,1335 (+0,1mDa)	2,09	2
189	214,96 (A)	431,1452 (+0,9mDa)	2,25	2
190	162,12 (A)	402,1181 (+0,4mDa)	1,87	2
191	222,34 (A)	445,1605 (+0,5mDa)	2,42	2
192	122,92,177,3 9 (A)-(*)	445,1604 (+0,4mDa)	2,21	2
193	248,21 (A)	461,1552 (+0,3mDa)	2,38	2
194	161,97 (A)	445,1607 (+0,7mDa)	2,62	2
195	181,21 (A)	466,0901 (+0,7mDa)	2,43	2
196	188,46 (A)	447,1396 (+0,4mDa)	2,33	2
197	190,13 (A)	459,1764 (+0,8mDa)	2,60	2
198	209,11 (A)	397,1184 (+0,4mDa)	2,07	2
199	220,49 (A)	445,0947 (+0,1mDa)	2,52	2
200	197,51 (A)	503,1291 (+0,3mDa)	2,60	2
201	n.d.	411,1340 (+0,4mDa)	2,25	2
202	223,96 (A)	489,1143 (+1,1mDa)	2,45	2
203	223,01 (A)	411,1338 (+0,2mDa)	1,96	2
204	250,78 (A)	430,1492 (+0,1mDa)	2,20	2
205	257,47 (A)	432,1291 (+0,8mDa)	1,59	2

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Phương pháp LCMS
206	205,79 (A)	432,1395 (-0,1mDa)	3,55	11
207	172,90 (A)	477,1321 (+0,1mDa)	2,69	2
208	174,32 (A)	411,1	2,93	7
209	157,37 (A)	462,1554 (+0,1mDa)	2,50	2
210	176,26 (A)	463,1505 (+0,0mDa)	2,30	2
211	n.d.	411,1	2,94	7
212	n.d.	461,1557 (-0,2mDa)	2,49	2
213	168,55 (A)	475,1701 (-0,4mDa)	2,25	2
214	n.d.	509,1324 (+0,8mDa)	2,54	2
215	n.d.	450	1,36	8
216	n.d.	461,1547 (-0,2mDa)	1,87	2
217	161,88 (A)	495,0751 (+0,1mDa)(**)	2,82	9
218	163,64 (A)	495,0756 (+0,6mDa)(**)	2,83	9
219	183,54 (A)	435,1193 (+0,1mDa)	2,48	12
220	211,35 (A)	433,0380 (-0,3mDa)	2,57	9
221	n.d.	451	1,39	8
222	n.d.	451	1,45	8

n.d. nghĩa là không xác định.

(*) nhiều dạng kết tinh được phát hiện. M.p. được báo cáo tương ứng với hai dạng kết tinh hoặc với đỉnh chính/cao nhất

(**) Ion phân tử được báo cáo tương ứng với [M-H]⁻ (phân tử mất proton).

Độ quay quang

Độ quay quang được đo trên phân cực kế Perkin-Elmer 341 có đèn natri và được báo cáo như sau: $[\alpha]^{\circ}$ (λ , c g/100ml, dung môi, T°C).

$[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$: trong đó l là chiều dài đường đi theo dm và c là nồng độ theo g/100 ml đối với mẫu ở nhiệt độ T (°C) và bước sóng λ (theo nm). Nếu bước sóng ánh sáng sử dụng bằng 589 nm (đường natri D), thì ký hiệu D có thể được dùng để thay thế. Ký hiệu độ quay (+ hoặc -) luôn luôn phải được đưa ra. Khi sử dụng phương trình này, nồng độ và dung môi phải luôn được để trong dấu ngoặc đơn sau độ quay. Độ quay được báo cáo sử dụng đơn vị độ và không có đơn vị nồng độ nào được đưa ra (giả định là g/100 ml).

Bảng 4. Số liệu độ quay quang

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
8	+14,3	589	0,63	DMF	20
29	+24,1	589	0,71	DMF	25
47	+17,9	589	0,56	DMF	20
89	+22,4	589	0,6	DMF	20
69	+24,3	589	0,57	DMF	20
86	+21,1	589	0,6	DMF	20
54	+18,4	589	0,53	DMF	20
50	+25,6	589	0,53	DMF	20
1	+22,5	589	0,66	DMF	20
16	+23,7	589	0,58	DMF	20
2	+25,9	589	0,63	DMF	20
12	+21,2	589	0,65	DMF	20
24	+27,0	589	0,55	DMF	20
49	+20,9	589	0,5	DMF	20
73	+30,6	589	0,48	DMF	20
88	+18,2	589	0,48	DMF	20
83	+22,6	589	0,6	DMF	20
91	+21,9	589	0,56	DMF	20

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
27	+20,7	589	0,48	DMF	20
25	+19,6	589	0,48	DMF	20
71	+26,5	589	0,6	DMF	20
9	+21,6	589	0,52	DMF	20
21	+22,9	589	0,51	DMF	20
72	+20,7	589	0,59	DMF	20
53	+16,3	589	0,49	DMF	20
45	+15,4	589	0,51	DMF	20
87	+19,2	589	0,49	DMF	20
55	+26,4	589	0,5	DMF	20
28	+23,8	589	0,53	DMF	20
4	+11,8	589	0,49	DMF	20
26	+14,8	589	0,86	DMF	20
46	+22,4	589	0,54	DMF	20
48	+25,4	589	0,52	DMF	20
36	+18,8	589	0,9	DMF	20
61	+23,7	589	0,8	DMF	20
38	+45,4	589	0,46	DMF	20
85	+21,6	589	0,5	DMF	20
82	+19,3	589	0,54	DMF	20
20	+25,8	589	0,57	DMF	20
4	+18,3	589	0,4	DMF	20
13	+15,5	589	0,41	DMF	20
66	+17,6	589	0,61	DMF	20
57	+26,6	589	0,62	DMF	20

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
68	+14,2	589	0,5	DMF	20
42	+15,4	589	0,51	DMF	20
67	+20,2	589	0,5	DMF	20
52	+17,0	589	0,5	DMF	20
32	+24,4	589	0,62	DMF	20
34	+123,3	589	0,52	DMF	20
76	+10,5	589	0,48	DMF	20
43	+23,1	589	0,66	DMF	20
70	+17,2	589	0,46	DMF	20
56	+13,4	589	0,55	DMF	20
77	+9,0	589	0,52	DMF	20
33	+5,4	589	0,46	DMF	20
22	+3,4	589	0,48	DMF	20
75	+17,5	589	0,53	DMF	20
40	+17,3	589	0,5	DMF	20
90	-264,6	589	0,52	DMF	20
63	+26,1	589	0,5	DMF	20
30	+21,6	589	0,6	DMF	20
79	+19,1	589	0,51	DMF	20
15	+22,8	589	0,49	DMF	20
23	+18,3	589	0,47	DMF	20
58	+21,9	589	0,55	DMF	20
10	+22,0	589	0,44	DMF	20
41	+14,5	589	0,45	DMF	20
44	+16,1	589	0,55	DMF	20

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
51	+20,8	589	0,56	DMF	20
37	+15,9	589	0,5	DMF	20
17	+16,4	589	0,53	DMF	20
19	+20,1	589	0,58	DMF	20
84	+21,8	589	0,5	DMF	20
80	+20,1	589	0,5	DMF	20
59	+15,0	589	0,48	DMF	20
31	+16,4	589	0,58	DMF	20
35	+21,8	589	0,5	DMF	20
78	+19,2	589	0,61	DMF	20
5	+15,3	589	0,44	DMF	20
74	+17,7	589	0,49	DMF	20
100	+24,4	589	0,59	DMF	20
99	+21,1	589	0,67	DMF	20
98	+22,2	589	0,5	DMF	20
97	+26,1	589	0,5	DMF	20
96	+7,1	589	0,45	DMF	20
95	-12	589	0,3	DMF	20
94	+23,9	589	0,53	DMF	20
93	+18,8	589	0,57	DMF	20
62a	-16,2	589	0,51	DMF	20
62b	+12,3	589	0,51	DMF	20
144	+20,9	589	0,52	DMF	20
102	+27,6	589	0,55	DMF	20
101	+27,7	589	0,77	DMF	20

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
150	+19,6	589	0,59	DMF	20
149	+22,3	589	0,87	DMF	20
146	+22,4	589	0,82	DMF	20
146a	+17,6	589	0,59	DMF	20
176	+26,6	589	0,6	DMF	20
104	+21,6	589	0,48	DMF	20
105	+13,4	589	0,52	DMF	20
108	+22,5	589	1,04	DMF	20
109	+20,8	589	0,93	DMF	20
172	+24,9	589	0,53	DMF	20
110	+20,9	589	0,69	DMF	20
165	+18,7	589	0,5	DMF	20
112	+20,0	589	0,5	DMF	20
113	+24,3	589	0,5	DMF	20
114	+23,2	589	0,49	DMF	20
145	+17,7	589	0,86	DMF	20
151	+17,7	589	0,7	DMF	20
115	+17,8	589	0,64	DMF	20
147	+8,2	589	1,3	DMF	20
152	+3,2	589	1,32	DMF	20
116	+17,3	589	0,73	DMF	20
117	+8,1	589	0,52	DMF	20
118	+18,7	589	0,49	DMF	20
119	+17,8	589	0,62	DMF	20
120	+20,7	589	0,58	DMF	20

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
154	+16,4	589	0,5	DMF	20
154a	+12,5	589	0,48	DMF	20
121	+16,4	589	0,65	DMF	20
122	+15,0	589	0,6	DMF	20
123	+20,1	589	0,5	DMF	20
157	+18,0	589	0,51	DMF	20
158	+21,9	589	0,51	DMF	20
148	+17,9	589	0,74	DMF	20
153	+16,7	589	0,87	DMF	20
124	+16,2	589	0,74	DMF	20
155	+16,8	589	0,5	DMF	20
125	+22,0	589	0,5	DMF	20
126	+20,4	589	0,56	DMF	20
171	+21,3	589	0,48	DMF	20
128	+18,7	589	0,96	DMF	20
159	+16,3	589	0,51	DMF	20
160	+29,3	589	0,68	DMF	20
129	+19,2	589	0,51	DMF	20
130	+19,9	589	0,53	DMF	20
156	+16,3	589	0,5	DMF	20
142	+21,3	589	0,58	DMF	20
162	+20,6	589	0,74	DMF	20
163	+8,7	589	0,55	DMF	20
174	+22,3	589	0,52	DMF	20
133	+19,3	589	0,5	DMF	20

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
135	+18,6	589	0,55	DMF	20
164	+17,9	589	0,54	DMF	20
136	+13,1	589	0,69	DMF	20
138	+18,3	589	0,56	DMF	20
139	+20,0	589	0,56	DMF	20
140	+18,8	589	0,49	DMF	20
141	-19,9	589	0,49	DMF	20
81	+24,2	589	0,48	DMF	20
106	+21,2	589	0,52	DMF	20
14	+19,3	589	0,51	DMF	20
107	+13,4	589	0,52	DMF	20
175	+17,8	589	0,57	DMF	20
177	+19,5	589	0,50	DMF	20
178	+17,4	589	0,54	DMF	20
179	+13,3	589	0,60	DMF	20
180	+36,6	589	0,49	DMF	20
181	+31,8	589	0,51	DMF	20
182	+26,2	589	1,00	DMF	20
183	+26,3	589	0,51	DMF	20
184	+20,3	589	0,44	DMF	20
185	+25,4	589	0,53	DMF	20
186	+24,3	589	0,50	DMF	20
187	+20,7	589	0,56	DMF	20
188	-23,3	589	0,56	DMF	20
189	+25,9	589	0,57	DMF	20

Hợp chất số	α_D (°)	Bước sóng (nm)	Nồng độ w/v %	Dung môi	Nhiệt độ (°C)
191	+24,9	589	0,53	DMF	20
192	+21,1	589	0,55	DMF	20
193	+30,1	589	0,56	DMF	20
195	+22,9	589	0,57	DMF	20
196	+20,1	589	0,57	DMF	20
197	+20,1	589	0,54	DMF	20
198	+23,8	589	0,50	DMF	20
199	+19,9	589	0,45	DMF	20
200	+3,2	589	0,49	DMF	20
202	+21,3	589	0,55	DMF	20
203	+20,5	589	0,76	DMF	20
204	+12,4	589	0,50	DMF	20
205	+21,7	589	0,57	DMF	20
206	+14,7	589	0,65	DMF	20
208	+23,7	589	0,54	DMF	20
210	+27,9	589	0,55	DMF	20
213	+22,5	589	0,51	DMF	20
214	+27,4	589	0,60	DMF	20
217	+234,5	589	0,51	DMF	20
218	+14,9	589	0,67	DMF	20
219	+23,1	589	0,53	DMF	20
220	+21,0	589	0,57	DMF	20
221	n.d.				
222	n.d.				

SFC-MS

Quy trình chung

Phép đo SFC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống phân tích từ công cụ Berger bao gồm môđun kiểm soát chất lỏng trong bơm kép FCM-1200 để phân bố cacbon đioxit (CO₂) và chất cải biến, bộ lấy mẫu lỏng tự động CTC Analytics, môđun kiểm soát nhiệt TCM-20000 để gia nhiệt cột từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C. Đầu dò mảng diốt quang Agilent 1100 UV được trang bị buồng chứa mẫu áp suất cao lên đến 400 bar (40MPa) được sử dụng. Dòng từ cột được tách vào phổ kế MS. Đầu dò MS được cấu tạo có nguồn ion hóa áp suất khí quyển. Các thông số ion hóa sau đây đối với máy đo quang phổ khối Waters ZQ là: corona: 9µa, nhiệt độ nguồn: 140°C, điện áp nún: 30 V, nhiệt độ đầu dò 450°C, điện áp bộ chiết 3 V, khí khử solvat 400L/giờ, khí trong bầu nún 70 L/giờ. Nitơ được sử dụng làm khí ống xông. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng hệ dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Bảng 5. Phương pháp SFC-MS phân tích (dòng chảy được biểu diễn theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; áp suất theo MPa).

Phương pháp	Cột	Pha động	Dòng chảy	T	Áp suất
1	Chiralpak AD-H 150x4,6mm, 5µm Daicel	CO ₂ /EtOH (0,3% iPrNH ₂) 60/40	3	35	100

Bảng 6. Dữ liệu SFC phân tích – R_t là thời gian lưu lại (theo phút), [M+H]⁺ là khối lượng được thêm proton của hợp chất, phương pháp chỉ phương pháp được sử dụng để phân tích SFC/MS của hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Phép đo được so sánh đối với hỗn hợp.

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	% diện tích UV	Thứ tự rửa giải chất đồng phân*	Phương pháp
96	2,62	461	100	A	1
95	4,05	461	100	B	1

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	% diện tích UV	Thử tự rửa giải chất đồng phân*	Phương pháp
62a	2,76	463	100	A	1
62b	5,09	463	100	B	1
140	3,44	495	100	A	1
141	6,92	495	100	B	1

Ví dụ được học

Các hợp chất được đề xuất trong sáng chế là chất điều biến dị lập thể âm của mGluR2. Các hợp chất này có vẻ như ức chế các đáp ứng glutamat bằng cách liên kết với vị trí biến cấu khác với vị trí liên kết glutamat. Đáp ứng của mGluR2 với nồng độ glutamat giảm khi có mặt hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) được mong muốn là cho tác dụng gần như là ở mGluR2 nhờ khả năng làm giảm chức năng của thụ thể của chúng. Các tác dụng của chất điều biến dị lập thể âm được thử nghiệm ở mGluR2 bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm liên kết [³⁵S]GTPγS được mô tả dưới đây và thích hợp để nhận biết các hợp chất này, và cụ thể hơn là các hợp chất có công thức (I), được thể hiện trong Bảng 7.

1) Thử nghiệm liên kết [³⁵S]GTPγS

Thử nghiệm liên kết [³⁵S]GTPγS là thử nghiệm dựa trên màng chức năng được sử dụng để nghiên cứu chức năng của thụ thể ghép cặp với protein G (GPCR) từ đó đo được mức độ kết hợp của dạng không thủy phân được của GTP, [³⁵S]GTPγS (guanosin 5'-triphosphat, được đánh dấu bằng ³⁵S phát xạ gama). Cấu trúc siêu phân tử α của protein G xúc tác sự trao đổi guanosin 5'-diphosphat (GDP) bởi guanosin triphosphat (GTP) và sự hoạt hóa GPCR bởi chất chủ vận, [³⁵S]GTPγS, trở thành được kết hợp và không thể phân tách để tiếp tục chu trình trao đổi (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Lượng kết hợp [³⁵S]GTPγS có hoạt tính phóng xạ là số đo trực tiếp hoạt tính của protein G và do đó có thể xác định hoạt tính của chất đối kháng. Thụ thể mGlu2 cho thấy là ưu tiên ghép cặp với protein G_i, là sự ghép cặp ưu tiên đối với phương pháp này, và do đó nó được sử dụng rộng rãi để

ngiên cứu sự hoạt hóa thụ thể của các thụ thể mGlu2 cả ở dòng tế bào tái tổ hợp lẫn ở mô. Trong bản mô tả, các tác giả sáng chế mô tả việc sử dụng thử nghiệm liên kết [^{35} S]GTP γ S bằng cách sử dụng màng từ các tế bào được chuyển nhiễm thụ thể mGlu2 của người và được làm tương thích từ Schaffhauser *et al.* (Molecular Pharmacology, **2003**, 4:798-810) để phát hiện các tính chất điều biến dị lập thể âm (NAM) của các hợp chất theo sáng chế.

Chuẩn bị màng

Các tế bào CHO được nuôi cấy để nhập dòng trước và được kích thích bằng butyrat 5mM trong 24 giờ. Sau đó, các tế bào này được gom bằng cách làm vụn trong PBS và huyền phù tế bào được ly tâm (10 phút ở 4000 vòng/phút trong máy ly tâm có bộ phẳng). Chất nổi bề mặt được loại bỏ và viên pellet được tạo huyền phù lại một cách nhẹ nhàng trong Tris-HCl 50mM, pH = 7,4 bằng cách trộn bằng máy đồng nhất Ultra Turrax. Huyền phù được ly tâm ở 12.400 vòng/phút (Sorvall F14S-6x250Y) trong 10 phút và chất nổi bề mặt được loại bỏ. Viên pellet được đồng nhất trong Tris-HCl 5mM, pH = 7,4 bằng cách sử dụng máy đồng nhất Ultra Turrax và được ly tâm một lần nữa (13.000 vòng/phút, 20 phút, 4°C). Viên pellet cuối cùng được tạo huyền phù lại trong Tris-HCl 50mM, pH = 7,4 và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C thành các phần nhỏ thích hợp trước khi sử dụng. Nồng độ protein được xác định bằng phương pháp Bradford (Bio-Rad, USA) với albumin huyết thanh bò làm chất chuẩn.

Thử nghiệm liên kết [^{35} S]GTP γ S

Phép đo hoạt tính chất điều biến dị lập thể âm mGluR2 của hợp chất thử nghiệm được thực hiện như sau. Hợp chất thử nghiệm và glutamat được pha loãng trong đệm thử nghiệm chứa axit HEPES 10mM, muối HEPES 10mM, pH = 7,4, NaCl 100mM, MgCl₂ 3mM và GDP 10 μ M. Màng chứa thụ thể mGlu2 của người được rửa đông trên đá và được pha loãng trong đệm thử nghiệm được bổ sung saponin 18 μ g/ml. Màng được ủ sơ bộ với hợp chất cùng với nồng độ định trước (~EC₈₀) của glutamat (60 μ M) trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sau khi bổ sung [^{35} S]GTP γ S (f.c. 0,1nM), hỗn hợp thử nghiệm được lắc nhanh và được ủ thêm để cho phép kết hợp [^{35} S]GTP γ S khi hoạt hóa (30 phút, 30°C). Các hỗn hợp thử nghiệm cuối cùng chứa 7 μ g protein màng trong axit HEPES 10mM, muối HEPES 10mM, pH = 7,4, NaCl 100mM, MgCl₂ 3mM,

GDP 10 μ M và saponin 10 μ g/ml. Tổng thể tích phản ứng là 200 μ l. Các phản ứng được kết thúc bằng cách lọc nhanh thông qua đĩa Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) sử dụng máy thu hoạch thông dụng filtermate 96 lỗ. Các thiết bị lọc được rửa 6 lần bằng NaH₂PO₄ 10mM/Na₂HPO₄ 10mM lạnh đá, pH = 7,4. Các thiết bị lọc sau đó được làm khô bằng không khí, và 30 μ L hỗn hợp nhấp nháy lỏng (Microscint-O) được bổ sung vào mỗi lỗ. Hoạt tính phóng xạ liên kết màng được đếm trong Topcount.

Phân tích dữ liệu

Đường cong nồng độ-đáp ứng của các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế được xây dựng bằng cách sử dụng giao diện phần mềm Lexis (được phát triển tại J&J). Dữ liệu được tính theo % đáp ứng glutamat đối chứng, được xác định là đáp ứng được tạo ra khi bổ sung nồng độ đương lượng EC₈₀ của glutamat. Đường cong nồng độ-đáp ứng dạng xíchma vẽ đồ thị các phần trăm này so với nồng độ theo log của hợp chất thử nghiệm được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hồi quy không tuyến tính. Nồng độ tạo ra sự ức chế nửa tối đa được tính là IC₅₀.

Các giá trị pIC₅₀ được tính dưới dạng $-\log IC_{50}$, khi IC₅₀ được biểu diễn theo M. E_{max} được xác định là hiệu quả tối đa tương đối (tức là % ức chế tối đa so với đáp ứng glutamat đối chứng).

Bảng 7. Dữ liệu dược học đối với các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
8	8,67	110
29	8,16	100
47	7,89	101
89	6,61	100
69	7,53	103

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
86	6,72	103
54	7,75	104
50	7,86	104
1	8,94	109
16	8,47	108

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
2	8,88	105
12	8,67	107
24	8,23	102
11	8,59	104
49	7,88	101
14	8,56	102
81	6,99	103
73	7,32	98
88	6,65	99
83	6,95	101
91	6,46	101
27	8,18	106
25	8,21	104
71	7,42	97
9	8,61	106
21	8,33	106
72	7,37	99
53	7,75	104
45	7,92	106
92	5,9	101
87	6,7	103
55	7,7	105

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
28	8,12	107
4	8,78	106
26	8,19	106
7	8,64	108
46	7,9	104
48	7,88	108
36	8,05	110
61	7,61	103
38	8,04	109
39	8,03	111
85	6,78	106
82	6,95	104
20	8,34	103
3	8,79	110
13	8,58	109
66	7,56	104
57	7,69	103
68	7,55	107
42	7,96	105
67	7,55	102
52	7,81	113
32	8,13	112

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
34	8,08	116
76	7,23	106
43	7,95	114
70	7,42	108
56	7,69	107
77	7,11	103
33	8,12	117
22	8,32	111
6	8,64	114
75	7,27	103
40	8,02	113
90	6,54	97
63	7,58	109
30	8,15	113
65	7,57	111
79	7,07	107
15	8,49	111
23	8,26	105
58	7,66	101
10	8,59	113
41	7,98	109
44	7,95	115

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
51	7,84	113
37	8,04	116
17	8,43	114
19	8,36	117
18	8,37	117
84	6,86	109
80	7	111
60	7,61	111
59	7,65	110
31	8,14	114
64	7,57	110
35	8,09	112
78	7,25	105
5	8,62	107
74	7,47	113
62	7,52	108
100	8,66	106
99	8,4	114
98	6,82	106
97	6,5	111
96	5,84	95
95	8,2	114

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
94	6,34	98
93	8,56	110
62a	7,9	111
62b	5,32	66
144	8,69	115
102	8,76	110
101	8,95	107
103	8,63	106
150	8,78	107
149	8,78	107
146a	8,53	108
176	8,77	108
104	8,74	107
105	8,58	109
106	8,97	108
107	8,57	108
108	9,01	109
109	8,86	105
172	8,88	110
110	8,63	107
111	7,99	105
112	8,33	106

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
113	8,69	107
114	8,6	106
145	8,34	105
173	7,64	104
151	8,5	106
115	8,47	107
147	7,97	106
152	8,01	106
116	8	104
117	8,07	104
118	8,37	108
119	8,08	107
120	8,74	109
154	7,22	105
154a	7,03	105
121	7,68	106
122	6,72	105
123	7,58	107
157	7,73	106
158	8,39	112
148	8,07	105
153	7,87	106

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
124	8,02	109
155	8,26	104
125	8,39	104
126	8,38	110
127	8,18	104
171	8,64	104
128	8,16	103
159	8,22	106
160	6,2	101
129	8,25	108
130	8,13	107
141	8,73	108
140	6,79	105
139	8,52	108
138	7,53	106
137	7,76	106
136	7,61	106
169	9,23	108
170	9,15	108
164	8,87	108
135	8,64	108
168	7,54	105

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
167	6,55	103
134	8,38	111
133	8,48	109
174	8,78	106
132	8,06	112
163	8,59	106
162	8,56	107
142	8,61	109
131	7,78	107
156	7,62	113
175	8,5	108
186	6,15	106
177	8,78	109
205	7,48	109
187	8,82	109
188	6,61	105
178	7,83	105
203	7,95	105
189	8,74	109
179	8,23	106
180	7,36	107
190	5,97	102

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
181	8,24	101
182	9,15	110
191	8,71	112
183	8,65	114
192	7,57	110
204	8,55	107
193	8,54	106
194	8,89	113
206	8,52	110
195	8,8	105
184	8,91	110
196	8,58	109
197	8,88	108
185	8,97	113
198	8,39	109
199	9,01	109
200	8,83	111
201	8,31	108
202	8,94	108
210	8,68	106
213	8,99	103
214	9,28	112

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
217	7,97	110
218	7,36	112
219	8,48	107
220	8,47	104

B) Dược học *in vivo*

1) Đảo ngược sự giảm độ mở mí mắt do LY-404039 gây ra ở chuột cống được thử thách bằng apomorphin.

Chuột cống đực Wiga Wistar (CrI:WI; Charles River Germany; $220 \pm 40\text{g}$) được nuôi nhốt trong các điều kiện phòng thí nghiệm tiêu chuẩn ($21 \pm 2^\circ\text{C}$; độ ẩm tương đối 50-65%; chu kỳ tối-sáng được đặt ở 12 giờ; bật đèn vào 6.00 giờ) và để nhện đói qua đêm trước khi bắt đầu các thử nghiệm (nước máy có sẵn một cách tùy ý). Trong thời gian thử nghiệm, các con chuột được nhốt trong các lồng riêng rẽ. Độ mở mí mắt được tính điểm mỗi 5 phút trong một tiếng đầu tiên sau khi tiêm apomorphin ($1,0\text{ mg/kg}$, i.v.) ở các con vật được điều trị hoặc không được điều trị trước bằng LY-404039 ($2,5\text{ mg/kg}$, s.c.) tại thời điểm 1 giờ trước khi tiêm apomorphin. Các con chuột cống cũng được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm hoặc dung môi ở các khoảng cách được xác định trước trước khi thử thách bằng apomorphin. Hệ thống điểm là: (5) mắt lồi ra, (4) mở rộng, (3) mở ba phần tư, (2) mở một nửa, (1) mở một phần tư, (0) nhắm. Các điểm đối với độ mở mí mắt được tích lũy trong thời gian quan sát 60 phút. Điểm độ mở mí mắt tích lũy > 26 được chọn đối với việc làm đảo ngược độ giảm độ mở mí mắt do LY-404039 gây ra do thuốc (xuất hiện ở 3,2% động vật đối chứng được điều trị trước bằng LY-404039 ($n = 154$) so với ở 99,5% chuột cống đối chứng không được điều trị trước bằng LY-404039 ($n = 6335$)).

Bảng 8 cho thấy điểm số của độ mở mí mắt ở con vật đối chứng nhận một mình apomorphin và ở các con vật nhận apomorphin và LY-404039. Ở con vật nhận một mình apomorphin, độ mở mí mắt trung bình là 43 trong khi đó ở con vật nhận apomorphin và LY-404039, độ mở mí mắt trung bình là 17. Ở con vật được điều trị bằng một mình apomorphin, điểm độ mở mí mắt gần như luôn luôn (trong 95,5% chuột cống) lớn hơn 34, trong khi đó ở con vật được điều trị bằng tổ hợp (apomorphin + LY-404039) thì chỉ 3,2% các con này cho thấy độ mở mí mắt lớn hơn 26.

Bảng 8. Điểm số độ mở mí mắt ở động vật đối chứng.

Phép đo	Một mình apomorphin	Apomorphin +
---------	---------------------	--------------

	(n = 6335)	LY-404039 (n = 154)
Điểm số độ mở mí mắt		
Điểm số trung bình:	43	17
Điểm số xuất hiện > 26 (%):	99,5	3,2
Điểm số xuất hiện > 34 (%):	95,9	0,0

2) Đảo ngược tác dụng ức chế siêu vận động gây ra bởi scopolamin do mGluR2 PAM JNJ-42153605 gây ra

Thiết bị

Hoạt tính vận động được đo trong phạm vi hoạt tính vận động dựa trên bộ vi xử lý (xi lanh PVC, màu xám, kín có chiều cao 39cm và đường kính 31cm). Mỗi phạm vi được đặt trên hộp được chiếu LED hồng ngoại (8 x 8 LED) (hộp hình vuông màu trắng làm bằng PVC; 40 x 40 cm²; chiều cao 12,5cm. Camera dạng ống nháy hồng ngoại và nguồn ánh sáng màu trắng được lắp lên trần phía trên buồng quan sát để theo dõi các con vật này. Tổng quãng đường di chuyển (cm) được ghi lại và được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống theo dõi Noldus Ethovision XT Video Tracking System (Version 7.0.418; Noldus, Wageningen, The Netherlands). Cường độ ánh sáng trong các lồng hoạt động (được đo ở tâm ở mức sàn) nằm trong khoảng từ 4 đến 8 LUX.

Quy trình chung

Các con chuột cống được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm hoặc chất dẫn thuốc trong 60 phút trước khi bắt đầu ghi chép hoạt động và được đặt vào các lồng riêng rẽ. Các con chuột này được thử thách bằng JNJ-42153605 (3-(xyclopropylmetyl)-7-(4-phenylpiperidin-1-yl)-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin; WO2010/130424; Cid *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8770-8789) (20mg/kg, i.v.) 30 phút trước khi bắt đầu ghi chép hoạt động kết hợp với scopolamin (0,16mg/kg, i.v.) ngay trước khi bắt đầu đo độ hoạt động. Ngay sau khi tiêm scopolamin, các con chuột cống này được đặt vào thiết bị theo dõi hoạt động và tổng quãng đường di chuyển trong 30 phút đầu tiên được đo.

Chuột cống đối chứng được điều trị trước bằng dung môi.

Sự phân bố theo tần suất thu được trong hàng loạt chuột cống đối chứng được điều trị trước bằng dung môi từ trước đến nay được nêu trong Bảng 9 dưới đây. Các con chuột nhận tổ hợp JNJ-42153605 và scopolamin ($n = 433$) gần như luôn luôn di chuyển một quãng đường ít hơn 1500cm ($< 1500\text{cm}$) (chỉ 2,5% chuột cống đối chứng di chuyển quãng đường nhiều hơn 1500cm ($> 1500\text{cm}$)). Mặt khác, các con vật được thử thách bằng một mình scopolamin ($n = 215$) luôn luôn di chuyển tổng quãng đường nhiều hơn 1500cm ($> 1500\text{cm}$) và gần như luôn luôn (trong 95,8% chuột cống) di chuyển một quãng đường nhiều hơn 4400cm ($> 4400\text{cm}$). Các con chuột cống không nhận thử thách bất kỳ gần như luôn luôn di chuyển quãng đường lớn hơn 1500cm ($> 1500\text{cm}$) (trong 93,3% chuột cống) và ít hơn 4400cm ($< 4400\text{cm}$) (trong 98,9% chuột cống). Đối với sự đảo ngược tác dụng ức chế sự siêu vận động cảm ứng bằng scopolamin do JNJ-42153605 gây ra, tất cả hoặc không chỉ tiêu nào sau đây được chấp nhận: (1) đảo ngược: tổng quãng đường $> 1500\text{cm}$.

Bảng 9. Sự phân bố theo tần suất thu được trong hàng loạt các con chuột cống đối chứng được điều trị trước bằng dung môi từ trước đến nay. $N_{\text{được thử nghiệm}}$ nghĩa là số lượng con vật được thử nghiệm.

	Trung bình (cm)	$> 1500 \text{ cm } (\%)$	$> 4400 \text{ cm } (\%)$	$N_{\text{được thử nghiệm}}$
Tổ hợp	480	2,5	0,0	433
Không thử thách	2618	93,3	1,1	638
Scopolamin	7246	100	95.8	215

3) Gây giãn đồng tử

Đường kính đồng tử của chuột cống Wiga được đo bằng thước vi kế hiển vi (1 đơn vị = $1/24\text{mm}$). Tiêu chuẩn đối với tác dụng gây ra do thuốc: đường kính đồng tử > 25 đơn vị đối với tạt giãn đồng tử (trong các đối chứng: 1,9%) hoặc 1, 2 hoặc 3 giờ sau khi dùng hợp chất thử nghiệm (trong đó đường kính đồng tử tối đa trong khoảng thời gian đủ 3 giờ được báo cáo).

Bảng 10 dưới đây nêu dữ liệu thu được trong các thử nghiệm 1)-3) được mô tả trên đây:

Bảng 10. Tóm tắt dữ liệu trong các thử nghiệm 1)-3). Trong bảng này: SCOP JNJ-42153605 có nghĩa là đảo ngược tác dụng của JNJ 42153605 đến sự siêu vận động cảm ứng bằng scopolamin, APO LY-404039 có nghĩa là đảo ngược độ giảm độ mở mí mắt cảm ứng bằng LY-404039 ở chuột cống được thử thách apomorphin, MYD có nghĩa là gây tật giãn đồng tử, ED₅₀ có nghĩa là liều hữu hiệu trung bình; PO có nghĩa là đường miệng; SC có nghĩa là đường dưới da.

ED ₅₀ (mg/kg)				
Hợp chất số	Con đường	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
8	PO	0,13	0,19	8,7
	SC	0,13	0,34	7,1
29	PO	> 2,5		
1	PO	0,26	0,39	14,1
16	PO	> 2,5		
2	PO	> 2,5		
12	PO	0,32	0,42	21,5
11	PO	> 2,5		
14	PO	> 2,5		
27	PO	> 2,5		
45	PO	> 2,5		
28	PO	0,39	0,78	25
4	PO	0,5	1,26	
26	PO	> 2,5		
36	PO	0,5		

ED ₅₀ (mg/kg)				
Hợp chất số	Con đường	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
38	PO	> 2,5		
39	PO	> 2,5		
20	PO	> 2,5		
3	PO	0,32		
13	PO	0,32	0,2	
52	PO	> 2,5		
32	PO	1,26		
34	PO	> 2,5		
22	PO	> 2,5		
6	PO	> 2,5		
30	PO	> 2,5		
15	PO	> 2,5		
18	PO	> 2,5		
35	PO	1,26		
100	PO	0,8		> 2,5
99	PO	> 2,5		
95	PO	1,26	> 2,5	
93	PO	0,5	0,79	
62a	PO	> 2,5	> 2,5	
102	PO	> 0,63		
101	PO	> 0,63	0,18	5
103	PO	> 0,63		

ED ₅₀ (mg/kg)				
Hợp chất số	Con đường	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
150	PO	> 0,63		
149	PO	> 0,63		
146a	PO	> 0,63	> 0,63	
176	PO	0,32		> 10
104	PO	0,32		6,6
105	PO	> 0,63		
106	PO	> 0,63	> 0,63	
107	PO	> 0,63		
108	PO	> 0,63		
109	PO	> 0,63		
172	PO	0,32		> 40
110	PO	> 0,63		
111	PO	> 0,63		
112	PO	> 0,63		
113	PO	0,5		> 40
114	PO	> 0,63		
145	PO	> 0,63	0,5	6,6
151	PO	> 0,63		
115	PO	> 0,63		
147	PO	> 0,63		
152	PO	> 0,63		
116	PO	> 0,63		

ED ₅₀ (mg/kg)				
Hợp chất số	Con đường	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
117	PO	> 0,63		
118	PO	> 0,63		
119	PO	> 0,63		
120	PO	> 0,63	> 0,63	
121	PO	> 0,63		
122	PO	> 0,63		
123	PO	> 0,63		
148	PO	> 0,63	> 0,63	
153	PO	> 0,63		
124	PO	> 0,63		
126	PO	> 0,63		
127	PO	> 0,63		
171	PO	> 0,63	> 0,63	
128	PO	> 0,63		
175	PO	0,318		> 10
187	PO	0,0794		> 10
178	PO	0,318		> 10
189	PO	0,2		> 10
141	PO	< 0,63		> 10
182	PO	0,0985		> 10
191	PO	0,318		> 10
177	PO	> 0,63		

ED ₅₀ (mg/kg)				
Hợp chất số	Con đường	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
205	PO	> 0,63		
203	PO	> 0,63		
179	PO	> 0,63		
181	PO	> 0,63		
183	PO	0,318		
192	PO	> 0,63		
204	PO	0,318		
193	PO	> 0,63		
194	PO	0,318		
206	PO	0,505		
184	PO	0,20		> 10
196	PO	0,32		> 10
197	PO	0,13		> 10
185	PO	0,08		> 10
198	PO	> 0,63		
199	PO	0,08		
200	PO	> 0,63		
201	PO	> 0,63		
202	PO	0,20		
210	PO	0,32		
213	PO	1,12		
214	PO	0,32		

4) Thử nghiệm mê cung V

Thử nghiệm mê cung V nhiệm vụ ghi nhớ hoạt động thị giác-không gian ngắn hạn hai phép thử dựa trên sự thăm dò tự phát nhánh đi mới và nhánh đi quen thuộc trong mê cung 2 nhánh (Embrechts et al. (2013) “Longitudinal characterization of the TauPS2APP mouse model of Alzheimer in a two trial discrimination task of visuo-spatial recognition memory”, 45th European Brain and Behaviour Society Meeting 6-9 September 2013, Munich, Abstract P202). Việc thực hiện nhiệm vụ này có thể bị làm gián đoạn bởi liều PCP thấp, khiến cho các con vật không phân biệt được nhánh đi mới và nhánh đi quen thuộc.

Phương pháp

Các con chuột cống đực Long Evans (Janvier, France, cân nặng từ 280 đến 295 g) được nhốt theo nhóm trong lồng được thông hơi riêng rẽ được làm giàu thức ăn và được cho quen với các điều kiện môi trường trong 5 ngày. Sau khi đã thích nghi với điều kiện môi trường, các con chuột được nhốt riêng từng con trong 4 ngày cho đến khi làm thử nghiệm. Trong khoảng thời gian này, chuột được xử lý trong 2 phút một ngày và nhận liều giả một lần một ngày trong 3 ngày trước khi làm thử nghiệm. Mê cung V bao gồm hai nhánh đi (LxWxH: 70×10×30 cm) tạo với nhau góc 90° để tạo thành mê cung hình chữ V được nối thông với khu vực trung tâm bởi cửa cửa sập. Tường bao quanh của mỗi nhánh đi có bối cảnh khác nhau, một nhánh có các đường sọc màu đen và trắng nằm ngang và nhánh còn lại có tường màu đen tuyền trên. Ánh sáng hồng ngoại nền được chiếu qua đáy của mê cung và máy quay video nhìn từ trên xuống được sử dụng để ghi lại hình ảnh của các thử nghiệm. Việc thăm dò từng nhánh của chuột được định lượng tự động sử dụng Ethovision XT 7.0 (Noldus, The Netherlands). Các con chuột được xử lý bằng hợp chất số 8 hoặc chất dẫn thuốc của nó (10% xyclodextrin + 1 đương lượng HCl + NaCl) được sử dụng p.o. 4 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm. PCP (0,75 mg/kg dưới da) hoặc chất dẫn thuốc của nó (dung dịch NaCl 0,9%) được sử dụng 30 phút trước khi thử nghiệm. Thử nghiệm bao gồm 2 giai đoạn mỗi giai đoạn 5 phút: ở giai đoạn đầu tiên (thăm dò) con vật được đặt vào khu vực trung tâm và được mở lối đến một trong hai nhánh đi (=quen thuộc). Sau 5 phút, con vật được đưa ra khỏi mê cung, cửa của nhánh còn lại (mới) được mở ra, và con vật

được đặt lại vào khu vực trung tâm cho giai đoạn thứ hai (lựa chọn). Thời gian tiêu tốn cho nhánh đi quen thuộc và nhánh đi mới tương ứng trong giai đoạn lựa chọn được ghi lại trong 5 phút.

Kết quả

Hợp chất số 8 được đánh giá ở các con chuột trong loạt nghiên cứu đáp ứng liều đánh giá liều trong khoảng từ 0,16 đến 0,63 mg/kg. Trong khi các con đối chứng (được điều trị bằng chất dẫn thuốc của hợp chất thử nghiệm và chất dẫn thuốc của PCP) thể hiện sự ưu tiên lớn cho việc thăm dò nhánh đi mới so với nhánh đi quen thuộc trong giai đoạn thứ hai, chuột được điều trị bằng PCP cũng không phân biệt được hai nhánh trong mỗi trong số các nghiên cứu này. Chuột được thử thách bằng PCP được xử lý trước bằng hợp chất số 8 ở các liều 0,16 và 0,31 mg/kg một lần nữa thể hiện sự ưu tiên rõ ràng với nhánh đi mới (Fig. 1) và đảo ngược đáng kể sự thiếu hụt PCP.

Ví dụ về chế phẩm dự đoán

“Thành phần hoạt tính” như được sử dụng trong các ví dụ này đề cập đến hợp chất cuối cùng có công thức (I), các muối được dụng của nó, các solvat và dạng đồng phân hóa học lập thể và chất hỗ biến của nó.

Các ví dụ điển hình về đơn thuốc đối với chế phẩm theo sáng chế là như sau:

1. Viên nén

Thành phần hoạt tính	5 đến 50 mg
Di-canxi phosphat	20mg
Lactoza	30mg
Talcum	10mg
Magie stearat	5mg
Tinh bột khoai tây	tùy ý 200 mg

Trong ví dụ này, thành phần hoạt tính có thể được thay thế bằng hợp chất bất kỳ theo sáng chế với lượng y hệt, cụ thể là hợp chất được lấy làm ví dụ bất kỳ với lượng y hệt.

2. Huyền phù

Huyền phù chứa nước được điều chế để dùng qua đường miệng sao cho mỗi 1 mililit chứa một trong các hợp chất hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg, natri carboxymetyl xenluloza với lượng 50mg, natri benzoat với lượng 1mg, sorbitol với lượng 500mg và nước khoảng 1ml.

3. Chế phẩm tiêm

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được điều chế bằng cách khuấy 1,5% trọng lượng thành phần hoạt tính theo sáng chế trong 10% thể tích propylen glycol trong nước.

4. Thuốc mỡ

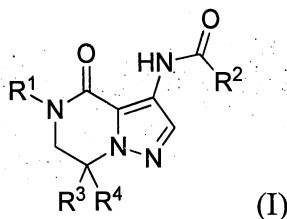
Thành phần hoạt tính	5 đến 1000 mg
Rượu stearyllic	3g
Lanolin	5g
Dầu hỏa trắng	15g
Nước	tùy ý 100g

Trong ví dụ này, thành phần hoạt tính có thể được thay thế bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng giống nhau, đặc biệt là hợp chất được lấy làm ví dụ bất kỳ với lượng giống nhau.

Các thay đổi hợp lý không được coi là nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Sẽ rõ ràng là sáng chế được mô tả ở đây có thể thay đổi theo nhiều cách bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, $-CN$, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyloxy, polyhalo- C_{1-4} alkyloxy, SF_5 , C_{1-4} alkylthio, monohalo- C_{1-4} alkylthio và polyhalo- C_{1-4} alkylthio;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; C_{3-7} xycloalkyl; Het^1 ; Aryl; Het^2 ; và C_{1-4} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{3-7} xycloalkyl, Aryl, Het^1 và Het^2 ; trong đó;

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-CN$, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ alkyl], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ alkyl] và $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl;

Het^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl;

Het^2 là (a) phần tử thế heterocyclyl thom 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, $-CN$, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ alkyl], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ alkyl] và $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl; hoặc (b) heterocyclyl thom 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl và 1*H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng

một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-OH$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-OH$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}alkyl$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$, $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}alkyl]$ và $-SO_2-C_{1-4}alkyl$;

mỗi R' và R'' được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-4}alkyl$ và $-C_{2-4}alkyl-OH$;

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

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-4}alkyl$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$ và $-C_{1-4}alkyl-OH$;

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

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

mỗi R' và R'' được chọn độc lập từ hydro và $C_{1-4}alkyl$;

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

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, monohalo- $C_{1-4}alkyl$, polyhalo- $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-OH$, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$, monohalo- $C_{1-4}alkyloxy$ và polyhalo- $C_{1-4}alkyloxy$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$; Aryl; Het²; và $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{3-7}cycloalkyl$ và Aryl; trong đó:

Aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-OH$ và $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thom 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}alkyl$ và $-NR'R''$;

hoặc (b) heteroxyclyl thom 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, *1H*-pyrazolyl và *1H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl và NR'R'';

mỗi R' và R'' được chọn độc lập từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R³ là hydro; và,

R⁴ là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl;

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

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R¹ là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyl, polyhalo-C₁₋₄alkyl, -CN, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, monohalo-C₁₋₄alkyloxy và polyhalo-C₁₋₄alkyloxy;

R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl; aryl; Het²; và C₁₋₄alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₃₋₇cycloalkyl và aryl; trong đó:

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

Het² là (a) phần tử thế heteroxyclyl thom 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl, -CN, -OH, -O-C₁₋₄alkyl, -C(O)NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄alkyl và -NR'R''; hoặc (b) heteroxyclyl thom 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, *1H*-pyrazolyl và *1H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄alkyl và NR'R'';

mỗi R' và R'' được chọn độc lập từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R^3 là hydro; và

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

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

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, -CN, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyloxy và polyhalo- C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R^1 là 2-pyridinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl và -O- C_{1-4} alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; aryl; Het²; và C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_3-7 xycloalkyl và aryl; trong đó:

aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, -OH và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

Het² là (a) phần tử thế heteroxyclyl thom 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- C_{1-4} alkyl, $-C(O)NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkyl và $-NR'R''$; hoặc (b) heteroxyclyl thom 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm thiazolyl, oxazolyl, *1H*-pyrazolyl và *1H*-imidazolyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl và $NR'R''$;

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

R^3 là hydro; và

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

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

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyl, polyhalo- C_{1-4} alkyl, -CN, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, monohalo- C_{1-4} alkyloxy và polyhalo- C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R^1 là 2-pyridinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm polyhalo- C_{1-4} alkyl và -O- C_{1-4} alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm aryl và Het²; trong đó:

aryl là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, -OH và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

Het² là (a) phần tử thế heterocyclyl thom 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl và pyrazinyl, mỗi nhóm trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, C_{1-4} alkyl, -O- C_{1-4} alkyl, -NHC(O) C_{1-4} alkyl và -NR'R'';

hoặc (b) thiazolyl;

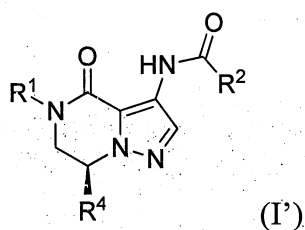
R' và R'' là hydro;

R^3 là hydro; và

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl;

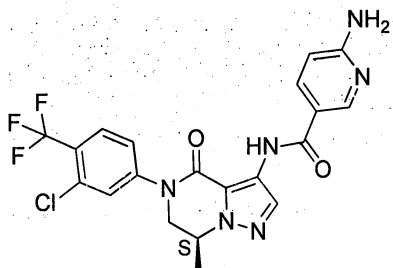
hoặc N-oxit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^3 là hydro và R^4 là phần tử thế khác hydro có cấu trúc như được mô tả ở công thức (I')



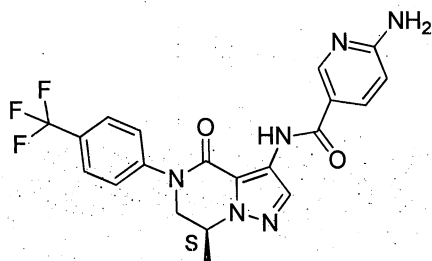
trong đó nhân 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-on, R¹ và R² nằm trong mặt phẳng hình vẽ và R⁴ nhô lên trên mặt phẳng hình vẽ (liên kết được thể hiện bằng hình nêm in đậm); và phần còn lại của các tham biến là như được xác định theo điểm 1 hoặc 2.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



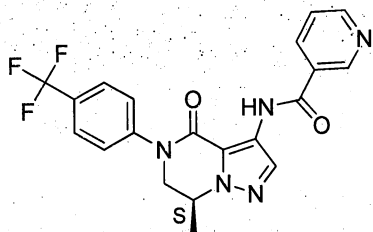
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



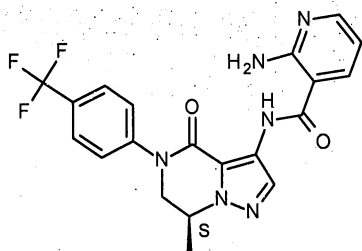
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



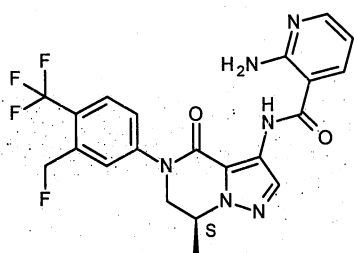
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

13. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang hoặc tá dược được dụng.

14. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm 13, đặc trưng ở chỗ, chất mang hoặc tá dược được dụng được trộn kỹ với lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12.

15. Sản phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và dược chất bổ sung, dùng làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh về hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn trầm cảm; các rối loạn nhận thức thần kinh; các rối loạn phát triển thần kinh; các rối loạn liên quan đến chất và nghiện chất; bệnh tâm thần phổ phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; triệu chứng cơ thể và các rối loạn liên quan; và rối loạn ngủ li bì, trong đó dược chất bổ sung đã nêu được chọn từ nhóm gồm thuốc chống loạn thần, chất đối kháng thụ thể NMDA, chất đối kháng NR2B, chất ức chế axetylcholinesteraza và chất ức chế tái hấp thu chất dẫn truyền thần kinh chống trầm cảm.