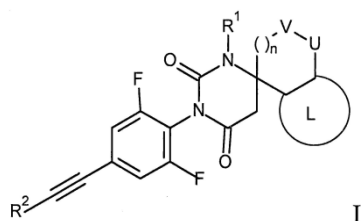


(51)⁷ **C07D 401/10; A61P 25/00; C07D 491/20; C07D 487/10; C07D 491/107; A61K 31/527; C07D 471/10** (13) **B**

(21) 1-2017-04536 (22) 11/07/2016
(86) PCT/EP2016/066393 11/07/2016 (87) WO 2017/009275 19/01/2017
(30) 15176854.6 15/07/2015 EP
(45) 25/05/2021 398 (43) 25/06/2018 363A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) BIEMANS, Barbara (NL); GUBA, Wolfgang (DE); JAESCHKE, Georg (DE);
LINDEMANN, Lothar (DE); O'HARA, Fionn (GB); RICCI, Antonio (IT);
RUEHER, Daniel (CH); VIEIRA, Eric (CH).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ETYNYL DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ GLUTAMAT HƯỚNG CHUYÊN HÓA, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ ĐƯỢC PHẠM CHỨA NÓ

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



trong đó:

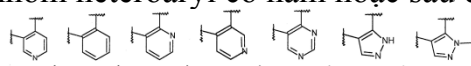
R^1 là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

V/U độc lập với nhau là O hoặc CH₂, trong đó V và U không thể đều là O;

L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:



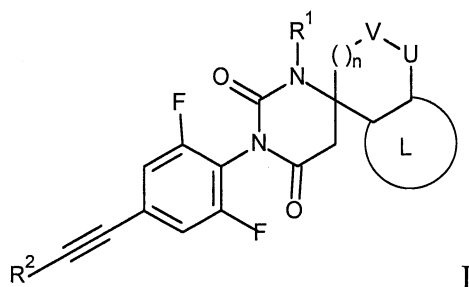
hoặc

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triet quang, hoặc chất đồng phân đổi ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Các hợp chất này có thể được dùng để điều trị bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, bệnh tự kỷ, bảo vệ thần kinh, bệnh ung thư, bệnh trầm cảm và đái tháo đường typ 2. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



trong đó:

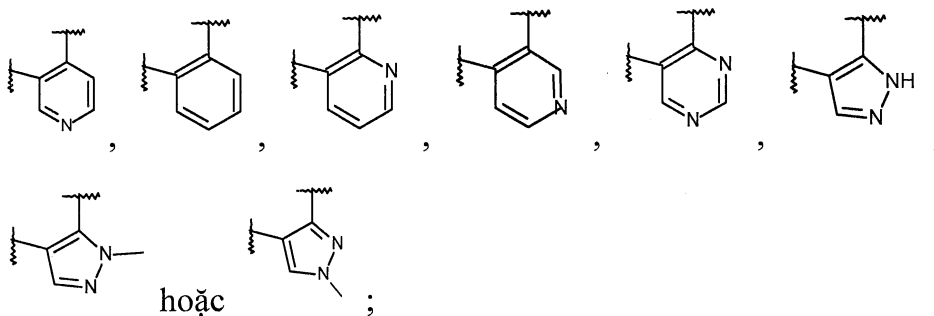
R^1 là alkyl thấp;

R^2 là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

V/U độc lập với nhau là O hoặc CH_2 , trong đó V và U không thể đều là O;

L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:



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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

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

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

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

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

tăng dopamin, bằng cách sử dụng các chất chủ vận thụ thể dopamin D2, levodopa hoặc các chất ức chế monoamin oxidaza B. Tuy nhiên, vì bệnh này tiến triển nên các tác nhân này trở nên kém hiệu quả hơn trong việc kiểm soát các triệu chứng vận động. Ngoài ra, việc sử dụng chúng bị hạn chế do xuất hiện các tác dụng phụ bao gồm rối loạn vận động do chất chủ vận dopamin gây ra. Do vậy, vẫn cần phải có phương pháp mới để điều trị PD, mà có thể cải thiện hiệu quả kiểm soát các triệu chứng vận động.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

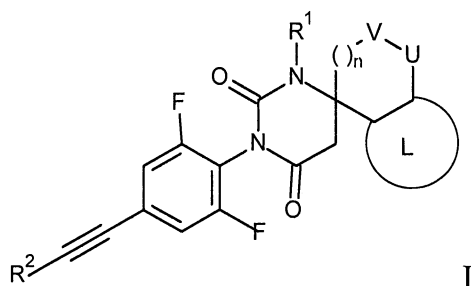
Các tác dụng khác của mGluR4 PAM có thể được mong đợi là tác dụng điều trị chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, chứng biếng ăn và tự kỷ.

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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



I

trong đó:

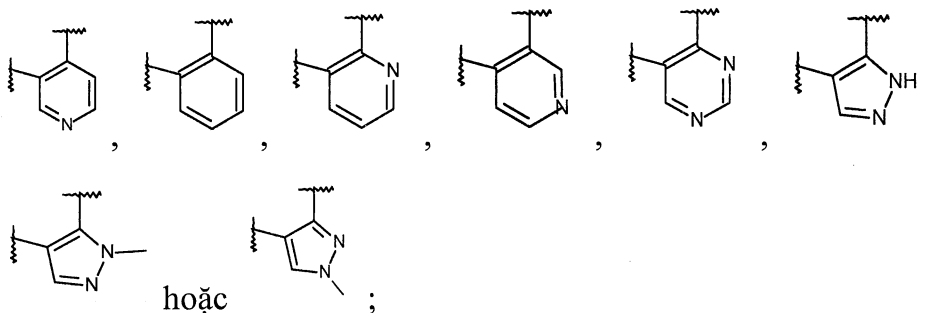
R^1 là alkyl thấp;

R^2 là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

V/U độc lập với nhau là O hoặc CH_2 , trong đó V và U không thể đều là O;

L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:



và muối dược dụng của nó, các hợp chất để làm chất hoạt dược, các quy trình sản xuất chúng và hợp chất này được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn, liên quan đến các chất điều biến dị cấu đối với thụ thể mGluR4, như bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cường bức, bệnh tự kỷ, bảo vệ thần kinh, bệnh ung thư, bệnh trầm cảm và đái tháo đường typ 2 và dược phẩm chứa các hợp chất có công thức I.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp triệt quang, tất cả các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân quang học tương ứng của chúng, hoặc các chất tương tự chứa các chất đồng vị của hydro, flo, cacbon, oxy hoặc nitơ.

Mô tả văn tắt hình vẽ

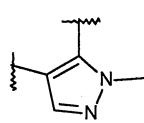
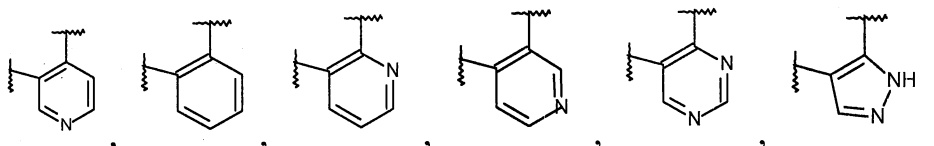
Fig. 1: Minh họa điểm chính của thử nghiệm trong thử nghiệm sàng lọc tập hợp mGlu4 PAM Ca^{2+} và xác định các giá trị EC_{50} và $\% \text{E}_{\text{max}}$.

Mô tả chi tiết sáng chế

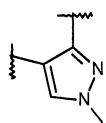
Những định nghĩa sau đây cho các thuật ngữ chung được sử dụng trong bản mô tả sáng chế sẽ được áp dụng bất kể thuật ngữ đang nhắc đến xuất hiện một mình hay ở dạng kết hợp với thuật ngữ khác.

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

Thuật ngữ "nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh" được chọn từ:

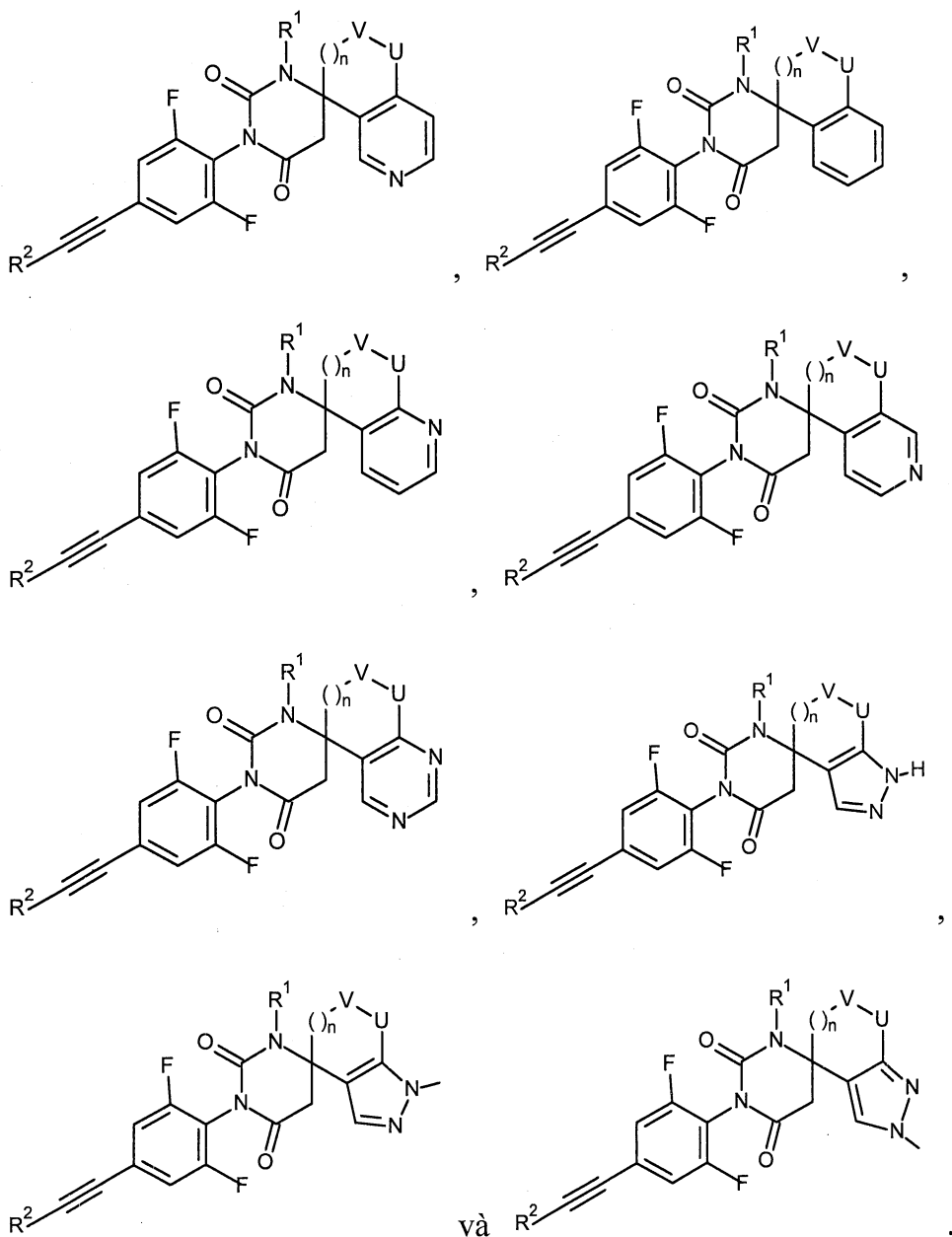


hoặc



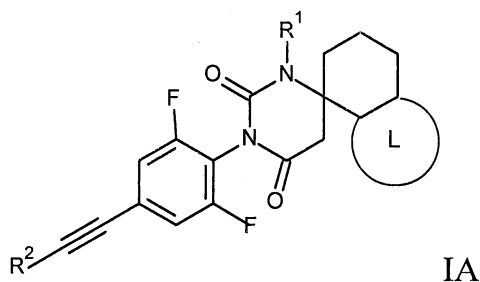
, trong đó các nhóm heteroaryl này được gắn vào phần bên phải của nhóm spiro.

Các hợp chất sau có công thức I có thể được tạo ra theo định nghĩa ở trên:



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

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

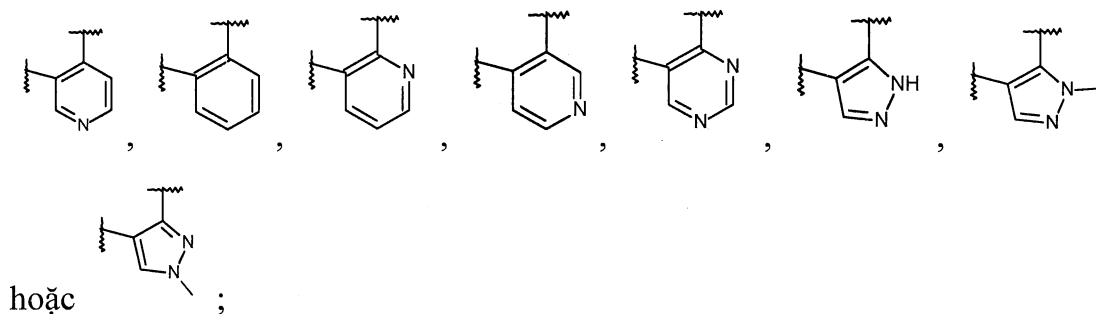


trong đó:

R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:



hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ các hợp chất này là:

(8S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,1'-tetralin]-2,4-dion;

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-isoquinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinazolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

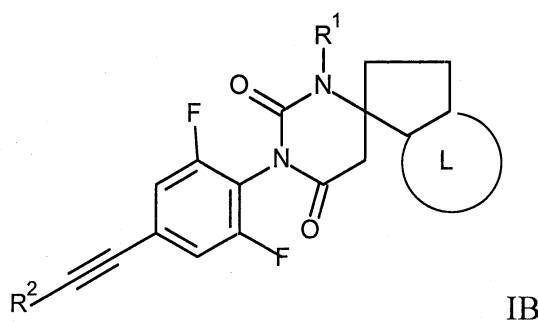
(8S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-etyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[1,5,6,7-tetrahydroindazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1',2'-dimetyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion; hoặc

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,1'-dimetyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion.

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

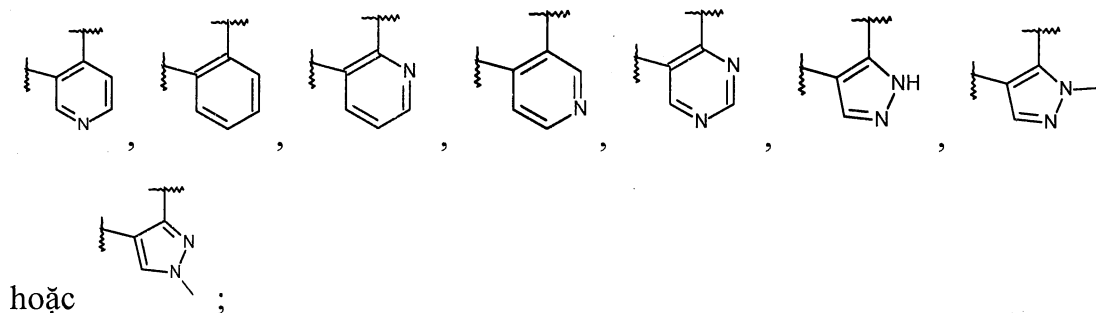


trong đó:

R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:

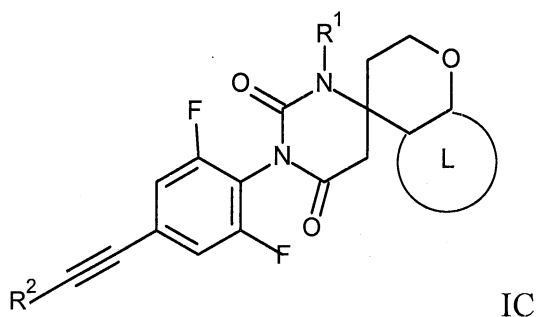


hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ các hợp chất này là:

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,1'-indan]-2,4-dion; hoặc

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydroxyclopenta[b]pyridin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion.

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

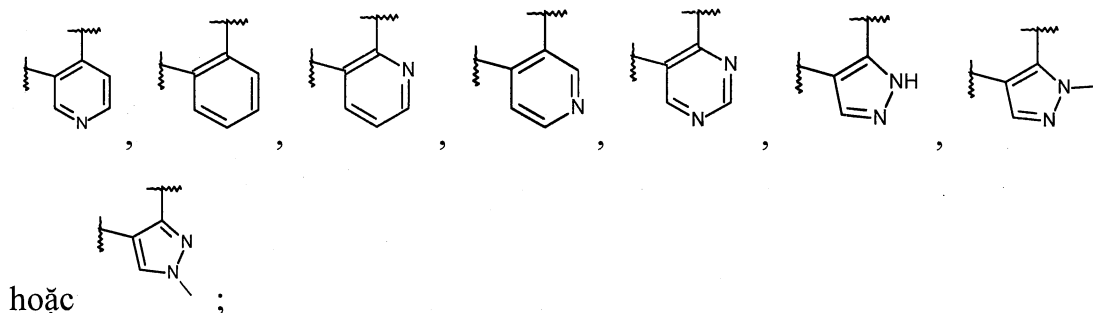


trong đó:

R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:

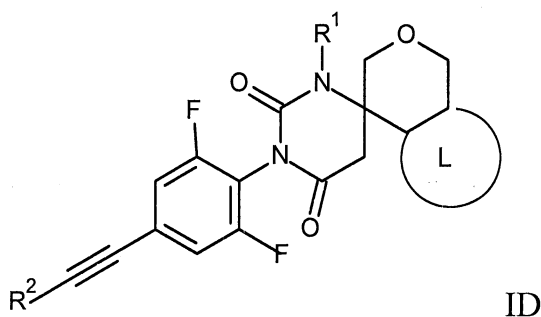


hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ các hợp chất này là:

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1'-metyl-spiro[croman-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion; hoặc

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[2,3-dihydropyrano[2,3-b]pyridin-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion.

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

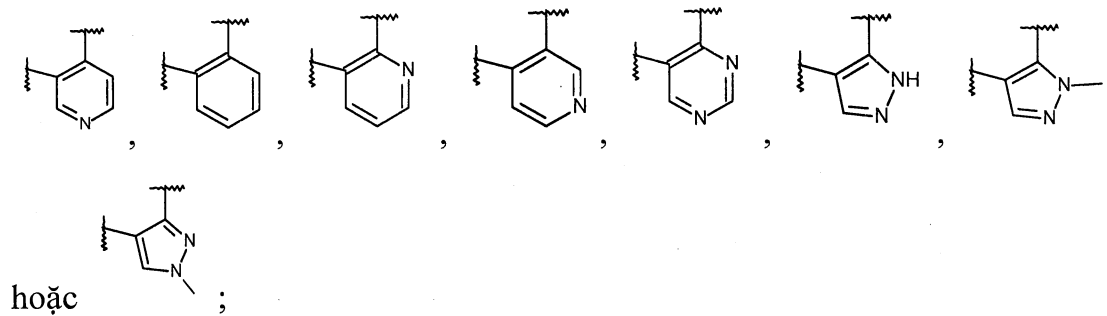


trong đó:

R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

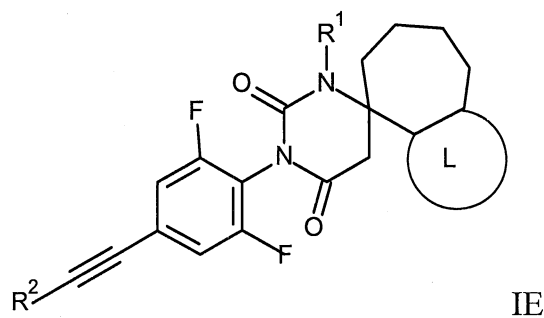
L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:



hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ hợp chất này là:

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,4'-isocroman]-2,4-dion.

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

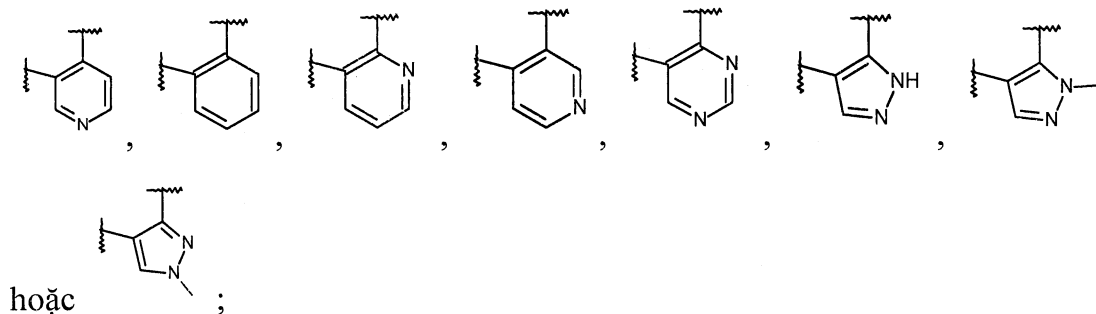


trong đó:

R^1 là alkyl thấp;

R^2 là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, được chọn từ:



hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ các hợp chất này là:

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydro-1H-xyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,1'-dimetyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydroxyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion; hoặc

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,2'-dimetyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydroxyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion.

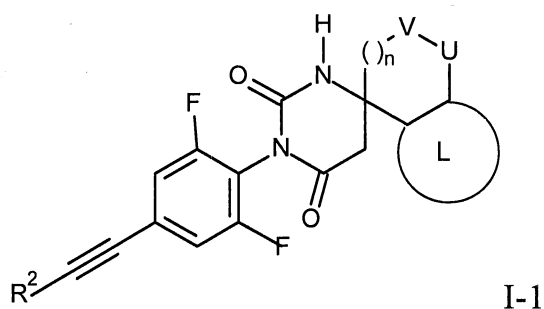
Việc điều chế các hợp chất có công thức I của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ 1 dưới đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra được người kỹ năng trong lĩnh vực biết rõ. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả các quy trình dưới đây có nghĩa như nêu trên.

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được nêu trong các ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng được người kỹ năng trong lĩnh vực biết rõ. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào các nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được thay đổi tùy ý. Các nguyên liệu ban đầu hoặc có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương

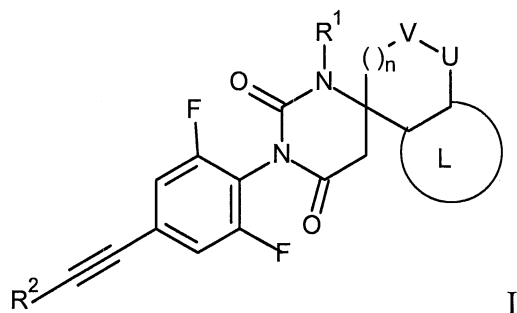
pháp được mô tả trong các tài liệu viện dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ, hoặc bằng các phương pháp được biết trong lĩnh vực.

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

a) alkyl hóa hợp chất có công thức:



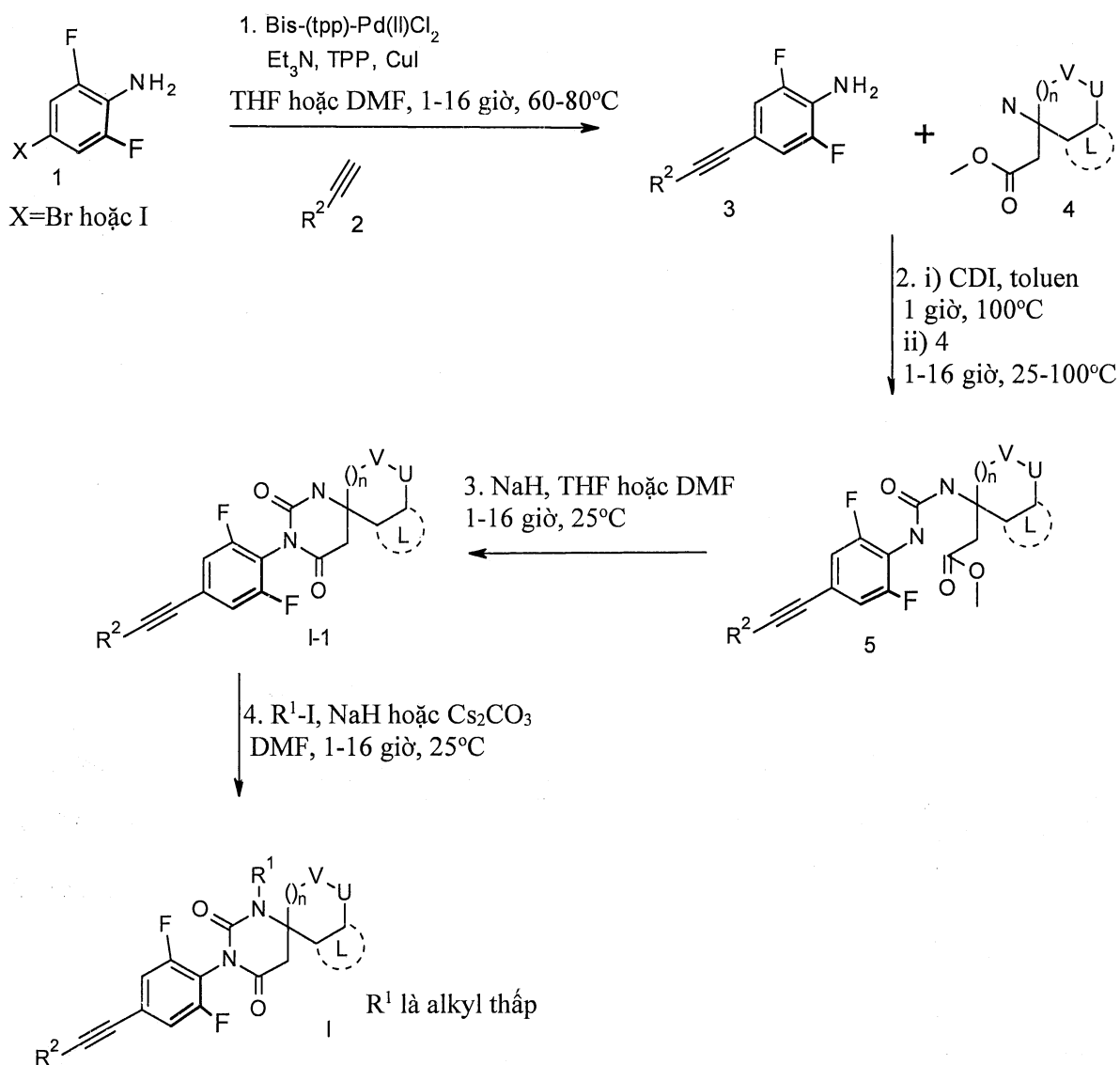
bằng R¹-I khi có mặt của NaH hoặc Cs₂CO₃ trong DMF thành hợp chất có công thức:



trong đó R¹ là alkyl thấp và các phần tử thể còn lại được mô tả ở trên, hoặc nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành các muối cộng axit được dụng.

Việc điều chế hợp chất có công thức I còn được mô tả chi tiết thêm trong sơ đồ 1 và trong các ví dụ 1 –17.

Sơ đồ 1



Các hợp chất có công thức chung **I** có thể thu được ví dụ bằng phản ứng kết hợp Sonogashira của anilin được thế thích hợp hoặc aminopyridin có công thức **1** với arylaxetylen được thế thích hợp có công thức **2** để tạo ra hợp chất etynyl mong muốn có công thức **3**. Cho hợp chất etynyl có công thức **3** với aminoeste được thế thích hợp có công thức **4** phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen như triphosgen hoặc carbonyldiimidazol (CDI) có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi như DMF, toluen hoặc dioxan tạo thành chất tương tự ure mong muốn có công thức **5**. Phản ứng đóng vòng hợp chất có công thức **5** bằng bazơ mạnh như NaH hoặc KOtBu trong dung môi như THF hoặc DMF tạo thành các hợp chất pyrimidin-2,4-dion

mong muốn có công thức I-1. Đưa phần tử thế R^2 ($R^2 = \text{alkyl thấp}$) vào thông qua sự alkyl hóa tạo thành hợp chất pyrimidin-2,4-dion được thế etynyl-phenyl, etynyl-pyridyl hoặc etynyl-isothiazolyl mong muốn có công thức I (sơ đồ 1).

Nói chung, trình tự của các bước phản ứng được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức I cũng có thể được biến đổi trong các trường hợp nhất định.

Thử nghiệm sinh học và các số liệu:

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

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

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

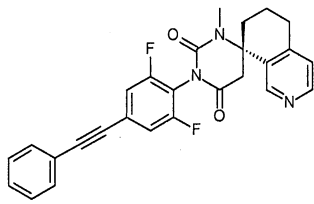
ứng của các tế bào, EC₂₀ của L-AP4 được xác định ngay trước của mỗi thử nghiệm bằng cách ghi đường cong liều lượng-đáp ứng hoàn chỉnh của L-AP4.

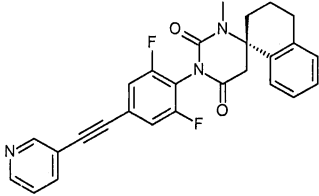
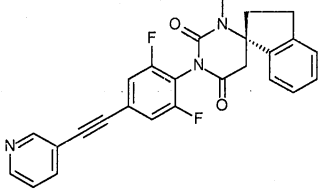
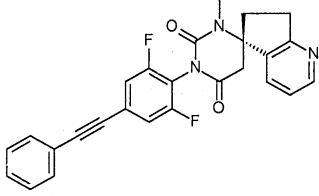
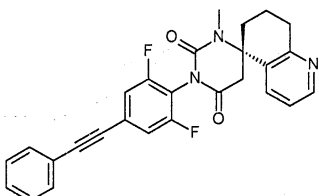
Các đáp ứng được đo bằng mức tăng cực đại của ánh sáng huỳnh quang trừ đi giá trị cơ sở (tức là mức độ phát ánh sáng huỳnh quang khi không bổ sung L-AP4), được chuẩn hóa về hiệu quả kích thích tối đa thu được bằng nồng độ bão hòa của L-AP4. Các đồ thị điểm được xây dựng từ % kích thích tối đa sử dụng XLfit, chương trình làm phù hợp đường cong xây dựng đồ thị điểm dựa trên các số liệu sử dụng thuật toán Levenburg Marquardt. Phương trình phân tích cạnh tranh một điểm được sử dụng là $y = A + ((B - A) / (1 + ((x/C)^D)))$, trong đó y là % tác dụng kích thích cực đại, A là y cực tiểu, B là y cực đại, C là EC₅₀, x là log₁₀ nồng độ của hợp chất cạnh tranh và D là độ dốc của đường cong (hệ số Hill). Từ các đường cong này, EC₅₀ (nồng độ được chất tại đó đạt được 50% mức độ hoạt hóa thụ thể tối đa), tính được hệ số Hill cũng như % đáp ứng tối đa thu được bằng nồng độ bão hòa của L-AP4 (xem Fig. 1).

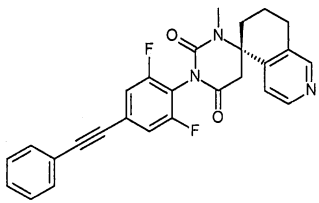
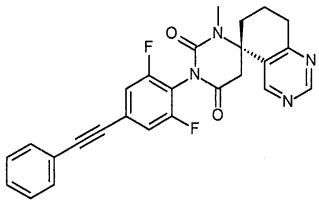
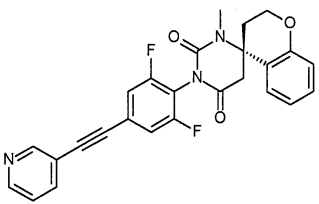
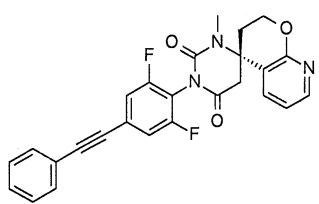
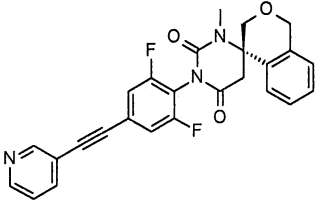
Khi thu được tín hiệu tích cực trong quá trình ủ trước với các hợp chất thử nghiệm PAM (tức là trước khi sử dụng L-AP4 ở nồng độ EC₂₀) thì hoạt tính nêu trên là hoạt tính chủ vận khi không có mặt các tín hiệu này thì điều đó chứng tỏ không có hoạt tính chủ vận. Việc giảm tín hiệu quan sát thấy sau khi bổ sung L-AP4 ở nồng độ EC₂₀ thể hiện hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm.

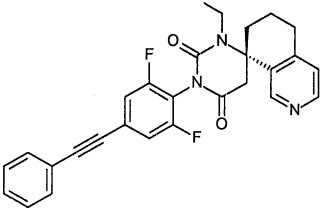
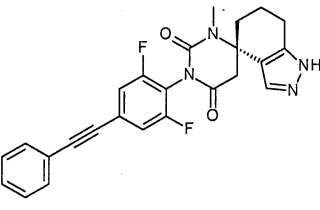
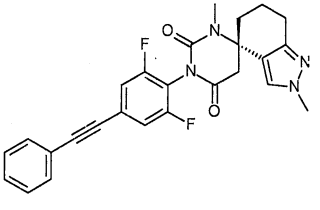
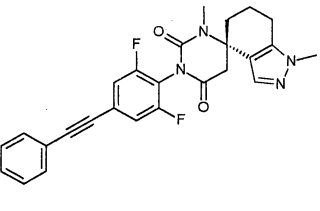
Ví dụ thực hiện sáng chế

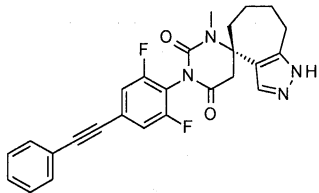
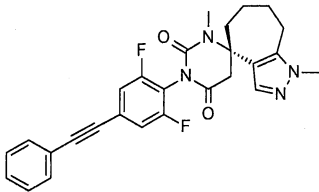
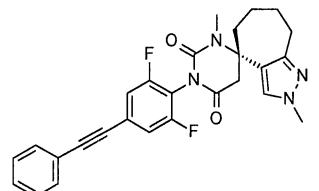
Danh mục các ví dụ thực hiện và các số liệu:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	EC ₅₀ (nM) mGlu4 PAM	Hiệu quả (%)
1		(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6']	58	101

		hexahydropyrimidin]-2',4'- dion		
2		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-methyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,1'-tetralin]-2,4-dione;	52	101
3		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-methyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,1'-indan]-2,4-dione	61	94
4		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[6,7-dihydrocyclopenta[b]pyridin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dione	94	115
5		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dione	76	121

6		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[7,8-dihydro-6H-isoquinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	65	115
7		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinazolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	65	115
8		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1'-methyl-spiro[croman-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	88	145
9		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[2,3-dihydropyrano[2,3-b]pyridin-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	51	124
10		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-methyl-	43	118

		spiro[hexahydropyrimidin-6,4'-isocroman]-2,4-dion		
11		(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-ethyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	114	130
12		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[1,5,6,7-tetrahydroindazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	51	152
13		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1',2-dimethyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	39	165
14		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,1'-dimethyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	75	151

15		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1'-methyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydro-1H-xyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	54	133
16		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,1'-dimethyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydroxyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	34	137
17		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1',2'-dimethyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydroxyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion	39	131

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó có thể được dùng làm thuốc, ví dụ ở dạng các chế phẩm được. Các chế phẩm được có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên thuốc bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, cũng có thể được dùng qua trực tràng, ví dụ ở dạng viên đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ ở dạng dung dịch thuốc tiêm.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó có thể được xử lý với các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ, không có tác dụng dược lý để bào chế các chế phẩm thuốc. Lactosa, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối

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

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

Như nêu trên, các thuốc chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dùng của nó và tá dược không có tác dụng điều trị bệnh cũng là một mục đích của sáng chế, như là quy trình để bào chế thuốc, quy trình này bao gồm việc đưa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I hoặc các muối được dùng của nó và, nếu muốn, một hoặc nhiều chất có giá trị điều trị khác vào dạng liều lượng y lý cùng với một hoặc nhiều chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.

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

Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn rộng và và tất nhiên, sẽ được điều chỉnh phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, liều lượng hữu hiệu để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/kg/ngày, với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg/ngày là được ưu

tiên cho tất cả các chỉ định được mô tả. Liều hàng ngày cho người lớn có cân nặng 70 kg là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1400 mg trong một ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 đến 700 mg trong một ngày.

Bào chế dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế:

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

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactosa DTG khan	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450
Magie Stearat	1	1	1	1
Tổng cộng	167	167	167	831

Quy trình bào chế

1. Trộn các thành phần 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt với nước tinh khiết.
2. Làm khô hạt ở nhiệt độ 50°C.
3. Cho hạt qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Thêm thành phần 5 và trộn trong ba phút; ép bằng máy ép thích hợp.

Viên nang chứa thành phần dưới đây được bào chế:

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactoza ngâm nước	159	123	148	-
Tinh bột ngô	25	35	40	70
Bột talc	10	15	10	25
Magie Stearat	1	2	2	5
Tổng cộng	200	200	300	600

Quy trình bào chế:

1. Trộn các thành phần 1, 2 và 3 trong máy trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Thêm các thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nạp vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactoza và tinh bột ngô đầu tiên được trộn trong thiết bị trộn và sau đó trong máy nghiền. Hỗn hợp này được đưa trở lại vào máy trộn; thêm bột talc vào đó và trộn kỹ. Hỗn hợp này được nạp bằng máy vào viên nang thích hợp, ví dụ viên nang gelatin cứng.

Dung dịch thuốc tiêm chứa thành phần sau được bào chế:

Thành phần	mg/dung dịch thuốc tiêm.
Hợp chất có công thức I	3
Polyetylen Glycol 400	150
Axit axetic	điều chỉnh vừa đủ đến pH=5,0

Nước cho các dung dịch thuốc tiêm	điều chỉnh đến 1,0 ml
-----------------------------------	-----------------------

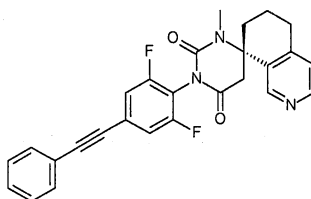
Quy trình bào chế

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong hỗn hợp của polyetylen glycol 400 và nước cho thuốc tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước còn lại. Dung dịch này được lọc, được nạp vào lọ nhỏ bằng cách sử dụng cái đựng thích hợp và được làm vô trùng.

Phân thử nghiệm:

Ví dụ 1

(8S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



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

Bis-(triphenylphosphin)-paladi(II)diclorua (826 mg, 1,18 mmol, 0,02 đương lượng) đã được hòa tan trong 100 ml THF. Bổ sung 2,6-diflo-4-iodoanilin (15 g, 58,8 mmol) và phenylaxetylen (7,2 g, 7,8 ml, 70,6 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung trietylamin (29,8 g, 41 ml, 0,29 mol, 5 đương lượng), triphenylphosphin (617 mg, 2,35 mmol, 0,04 đương lượng) và đồng (I) iodua (112 mg, 0,58 mmol, 0,01 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 60°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này và chiết bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ ba lần bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 40:60. Thu được 2,6-diflo-4-

phenyletynyl-phenylamin mong muốn (12,6 g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 230,1$ ($M+H^+$).

Bước 2: (R,E)-N-(6,7-dihydroisoquinolin-8(5H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit

6,7-dihydroisoquinolin-8(5H)-on (1g, 6,79 mmol) đã được hòa tan trong 10 ml THF. (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (CAS 196929-78-9) (1,24 g, 10,2 mmol, 1,5 đương lượng) và thêm titan(IV) etoxit (4,65 g, 4,23 ml, 20,4 mmol, 3,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở 65°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh, bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa và etyl axetat. Huyền phù tạo thành được lọc qua xelit và phần dịch lọc được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 10:90 đến 100:0. Thu được hợp chất (R,E)-N-(6,7-dihydroisoquinolin-8(5H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit mong muốn (1,02 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 251,2$ ($M+H^+$).

Bước 3: Metyl 2-((S)-8-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)axetat

Metyl axetat (0,6 g, 0,375 ml, 8,15 mmol, 2 đương lượng) đã được hòa tan trong 10 ml THF khô và dung dịch này được làm lạnh xuống -70°C. Thêm từng giọt dung dịch LDA (2,0 M trong THF/heptan/etylbenzen) (4,07 ml, 8,15 mmol, 2 đương lượng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -75°C đến -65°C và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -70°C. Thêm từng giọt clotitani triisopropoxit (4,25 g, 16,3 mmol, 4 đương lượng) được hòa tan trong 10 ml THF khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -75°C đến -65°C và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -70°C. Thêm từng giọt (R,E)-N-(6,7-dihydroisoquinolin-8(5H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 1, bước 2) (1,02 g, 4,07 mmol) đã được hòa tan trong 10 ml THF khô ở nhiệt độ -75°C đến -65°C và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở -70°C. Thêm dung dịch NaHCO_3 bão hòa và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Thêm etyl axetat vào huyền phù tạo thành và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Huyền phù tạo thành được lọc qua xelit và phần dịch lọc được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối,

được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien diclometan:metanol theo tỷ lệ từ 100:0 đến 90:10. Thu được hợp chất methyl 2-((S)-8-((R)-1,1-dimethylethylsulfonamido)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)acetat mong muốn (0,92 g, hiệu suất 70%) dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 325,2$ ($M+H^+$).

Bước 4: (S)-methyl 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)acetat

Methyl 2-((S)-8-((R)-1,1-dimethylethylsulfonamido)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)acetat (*Ví dụ 1, bước 3*) (920 mg, 2,84 mmol) đã được hòa tan trong 10 ml MeOH và bổ sung HCl (4N trong dioxan) (7,1 ml, 28,4 mmol, 10 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và được chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien metanol:diclometan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 20:80. Thu được hợp chất (S)-methyl 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)acetat mong muốn (340 mg, hiệu suất 54%) dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 221,2$ ($M+H^+$).

Bước 5: (S)-methyl 2-(8-(3-(2,6-difluo-4-(phenylethynyl)phenyl)ureido)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)acetat

2,6-difluo-4-phenylethynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) (360 mg, 1,57 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF (4,0 ml) và thêm CDI (255 mg, 1,57 mmol, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở $100^\circ C$. Thêm (S)-methyl 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)acetat (*Ví dụ 1, bước 4*) (100 mg, 0,50 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi cùng với isolate®. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien ethyl acetat:heptan theo tỷ lệ từ 20:80 đến 100:0. Thu được hợp chất (S)-methyl 2-(8-(3-(2,6-difluo-4-(phenylethynyl)phenyl)ureido)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)acetat mong muốn (300 mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 476,3$ ($M+H^+$).

Bước 6: (S)-1'-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-6,7-dihydro-1'H,5H-spiro[isoquinolin-8,4'-pyrimidin]-2',6'(3'H,5'H)-dion

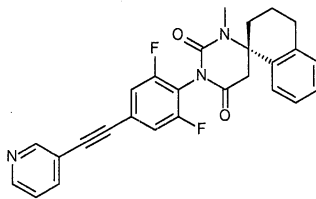
(300 mg, 0,63 mmol) (S)-metyl 2-(8-(3-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)ureido)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)axetat (*Ví dụ 1, bước 5*) được hòa tan trong THF (3 ml) và thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (38 mg, 0,946 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Thu được hợp chất (S)-1'-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-6,7-dihydro-1'H,5H-spiro[isoquinolin-8,4'-pyrimidin]-2',6'(3'H,5'H)-dion mong muốn (240 mg, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 444,2 (M+H⁺).

Bước 7: (8S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

(240 mg, 0,54 mmol) (S)-1'-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-6,7-dihydro-1'H,5H-spiro[isoquinolin-8,4'-pyrimidin]-2',6'(3'H,5'H)-dion (*Ví dụ 1, bước 6*) đã được hòa tan trong DMF (2 ml) và thêm xesi cacbonat (265 mg, 0,81 mmol, 1,5 đương lượng) và iodometan (115 mg, 51 μ l, 0,81 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi cùng với isolute®. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 30:70 đến 100:0. Thu được hợp chất (8S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion mong muốn (37 mg, hiệu suất 15%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: m/e = 458,3 (M+H⁺).

Ví dụ 2

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,1'-tetralin]-2,4-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng, MS: $m/e = 220,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on.

Bước 2: 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin

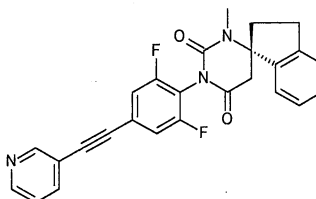
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 231,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 từ 2,6-diflo-4-iodoanilin và 3-etynylpyridin.

Bước 3: (6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro [hexahydropyrimidin-6,1'-tetralin]-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 458,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 2, bước 2) và (S)-metyl 2-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetat (Ví dụ 2, bước 1).

Ví dụ 3

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,1'-indan]-2,4-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetat

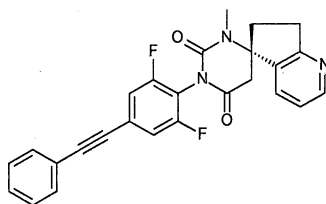
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng, MS: $m/e = 206,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 2,3-dihydro-1H-inden-1-on.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro [hexahydropyrimidin-6,1'-indan]-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 444,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 2, bước 2) và (S)-metyl 2-(1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetat (Ví dụ 3, bước 1).

Ví dụ 4

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydroxyclopenta[b]pyridin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(5-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-yl)axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu, MS: $m/e = 207,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-on.

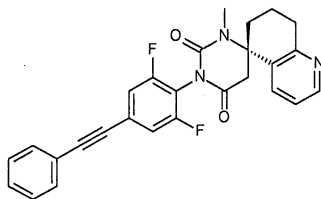
Bước 2: (5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydroxyclopenta[b] pyridin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 444,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-

phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và (S)-metyl 2-(5-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-yl)axetat (*Ví dụ 4, bước 1*).

Ví dụ 5

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl)axetat

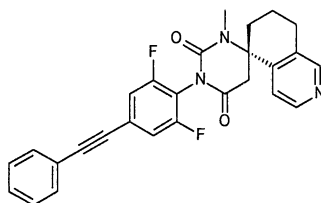
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 221,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 7,8-dihydroquinolin-5(6H)-on.

Bước 2: (5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 458,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và (S)-metyl 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl)axetat (*Ví dụ 5, bước 1*).

Ví dụ 6

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-isoquinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-5-yl)axetat

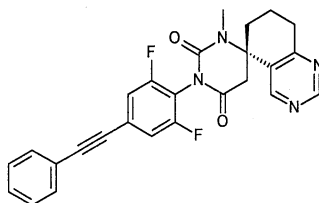
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 221,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 7,8-dihydroisoquinolin-5(6H)-on.

Bước 2: (5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-isoquinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu nâu, MS: $m/e = 458,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 1, bước 1) và (S)-metyl 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-5-yl)axetat (Ví dụ 6, bước 1).

Ví dụ 7

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinazolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-5-yl)axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 222,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 7,8-dihydro-6H-quinazolin-5-on.

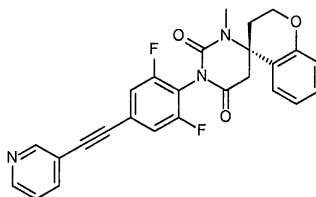
Bước 2: (5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinazolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 459,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin

(Ví dụ 1, bước 1) và (S)-metyl 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-5-yl)axetat (Ví dụ 7, bước 1).

Ví dụ 8

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1'-metyl-spiro[croman-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(4-aminocroman-4-yl)axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 205,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ croman-4-on.

Bước 2: (S)-1'-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3'-metyl-1'H-spiro[croman-4,4'-pyrimidin] - 2',6'(3'H,5'H)-dion

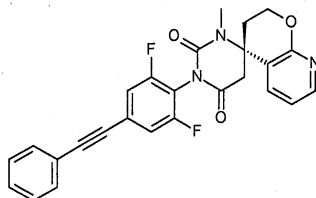
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 485,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-iodoanilin và (S)-metyl 2-(4-aminocroman-4-yl)axetat (Ví dụ 8, bước 1).

Bước 3: (4S)-3'-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1'-metyl-spiro[croman-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ (S)-1'-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3'-metyl-1'H-spiro[croman-4,4'-pyrimidin]-2',6'(3'H,5'H)-dion (Ví dụ 8, bước 2) và 3-etylnylpyridin.

Ví dụ 9

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[2,3-dihydropyrano[2,3-b]pyridin-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(4-amino-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-yl)axetat

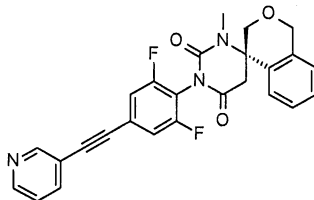
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 223,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4(3H)-on.

Bước 2: (4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[2,3-dihydropyrano[2,3-b]pyridin-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 1, bước 1) và (S)-metyl 2-(4-amino-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-yl)axetat (Ví dụ 9, bước 1).

Ví dụ 10

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,4'-isocroman]-2,4-dion



Bước 1: (S)-metyl 2-(4-aminoisocroman-4-yl)axetat

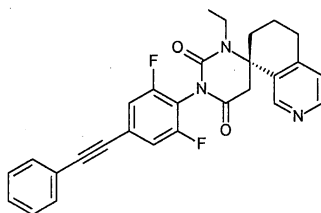
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 222,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ isocroman-4-on.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro [hexahydropyrimidin-6,4'-isocroman]-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 2, bước 2*) và (S)-metyl 2-(4-aminoisocroman-4-yl)axetat (*Ví dụ 10, bước 1*).

Ví dụ 11

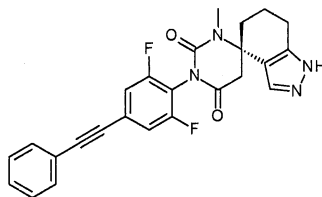
(8S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-etyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 472,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (S)-1'-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-6,7-dihydro-1'H,5H-spiro[isoquinolin-8,4'-pyrimidin]-2',6'(3'H,5'H)-dion (*Ví dụ 1, bước 6*) và iodoetan.

Ví dụ 12

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[1,5,6,7-tetrahydroindazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Bước 1: 2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-6,7-dihydro-2H-indazol-4(5H)-on

6,7-dihydro-2H-indazol-4(5H)-on (*CAS 912259-10-0*) (1,46 g, 10,7 mmol) được hòa tan trong THF (15 ml) và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Thêm cẩn thận natri hydrua (phân tán trong dầu khoáng 60%) (450 mg, 11,3 mmol, 1,05 đương lượng) thành các phần và hỗn hợp này được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh một lần nữa xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và thêm (2-(clometoxy)etyl)trimethylsilan (2,28 ml, 2,15 g, 12,9 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết một cách cẩn thận bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Thu được hợp chất 2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-6,7-dihydro-2H-indazol-4(5H)-on mong muốn (hiệu suất định lượng) dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 267,2$ ($M+H^+$).

Bước 2: (S)-metyl 2-(4-amino-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-4-yl)axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 341,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, 3 và 4 bắt đầu từ 2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-6,7-dihydro-2H-indazol-4(5H)-on (*Ví dụ 12, bước 1*) bằng cách khuấy, bước phân cắt bằng HCl chỉ 10 phút thay cho 1 giờ.

Bước 3: (S)-1'-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-3'-metyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2,5,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-4,4'-pyrimidin]-2',6'(3'H,5'H)-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 577,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5, 6 và 7 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin

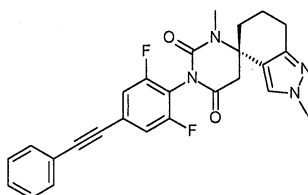
(Ví dụ 1, bước 1) và (S)-metyl 2-(4-amino-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-4-yl)axetat (Ví dụ 12, bước 2).

Bước 4: (4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[1,5,6,7-tetrahydroindazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 447,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bằng cách khuấy phản ứng này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng bắt đầu từ (S)-1'-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-3'-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2,5,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-4,4'-pyrimidin]-2',6'(3'H,5'H)-dion (Ví dụ 12, bước 3).

Ví dụ 13

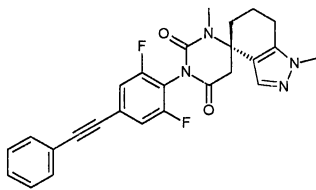
(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1',2-dimetyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 461,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[1,5,6,7-tetrahydroindazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion (Ví dụ 12) và iodometan sử dụng cột Reprosil Chiral NR® với heptan:etanol theo tỷ lệ 60:40 làm dung môi để tách hai chất đồng phân tạo thành.

Ví dụ 14

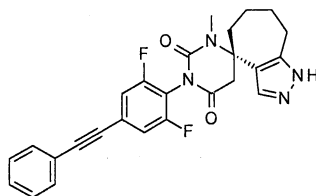
(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,1'-dimetyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 461,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[1,5,6,7-tetrahydroindazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion (Ví dụ 12) và iodometan sử dụng cột Reprosil Chiral NR® cùng với heptan:etanol 60:40 làm dung môi để tách hai chất đồng phân tạo thành.

Ví dụ 15

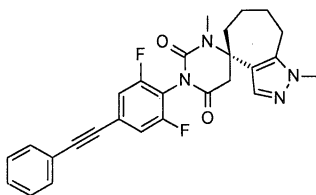
(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydro-1H-xyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 461,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 12 bắt đầu từ 5,6,7,8-tetrahydro-1H-xyclohepta[c]pyrazol-4-one (CAS 115215-89-9) thay cho 6,7-dihydro-2H-indazol-4(5H)-on.

Ví dụ 16

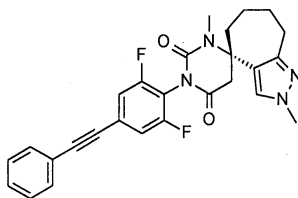
(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,1'-dimetyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydroxyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 475,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydro-1H-xyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion (Ví dụ 15) và iodometan sử dụng cột không đối xứng (Reprosil Chiral NR với heptan:etanol 60:40 làm dung môi) để tách hai chất đồng phân tạo thành.

Ví dụ 17

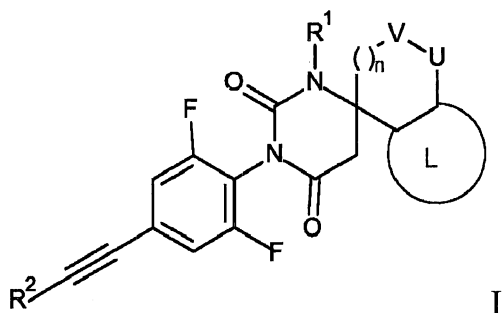
(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1',2-dimetyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydroxyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 475,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp hóa học được mô tả trong Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[5,6,7,8-tetrahydro-1H-xyclohepta[c]pyrazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion (Ví dụ 15) và iodometan sử dụng cột không đối xứng (Reprosil Chiral NR với heptan:etanol 60:40 làm dung môi) để tách hai chất đồng phân tạo thành.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, trong đó:



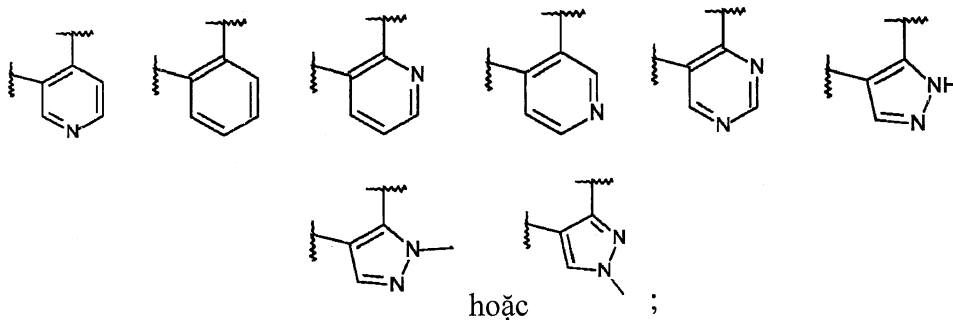
R^1 là alkyl thấp, trong đó alkyl thấp có nghĩa là nhóm alkyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon;

R^2 là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

V/U độc lập với nhau là O hoặc CH_2 , trong đó V và U có thể không cùng là O;

L là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ:



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

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IA:

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-isoquinolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinazolin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

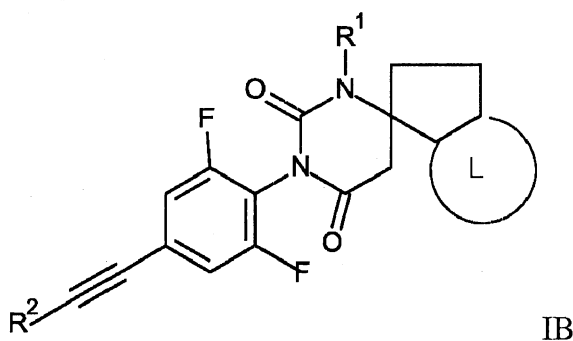
(8S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-etyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[1,5,6,7-tetrahydroindazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion;

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1',2-dimetyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion; hoặc

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,1'-dimetyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazol-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion.

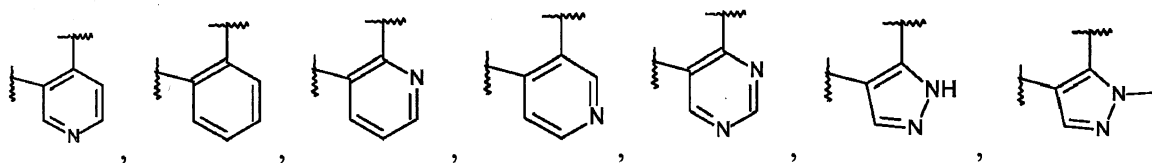
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IB:



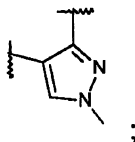
R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ:



hoặc



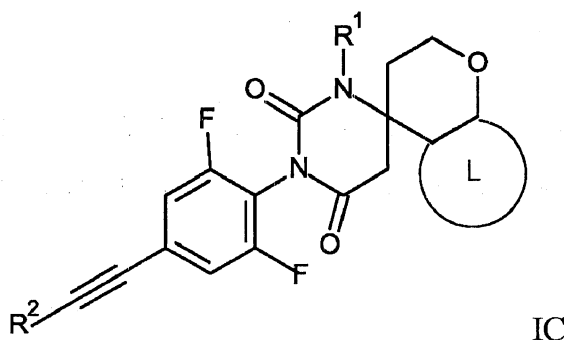
hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

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

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,1'-indan]-2,4-dion; hoặc

(5S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[6,7-dihydroxyclopenta[b]pyridin-5,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IC:

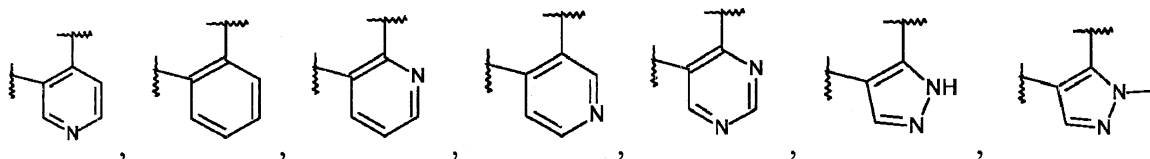


trong đó:

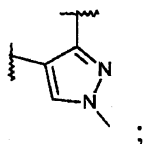
R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ:



hoặc



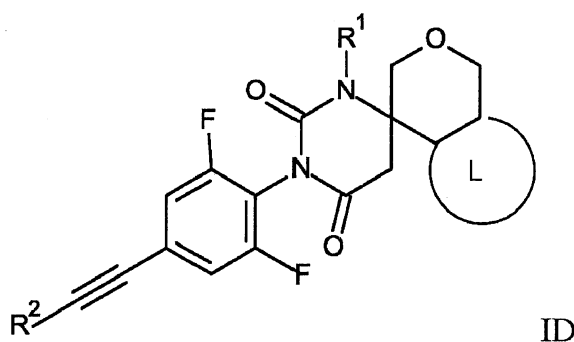
hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

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

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1'-metyl-spiro[croman-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion; hoặc,

(4S)-3'-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1'-metyl-spiro[2,3-dihydropyrano[2,3-b]pyridin-4,6'-hexahydropyrimidin]-2',4'-dion.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức ID:

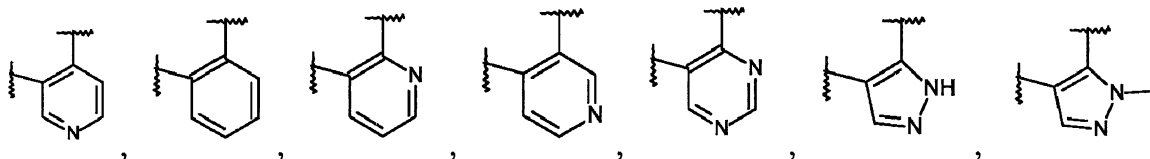


trong đó:

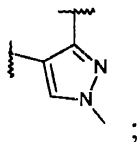
R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ:



hoặc

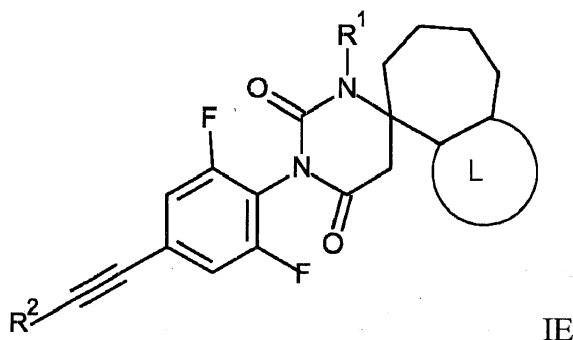


hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp triệt quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

9. Hợp chất có công thức ID theo điểm 1 hoặc 8, trong đó hợp chất này là:

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-spiro[hexahydropyrimidin-6,4'-isocroman]-2,4-dion.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IE:

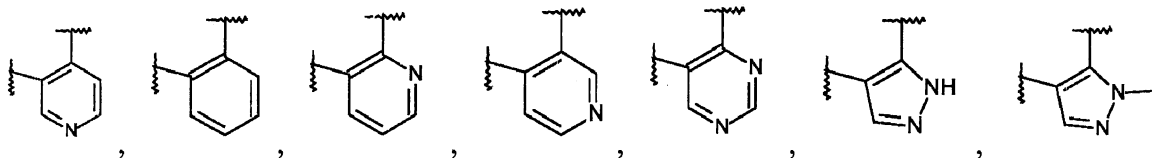


trong đó:

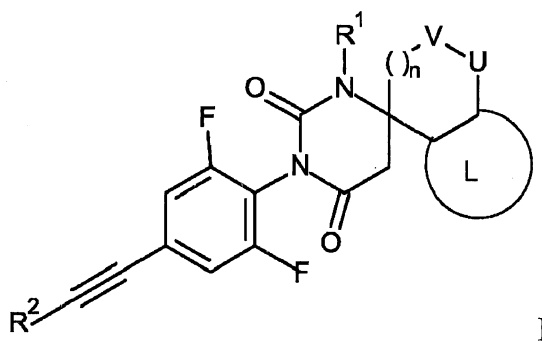
R¹ là alkyl thấp;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N trong nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

L là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ:



hoặc



trong đó R^1 là alkyl thấp và các phần tử thể còn lại được mô tả ở trên, hoặc nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành các muối cộng axit được dụng.

13. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và tá dược được dụng.

Fig.1

