



(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

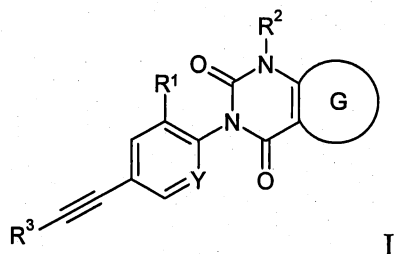


(51)⁷ **C07D 405/14**, 401/04, 401/10, 405/04, (13) **B**
239/91, 471/04, 473/04, 487/04, 495/04,
513/04, A61K 31/517, A61P 3/10, 25/10,
25/22, 25/24

(21)	1-2016-01044	(22)	22.09.2014		
(86)	PCT/EP2014/070100	22.09.2014	(87)	WO2015/044075	02.04.2015
(30)	13185856.5	25.09.2013	EP		
(45)	25.01.2019	370	(43)	25.08.2016	341
(73)	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH) Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland				
(72)	BIEMANS, Barbara (NL), GUBA, Wolfgang (DE), JAESCHKE, Georg (DE), RICCI, Antonio (IT), RUEHER, Daniel (CH), VIEIRA, Eric (CH)				
(74)	Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)				

(54) **HỢP CHẤT ETYNYL, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

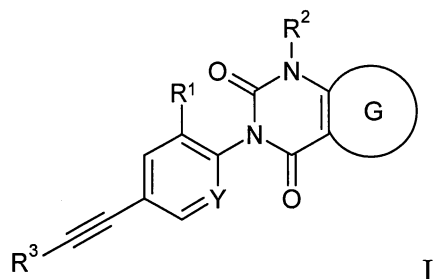
(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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, trong đó, các biến Y, G, R¹, R², R³ là như được xác định trong bản mô tả. Hợp chất theo sáng chế là các chất điều biến dị cấu dương (PAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa 4 (mGluR4), có tác dụng điều trị bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, tự kỉ, bảo vệ thần kinh, ung thư, trầm cảm và bệnh đái tháo đường typ 2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



trong đó:

Y là N hoặc C-R^{1'};

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc NRR';

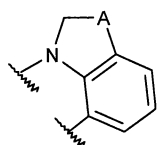
R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-alkyl thấp khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R^{1'} là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R² là hydro, alkyl thấp, alkoxyalkyl thấp, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

R^3 là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N thuộc nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này.

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 proten 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 khớp 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 trong CNS hoặc không trong 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 ra khó khăn trong việc xác định chất chủ vận đẳng cấu có tính chọn lọc của thụ thể này, mặc dù việc này đã có một số tiến triển. Tuy nhiên, việc nhắm vào chất điều biến dị cấu dương (các PAM) chứ không phải là chất chủ vận đẳng cấu tạo ra cơ hội lớn hơn để xác định các phân tử có tính chọn lọc theo cách loại trừ giữa các mGluR.

PAM thuộc mGluR4 nổi lên như là chất có triển vọng 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 dạng 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 phương pháp mới để điều trị PD, 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 của mGluR thuộc nhóm III, mGluR4 là một thụ thể glutamat ở trước xi náp 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 của mGluR4 bằng các chất chủ vận ưu tiên nhóm III làm giảm khả năng ức chế và kích thích sau synap, giả thiết là bằng cách làm giảm sự giải phóng GABA và glutamat một cách tương ứng.

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 đã nhận được sự quan tâm đặc biệt. L-AP4, một chất chủ vận đẳng cấu của mGluR4, 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 đã làm giảm sự thoái hóa thể vân ở những con chuột 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.

Tác dụng bảo vệ thần kinh của 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 và J.Neurosci. 26(27), 7222-9, 2006 và 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. *Neuropharmacology* 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 là thể hệ thuốc mới để điều trị chứng lo âu (*Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004).

Năm 2010, Addex đã thông rằng ADX88178 thể hiện hoạt tính trên 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 giải 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 đẳng cấu hoặc dương của mGluR4 có thể được dùng để điều trị bệnh tiểu đường typ 2 thông qua tác dụng làm giảm glucoza-huyết của nó.

Ngoài ra, mGluR4 được chỉ ra là 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). Do đó các chất điều biến mGluR4 cũng có thể có tác dụng để điều trị ung thư.

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

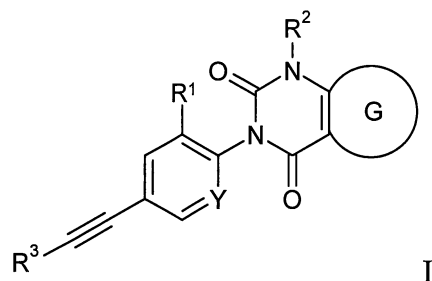
Các hợp chất có công thức I được phân biệt bởi các đặc tính có giá trị trong điều trị bệnh. Chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn, liên quan đến các chất điều biến dị cấu cho thụ thể mGluR4.

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

Các tài liệu công bố đơn WO2011/128279 và WO2013/050454 đề cập đến dẫn xuất etynyl dùng làm chất điều biến biến cấu của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa kiểu phụ 5 (mGluR5).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

Y là N hoặc C-R^{1'};

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc NRR';

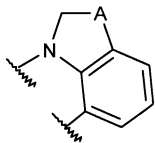
R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-alkyl thấp khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R^{1'} là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R² là hydro, alkyl thấp, alkoxyalkyl thấp, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

R^3 là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N thuộc nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

và các muối được dụng của chúng, các hợp chất này dùng làm chất có tác dụng dược lý, các quy trình điều chế các hợp chất này cũng như các hợp chất này được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn, liên quan đến chất điều biến biến cấu của thụ thể mGluR4, như bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, tự kỉ, bảo vệ thần kinh, ung thư, trầm cảm và bệnh tiểu đường typ 2 và được phẩm chứa các hợp chất có công thức I.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân quang học tương ứng của chúng.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig. 1: Đồ thị minh họa kết quả của thử nghiệm sàng lọc độ linh động đối với dòng mGlu4 PAM Ca^{2+} và xác định các giá trị EC_{50} và $\% \text{E}_{\text{max}}$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa sau về các thuật ngữ chung được sử dụng trong bản mô tả này sẽ được áp dụng không kể thuật ngữ này xuất hiện một mình hay kết hợp với nhóm khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl thấp" dùng để 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 nhóm tương tự. Các nhóm alkyl được ưu tiên là các nhóm có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkoxy thấp" dùng để chỉ nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, mà được gắn kết vào nguyên tử O.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ vòng no chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl hoặc xycloheptenyl.

Thuật ngữ heteroxycloalkyl” dùng để chỉ vòng xycloalkyl như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon được thay thế bằng O, N, hoặc S, ví dụ tetrahydrofuranyl, morpholinyl piperidinyl hoặc oxetanyl.

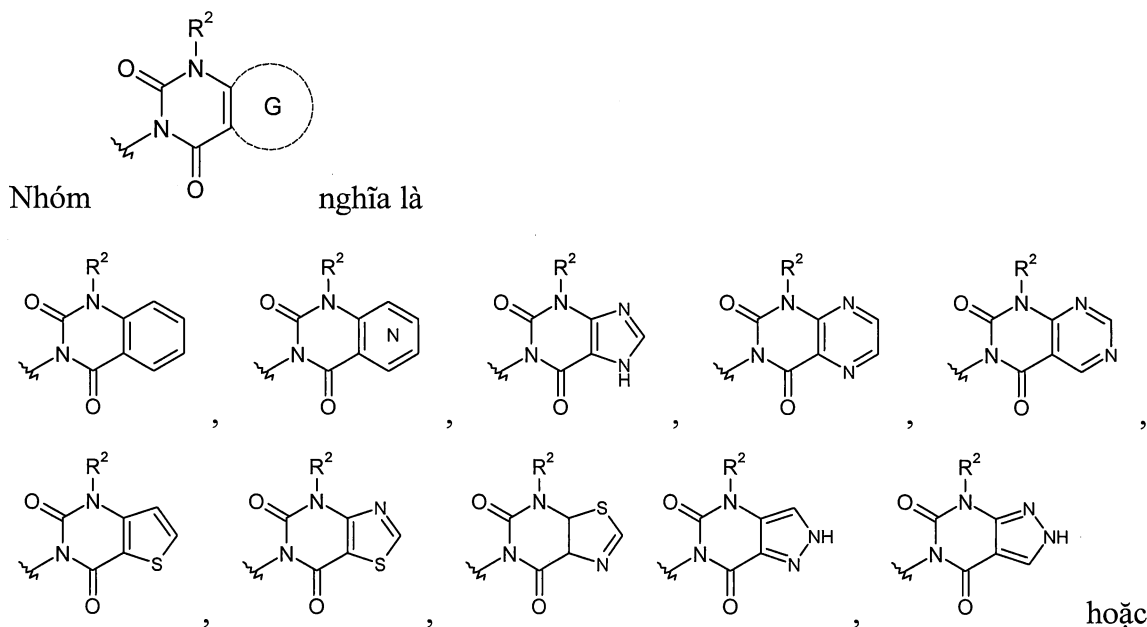
Thuật ngữ "halogen" dùng để chỉ clo, iot, flo và brom.

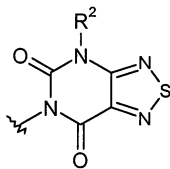
Thuật ngữ “alkyl thấp được thế bằng halogen” dùng để chỉ nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, ví dụ các nhóm sau: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ hoặc $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$. Nhóm “alkyl thấp được thế bằng halogen” được ưu tiên là CF_3 .

Thuật ngữ “alkoxy thấp được thế bằng halogen” dùng để chỉ nhóm alkoxy như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Nhóm được ưu tiên là OCH_2CHF_2 .

Thuật ngữ “nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH hoặc N-alkyl thấp khác dùng để chỉ nhóm piperidin, nhóm piperazin hoặc nhóm morpholin.

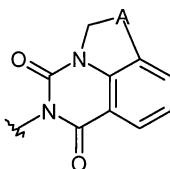
Thuật ngữ “alkoxyalkyl thấp” dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên và được gắn kết với nhóm alkoxy.





, trong đó các nhóm này có thể được thể như được mô tả đối với “G” ở

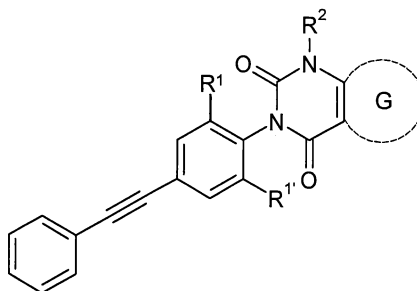
trên, R² được xác định ở trên và  là nhóm pyridin, trong đó nguyên tử N có thể ở các vị trí khác nhau, hoặc nghĩa là nhóm



, trong đó A là như được xác định ở trên.

Thuật ngữ "muối cộng axit được dụng" bao gồm các muối với các axit vô cơ và 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 hợp chất có công thức IA:



IA

trong đó:

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thể bằng halogen hoặc NRR’;

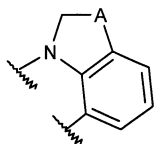
R và R’ độc lập với nhau là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-alkyl thấp khác;

R^1 là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

$R^{1'}$ là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R^2 là hydro, alkyl thấp, alkoxyalkyl thấp, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R^2 cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, hoặc $-C(CH_3)_2-$,

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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 là các hợp chất sau:

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

8-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

7-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-etyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion;

1-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion;

2-(2-clo-4-(phenyletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pteridin-2,4-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-flo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7,8-diflo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;
 2-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;
 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;
 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;
 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-1-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;

6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion;

6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-(2-metoxetyl)quinazolin-2,4-dion;

6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-2-morpholino-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;

6-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-4-metyl-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-xyclobutyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-isopropyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

8-clo-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;

5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,7-dimetyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion;

5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion;

5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxetyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dion;

6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-5,7-dion;

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion;

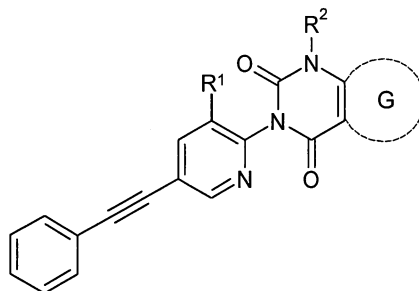
1-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion;

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxetyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-Flo-4-(2-phenyletynyl)-6-(triflometyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;
hoặc

8-(2,2-difloetoxy)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion.

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



IB

trong đó:

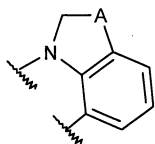
G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thể bằng halogen hoặc NRR';

R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-alkyl thấp khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thể bằng halogen;

R² là hydro, alkyl thấp, alkoxyalkyl thấp, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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 là các hợp chất sau:

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

2-(3-clo-5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;

1-Metyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion;

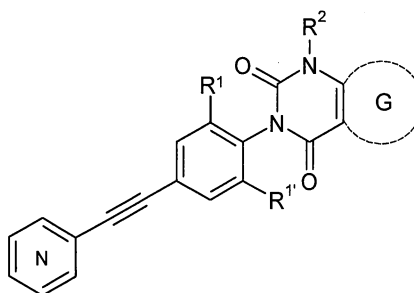
3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

1-Isopropyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion;

6-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion; hoặc

6-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion.

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



trong đó:

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thể bằng halogen hoặc NRR';

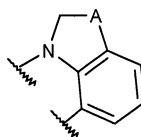
R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-alkyl thấp khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R^{1'} là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R² là hydro, alkyl thấp, alkoxyalkyl thấp, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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 là các hợp chất sau:

3-[2-clo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion;

3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;

2-(2,6-diflo-4-(pyridin-3-yletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

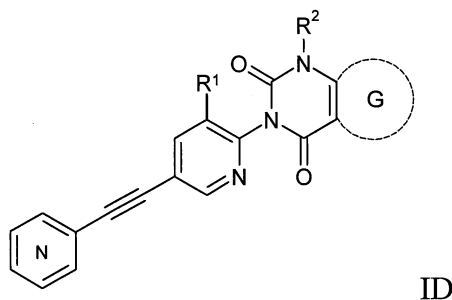
6-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;

6-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dion; hoặc

3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion.

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



trong đó:

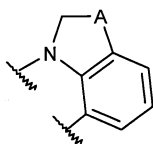
G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc NRR';

R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-alkyl thấp khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

R² là hydro, alkyl thấp, alkoxyalkyl thấp, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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 là hợp chất sau:

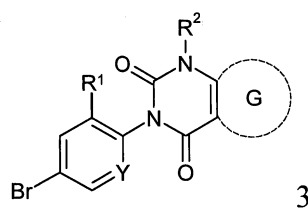
6-[3-clo-5-[2-(3-pyridyl)etynyl]-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion.

Việc điều chế các hợp chất có công thức I của sáng chế có thể được tiến hành bằng phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong sơ đồ 1 dưới đây. Các kỹ năng cần để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm thu được là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các phần tử thể hoặc các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây của các quy trình điều chế có ý nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này.

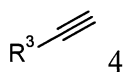
Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng phương pháp được đưa ra dưới đây, bằng các phương pháp được đưa ra trong các ví dụ thực hiện hoặc bằng các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. 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 và trình tự các bước phản ứng có thể được thay đổi tự do. Nguyên liệu ban đầu hoặc có thể có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được mô tả được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ thực hiện, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

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

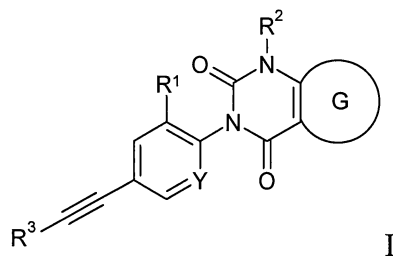
a) cho hợp chất có công thức 2:



phản ứng với hợp chất có công thức:



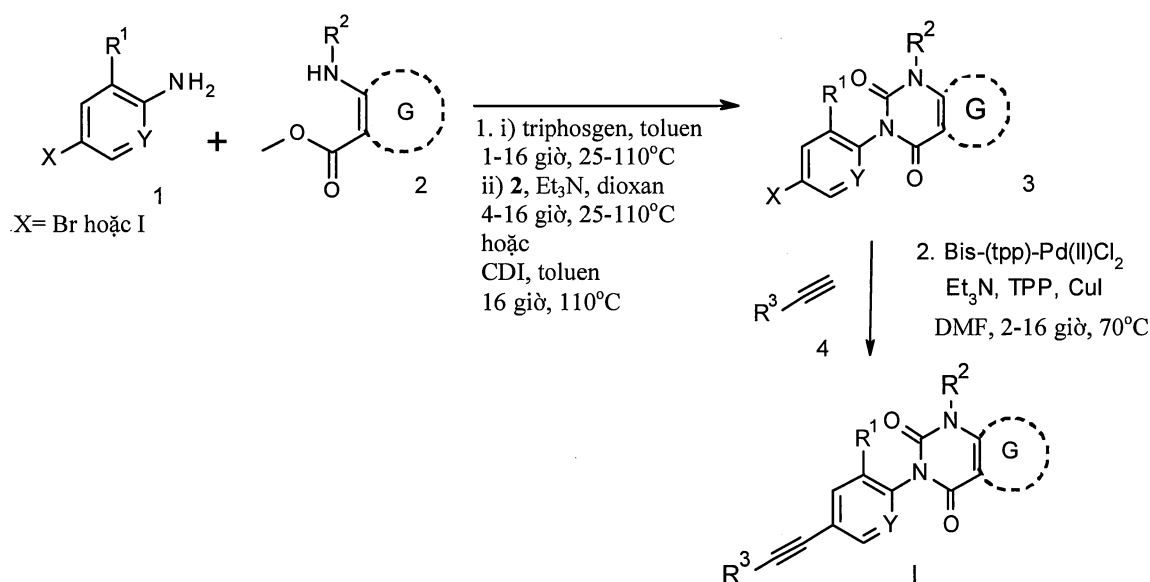
để tạo ra hợp chất có công thức I:



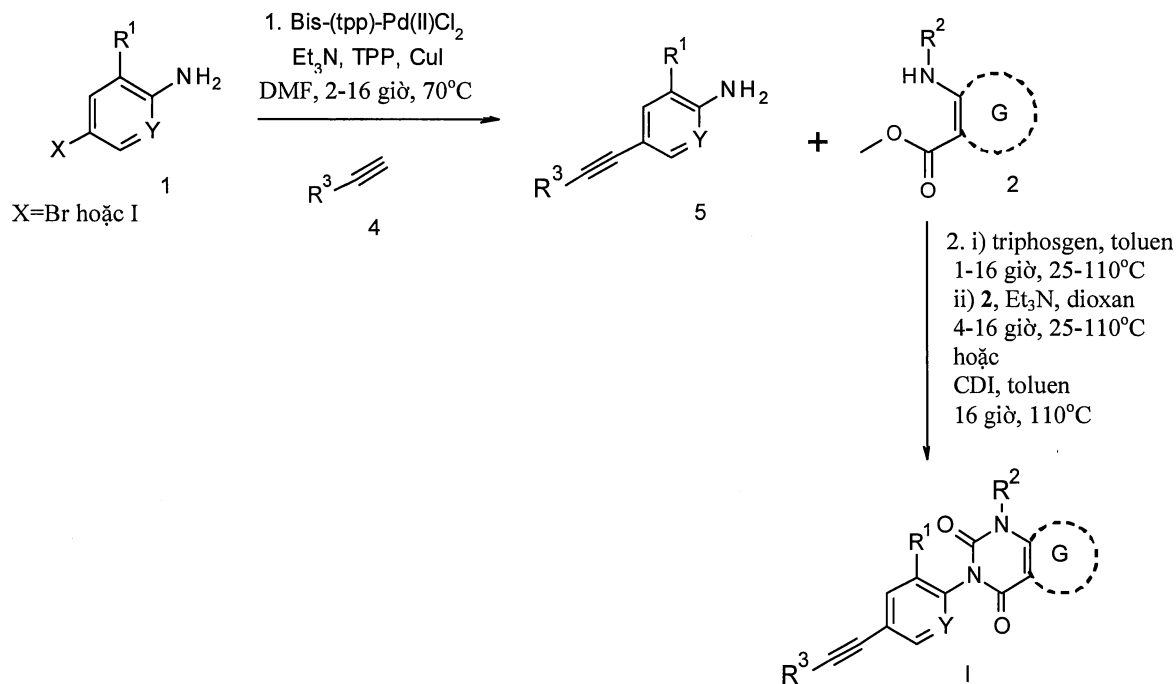
trong đó các phần tử thể như được mô tả ở trên, hoặc nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng.

Việc điều chế hợp chất có công thức I được mô tả thêm chi tiết hơn trong sơ đồ 1 và 2 và trong các ví dụ từ 1 đến 74.

Sơ đồ 1



Hợp chất pyrimidindion được thế etynyl-phenyl, etynyl-pyridyl có công thức I có thể thu được ví dụ bằng cách cho anilin hoặc aminopyridin 1 được thế thích hợp phản ứng với orthoaminoeste thơm hoặc dị vòng thơm thích hợp có công thức 2 với phosgen hoặc chất tương đương phosgen như triphosgen hoặc cacbonyldiimidazol (CDI) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi như toluen hoặc dioxan để tạo thành pyrimidin dion tương ứng có công thức 3. Phản ứng kết hợp Sonogashira của bromo hoặc iodo-pyrimidindion 3 với arylaxetylen được thế thích hợp có công thức 4 tạo ra hợp chất etynyl mong muốn có công thức chung I (sơ đồ 1). Việc đưa phần tử thể R^2 vào cũng có thể được thực hiện ở các thời điểm khác nhau trong trình tự tổng hợp thông qua sự alkyl hóa của chất trung gian tương ứng trong đó $R^2 = H$.



Nhìn 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 thay đổi trong một số trường hợp, ví dụ đầu tiên bằng cách chạy phản ứng kết hợp Sonogashira với bromo hoặc iodo anilin hoặc aminopyridin được thể thích hợp có công thức 1 với arylaxetylen được thể thích hợp có công thức 4 để tạo ra hợp chất etynyl tương ứng có công thức 5. Cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với orthoaminoeste thơm hoặc dị vòng thơm thích hợp có công thức 2 với phosgen hoặc chất tương đương phosgen như triphosgen hoặc cacbonyldiimidazol (CDI) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin trong dung môi như toluen hoặc dioxan tạo ra hợp chất etynyl mong muốn có công thức chung I (sơ đồ 2). Việc đưa phần tử thế R² cũng có thể được thực hiện ở các thời điểm khác nhau trong trình tự tổng hợp thông qua sự alkyl hóa của chất trung gian tương ứng trong đó R²=H.

Thử nghiệm sinh học và các số liệu:

Xác định các giá trị EC₅₀ bằng thử nghiệm dòng Ca²⁺ 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 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 vô hoạt bằng nhiệt, Penixillin/Streptomycin, 50 µg/ml hygromycin và 15 µg/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).

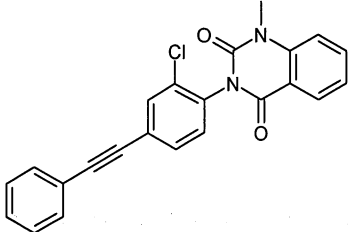
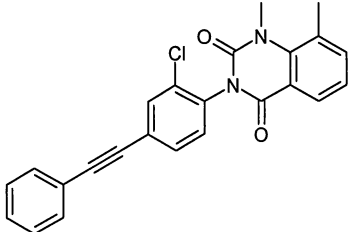
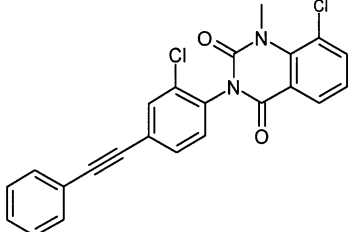
Khoảng 24 giờ trước thử nghiệm, 5×10^4 tế bào/lỗ được gieo mầm trong các đĩa có 96 lỗ đáy màu đen/trong suốt, phủ poly-D-lysin. Các tế bào này được nạp 2,5 µM Fluo-4AM trong dung dịch đệm nạp (1xHBSS, 20 mM HEPES) trong 1 giờ ở nhiệt độ 37°C, và rửa năm lần bằng dung dịch đệm nạp. Các tế bào này được 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 dilution) 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 EC₂₀ 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 mỗi thử nghiệm bằng cách ghi đường cong đáp ứng liều hoàn chỉnh của L-AP4.

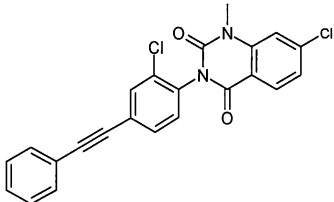
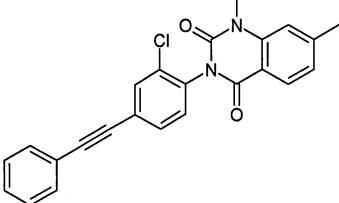
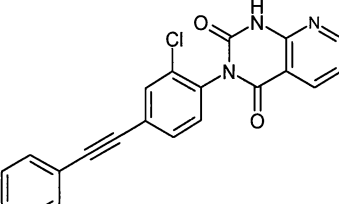
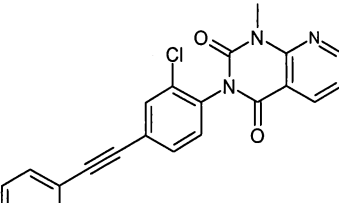
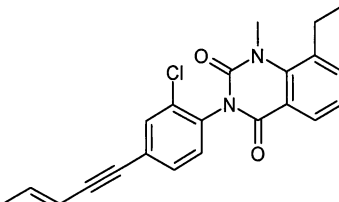
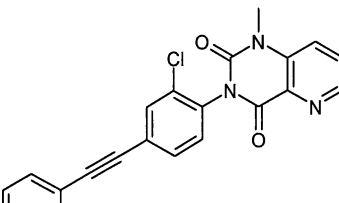
Các đáp ứng được đo bằng mức tăng cực đại của ánh sáng huỳnh quang trừ đi giá trị cơ sở (tức là mức độ phát ánh sáng huỳnh quang khi không bổ sung L-AP4), được chuẩn hóa về hiệu quả kích thích tối đa thu được bằng nồng độ bão hòa của L-AP4. Các đồ thị điểm được xây dựng từ % kích thích tối đa sử dụng XLfit, một chương trình làm phù hợp đường cong xây dựng đồ thị điểm lặp lại 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 giá trị log₁₀ của 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).

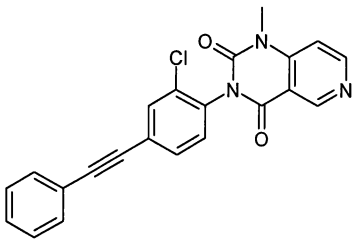
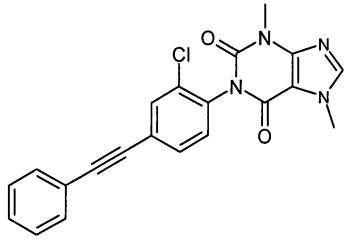
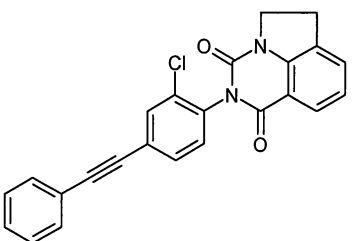
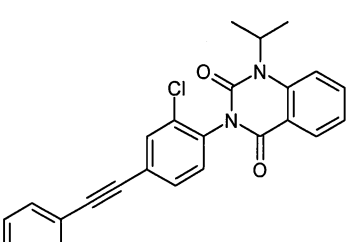
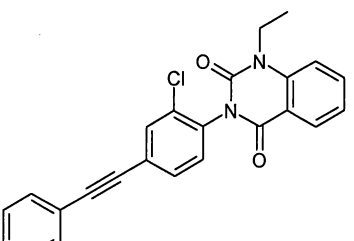
Khi thu được tín hiệu dương tính trong quá trình ủ trước với các hợp chất thử nghiệm PAM (tức là trước khi sử dụng L-AP4 ở nồng độ EC_{20}) thì hoạt tính nêu trên là hoạt tính chủ vận khi không có mặt các tín hiệu này thì điều đó chứng tỏ không có hoạt tính chủ vận. Việc giảm tín hiệu quan sát thấy sau khi bổ sung L-AP4 ở nồng độ EC_{20} thể hiện hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm.

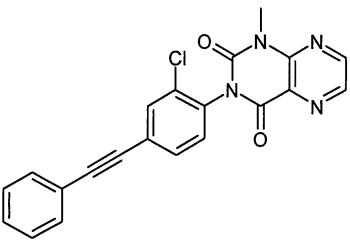
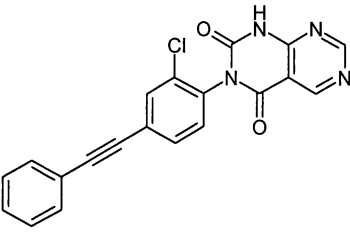
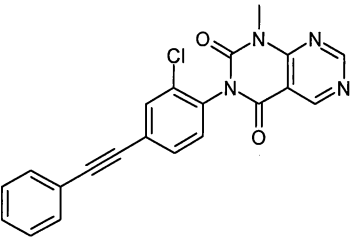
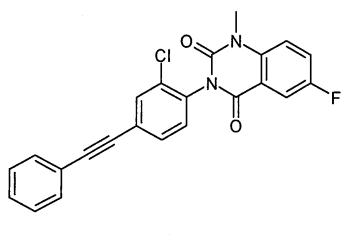
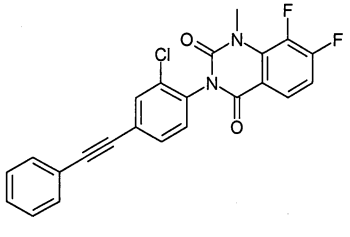
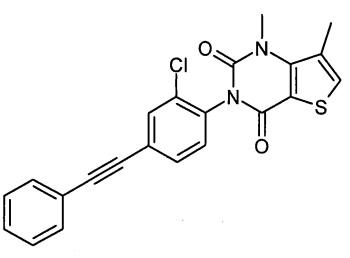
Fig. 1: Minh họa điểm chính của thử nghiệm trong thử nghiệm dòng mGlu4 PAM Ca^{2+} và xác định các giá trị EC_{50} và % E_{max} .

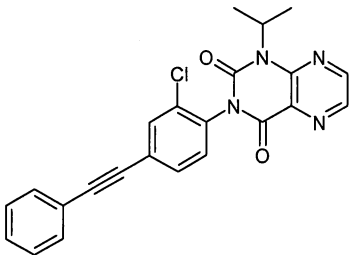
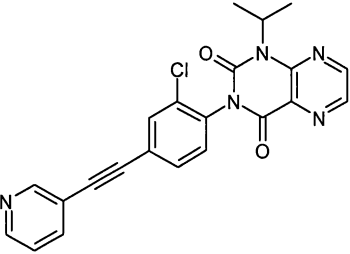
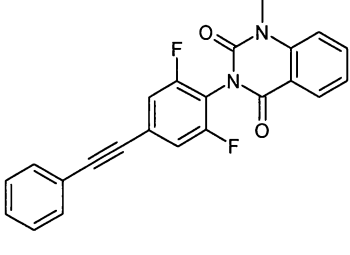
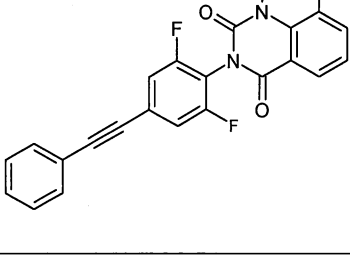
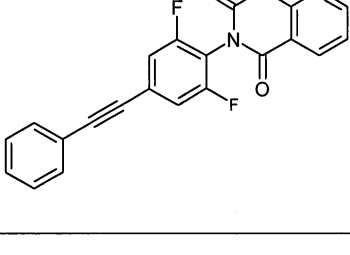
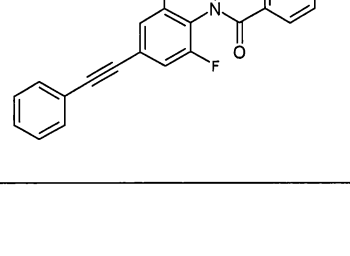
Danh mục các ví dụ thực hiện và các số liệu:

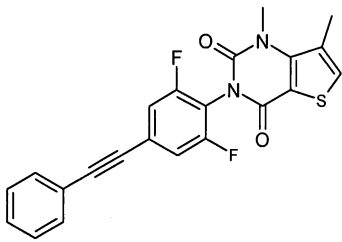
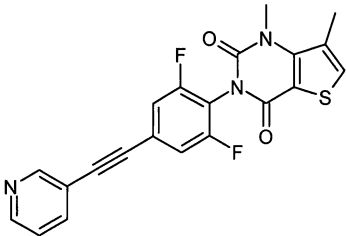
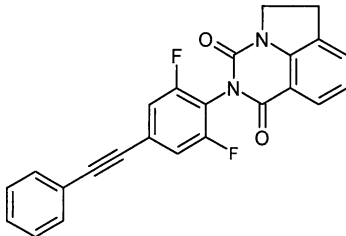
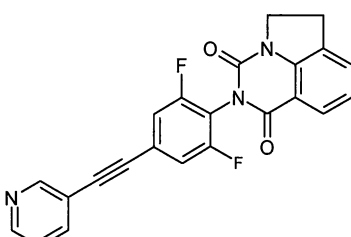
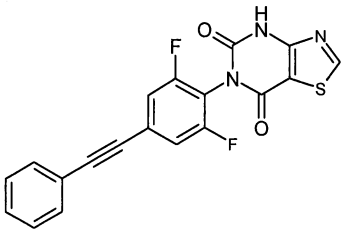
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất	EC_{50} (nM) mGlu4PA M	Hiệu quả (%)
1		3-[2-clo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-quinazolin-2,4-dion	150	102
2		3-[2-clo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,8-dimethyl-quinazolin-2,4-dion	94	99
3		8-clo-3-[2-clo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-quinazolin-2,4-dion	137	93

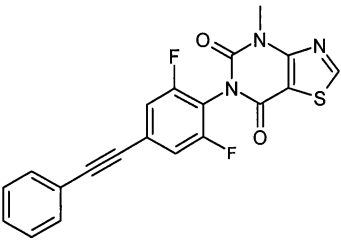
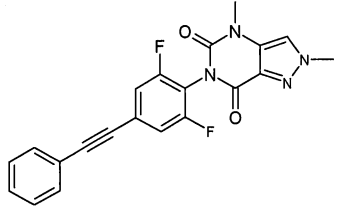
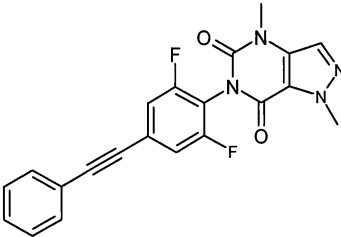
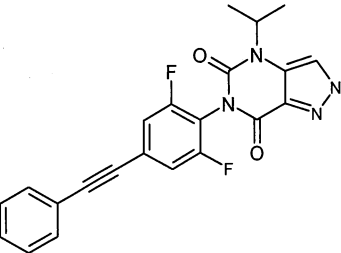
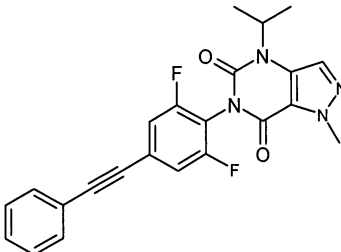
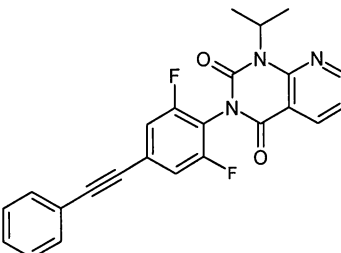
4		7-chloro-3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-quinazolin-2,4-dione	220	120
5		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,7-dimethyl-quinazolin-2,4-dione	93	108
6		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione	179	104
7		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione	222	101
8		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-8-ethyl-1-methyl-quinazolin-2,4-dione	65	100
9		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione	308	167

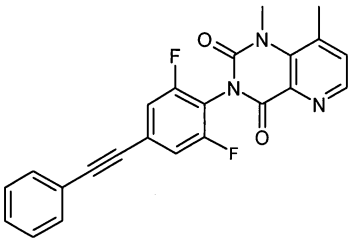
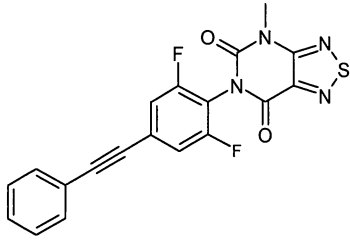
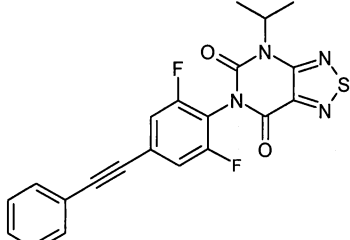
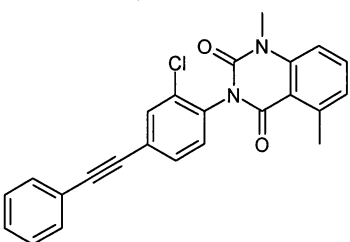
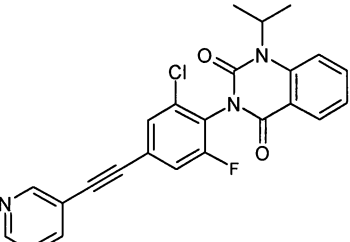
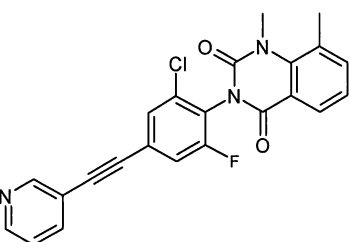
10		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dione	399	180
11		1-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-3,7-dimethyl-purin-2,6-dione	175	122
12		2-(2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dione	80	106
13		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dione	57	115
14		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-ethyl-quinazolin-2,4-dione	172	97

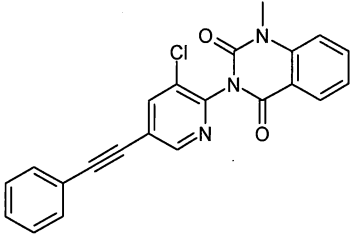
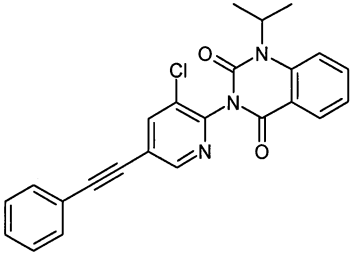
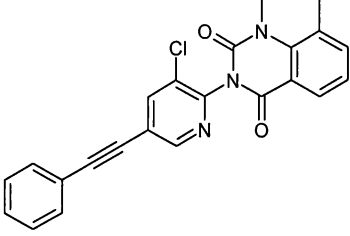
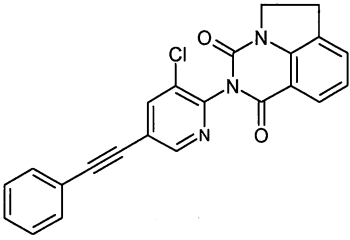
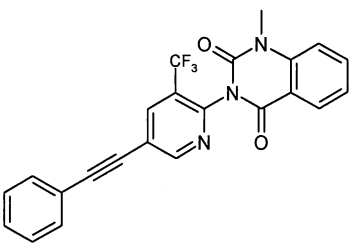
15		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pteridin-2,4-dione;	110	111
16		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dione	152	98
17		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dione	143	101
18		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-fluoro-1-methyl-quinazolin-2,4-dione	148	86
19		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-7,8-difluoro-1-methyl-quinazolin-2,4-dione	134	73
20		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,7-dimethyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione	50	74

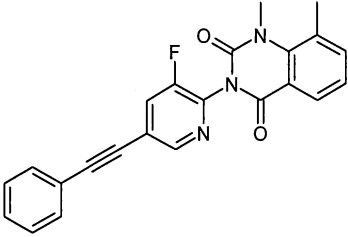
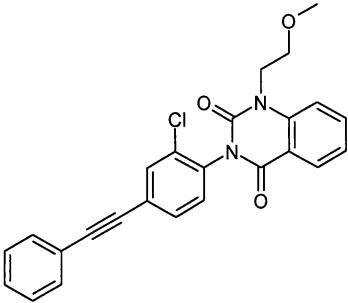
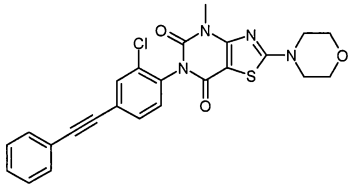
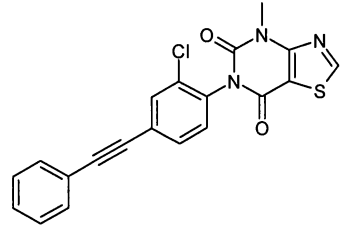
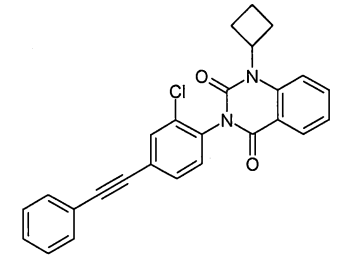
21		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dione	52	89
22		3-[2-chloro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dione	167	88
23		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-quinazolin-2,4-dione	203	168
24		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,8-dimethyl-quinazolin-2,4-dione	26	101
25		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione	89	109
26		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,7-dimethyl-quinazolin-2,4-dione	115	108

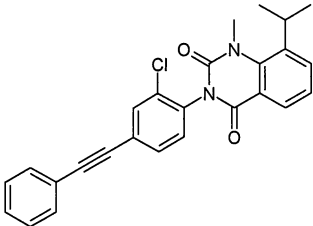
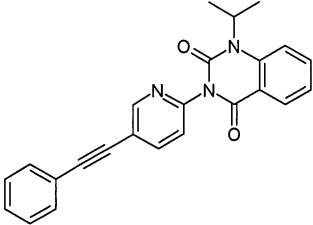
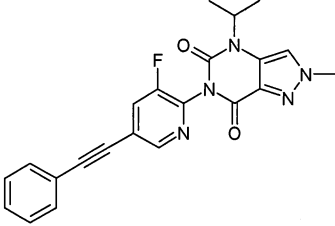
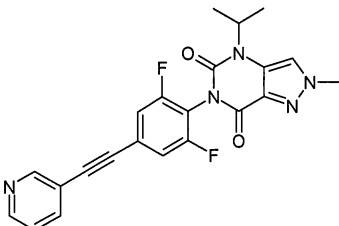
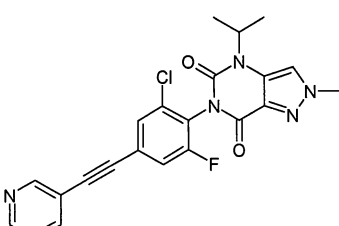
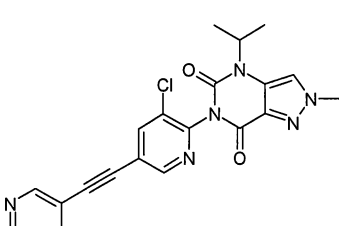
27		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,7-dimethyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione	16	83
28		3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,7-dimethyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione	29	86
29		2-(2,6-difluoro-4-(phenylethynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dione	52	78
30		2-(2,6-difluoro-4-(pyridin-3-ylethynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dione	91	89
31		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dione	187	85

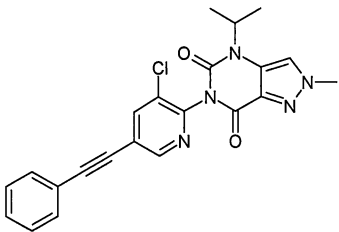
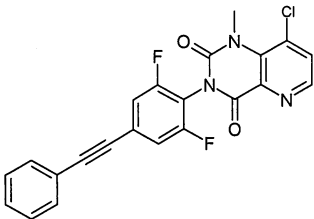
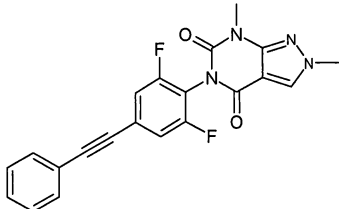
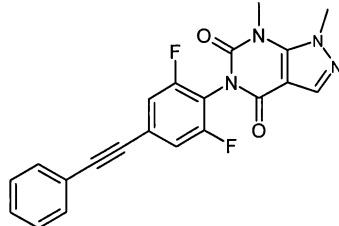
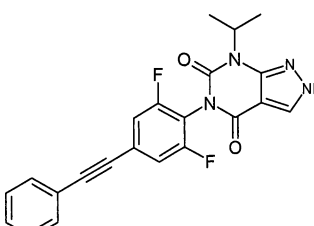
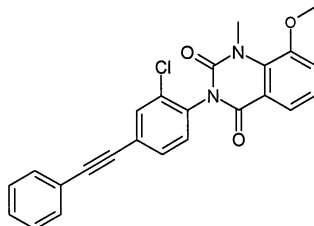
32		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-methyl-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dione	33	104
33		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-2,4-dimethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	47	86
34		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,4-dimethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	74	85
35		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-isopropyl-2-methyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	30	89
36		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-isopropyl-1-methyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	155	89
37		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione;	88	73

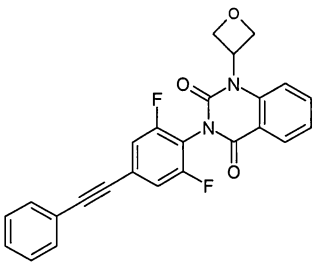
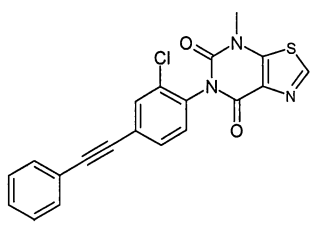
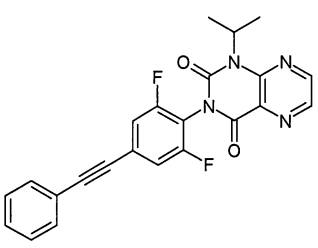
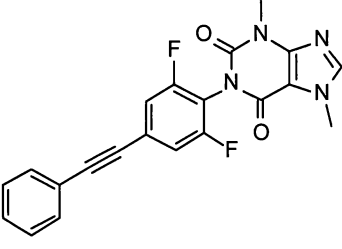
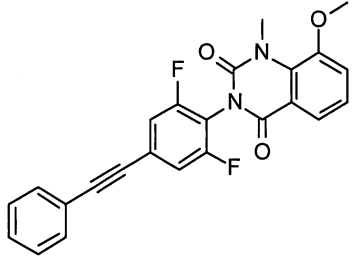
38		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,8-dimethyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione	108	108
39		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-methyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dione	17	107
40		6-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-isopropyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dione	23	104
41		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,5-dimethyl-quinazolin-2,4-dione	231	98
42		3-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dione	83	80
43		3-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,8-dimethyl-quinazolin-2,4-dione	74	107

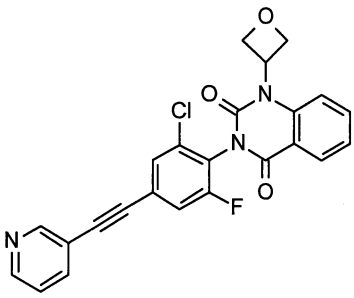
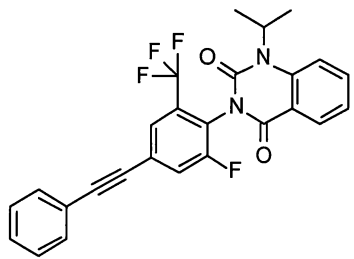
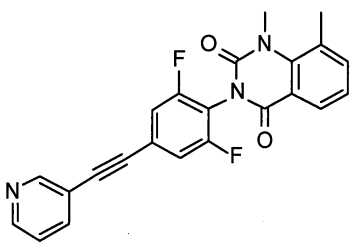
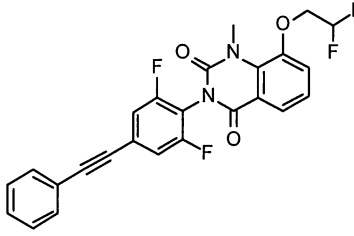
44		3-[3-clo-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion	372	180
45		3-[3-clo-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion	137	92
46		3-[3-clo-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion	141	113
47		2-(3-clo-5-(phenylethynyl)pyridin-2-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion	187	110
48		1-Metyl-3-[5-(2-phenylethynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion	175	95

49		3-[3-fluoro-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimethylquinazolin-2,4-dione	302	111
50		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-(2-methoxyethyl)quinazolin-2,4-dione	499	110
51		6-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-methyl-2-morpholinothiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dione	164	127
52		6-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-methylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dione	200	110
53		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-cyclobutylquinazolin-2,4-dione	102	123

54		3-[2-chloro-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-isopropyl-1-methylquinazolin-2,4-dione	179	97
55		1-Isopropyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dione	766	123
56		6-[3-fluoro-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-methylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	121	120
57		6-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-methylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	65	134
58		6-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-methylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	37	120
59		6-[3-chloro-5-[2-(3-pyridyl)etynyl]-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-methylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	169	146

60		6-[3-chloro-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-methylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione	189	150
61		8-chloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methylpyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione	91	129
62		5-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-2,7-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dione	137	145
63		5-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,7-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dione	26	146
64		5-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-7-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dione	121	120
65		3-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-8-methoxy-1-methylquinazolin-2,4-dione	32	97

66		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dione	75	184
67		6-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4-methyl-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-5,7-dione	246	188
68		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dione	48	225
69		1-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-3,7-dimethyl-purin-2,6-dione	50	113
70		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-8-methoxy-1-methyl-quinazolin-2,4-dione	38	152

71		3-[2-(4-chloro-6-fluoro-2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dione	86	103
72		3-[2-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)-6-phenylethynyl)-1-isopropylquinazolin-2,4-dione	63	134
73		3-[2-(4-(2,6-difluoro-1,8-dimethylquinazolin-2,4-dione)-2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl]-1,8-dimethylquinazolin-2,4-dione	154	197
74		8-(2,2-difluoroethoxy)-3-[2-(4-(2-phenylethynyl)phenyl)-1-methylquinazolin-2,4-dione	60	122

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó có thể được dùng làm thuốc, ví dụ ở dạng các chế phẩm dược. Các chế phẩm dược 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, chúng 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 dược 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 được. Lactoza, 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 được có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm ổn định, các chất tạo ẩm, các chất nhũ tương, 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 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 này, 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 trị liệu 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, sáng chế mô tả 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.

Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn rộng và tất nhiên, sẽ 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 được phẩm chứa hợp chất của sáng chế:

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

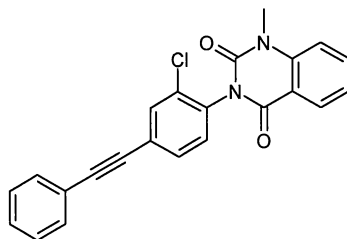
mg/viên nén	
Thành phần hoạt tính	100
Lactoza bột	95
Tinh bột ngô màu trắng	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Tinh bột Na carboxymetyl	10
Magie stearat	2
Khối lượng viên nén	250

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần thử nghiệm:

Ví dụ 1

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 2-clo-4-iodo-1-isoxyanato-benzen

2-clo-4-iodoanilin (500 mg, 1,97 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) và thêm bis(triclometyl) cacbonat (234 mg, 0,79 mmol, 0,4 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng này được bay hơi và phần cặn được tạo huyền phù trong 5 ml heptan. Huyền phù này được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Thu được 2-clo-4-iodo-1-isoxyanato-benzen mong muốn (400 mg, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phân tích thêm.

Bước 2: 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-quinazolin-2,4-dion

Metyl 2-aminobenzoat (100 mg, 0,66 mmol) được hòa tan trong dioxan (1,5 ml) và thêm 2-clo-4-iodo-1-isoxyanato-benzen (Ví dụ 1, bước 1) (203 mg, 0,73 mmol, 1,1 đương lượng) và trietylamin (250 μ l, 1,79 mmol, 2,7 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 85°C. Hỗn hợp phản ứng này được bay hơi và phần cặn được kết tinh từ heptan và etyl axetat để tạo ra hợp chất 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-quinazolin-2,4-dion mong muốn (155 mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 399,0/401,0 ($M+H^+$).

Bước 3: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

Bis-(triphenylphosphin)-paladi(II)diclorua (8 mg, 11,7 μ mol, 0,03 đương lượng) được hòa tan trong 2 ml DMF. Thêm (155 mg, 389 μ mol) 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 1, bước 2) và phenylaxetylen (79 mg, 85 μ l, 0,778 mmol, 2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm trietylamin (157 mg, 217 μ l, 1,56 mmol, 4 đương lượng), triphenylphosphin (6 mg, 23,4 μ mol, 0,06 đương lượng) và đồng (I) iodua (2 mg, 7,8 μ mol, 0,02 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh và được chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:heptan 0:100 đến 50:50. Thu được hợp chất 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion mong muốn (135 mg, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 373,1/375,1 ($M+H^+$).

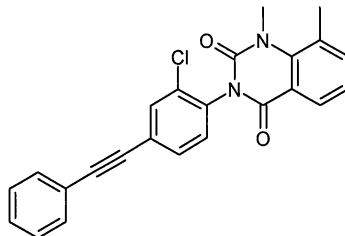
Bước 4: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

(110 mg, 295 μ mol) 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 1, bước 3) được hòa tan trong axeton (3 ml) và thêm kali cacbonat (82 mg, 0,59 mmol, 2 đương lượng) và iodometan (251 mg, 111 μ l, 1,77 mmol, 6 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bay hơi đến khô và sản phẩm thô này được tinh chế trực tiếp bằng cách chạy sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:heptan 0:100 đến 50:50. Thu được hợp chất 3-[2-clo-4-(2-

phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion mong muốn (92 mg, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 387,1/389,2$ ($M+H^+$).

Ví dụ 2

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 413,0/415,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-4-iodo-1-isoxyanato-benzen (Ví dụ 1, bước 1) và metyl 2-amino-3-metylbenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

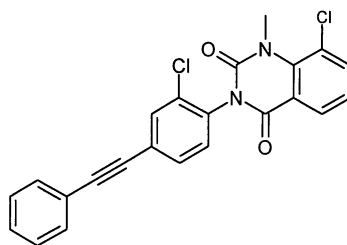
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 387,1/389,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 2, bước 1) và phenylaxetylen.

Bước 3: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 401,1/403,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 2, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 3

8-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 8-clo-3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 433,0/435,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-4-iodo-1-isoxyanato-benzen (Ví dụ 1, bước 1) và methyl 2-amino-3-clobenzoat.

Bước 2: 8-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

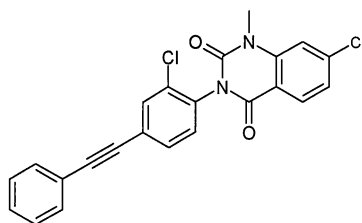
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 405,2/407,2$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 8-clo-3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 3, bước 1) và phenylaxetylen.

Bước 3: 8-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 421,1/423,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 8-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 3, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 4

7-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 228,1/230,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 2-clo-4-iodoanilin và phenylaxetylen.

Bước 2: 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng sập màu nâu sẫm, sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1).

Bước 3: 7-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

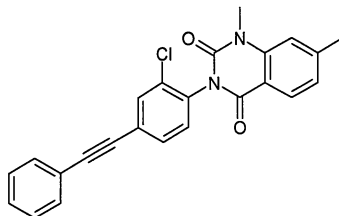
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 405,2/407,2$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen (Ví dụ 4, bước 2) và metyl 2-amino-4-clobenzoat.

Bước 3: 7-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 421,1/423,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 7-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 4, bước 3) và iodometan.

Ví dụ 5

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 387,1/389,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen (Ví dụ 4, bước 2) và metyl 2-amino-4-metylbenzoat.

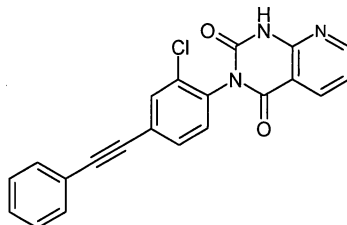
Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 401,1/403,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả

trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 5, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 6

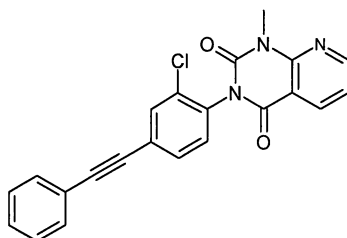
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: m/e = 374,1/376,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen (Ví dụ 4, bước 2) và metyl 2-aminonicotinatetyl.

Ví dụ 7

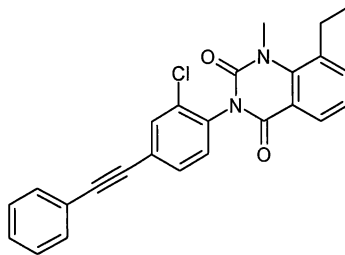
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 388,1/390,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 6) và iodometan.

Ví dụ 8

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-etyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-etyl-1H-quinazolin-2,4-dion

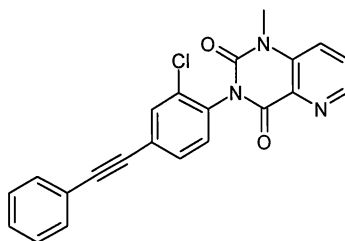
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu, MS: $m/e = 401,2/403,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen (Ví dụ 4, bước 2) và metyl 2-amino-3-etylbenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-etyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 415,1/417,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-etyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 8, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 9

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 374,3/376,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen (Ví dụ 4, bước 2) và etyl 3-aminopicolinat.

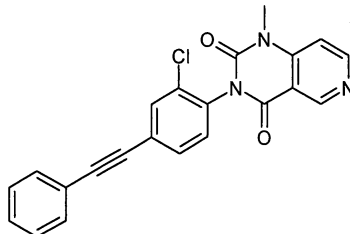
Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 388,2/390,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả

trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 9, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 10

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion



Bước 1: 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion

2-clo-4-iodoanilin (200 mg, 0,79 mmol) được hòa tan trong toluen (2,0 ml) và thêm metyl 4-aminonicotinat (120 mg, 0,79 mmol, 1,0 đương lượng) và CDI (154 mg, 0,95 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:heptan 0:100 đến 100:0. Thu được hợp chất 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion mong muốn (110 mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 400,0/402,0 (M+H⁺).

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion

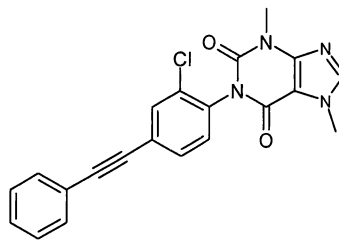
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 374,1/376,1 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 10, bước 1) và phenylaxetylen.

Bước 3: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 388,1/390,2 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 10, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 11

1-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion



Bước 1: Ethyl 5-[(2-clo-4-iodo-phenyl)carbamoylamino]-3-metyl-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 449,1/451,1$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-iodoanilin và ethyl 4-amino-1-metyl-1H-imidazol-5-carboxylat.

Bước 2: 1-(2-clo-4-iodo-phenyl)-7-metyl-3H-purin-2,6-dion

Ethyl 5-[(2-clo-4-iodo-phenyl)carbamoylamino]-3-metyl-imidazol-4-carboxylat (Ví dụ 11, bước 1) (330 mg, 0,74 mmol) được hòa tan trong THF (5,0 ml) và thêm KOtBu (124 mg, 1,1 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Thu được hợp chất 1-(2-clo-4-iodo-phenyl)-7-metyl-3H-purin-2,6-dion mong muốn (220 mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 403,0/405,0$ ($M+H^+$).

Bước 3: 1-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-metyl-3H-purin-2,6-dion

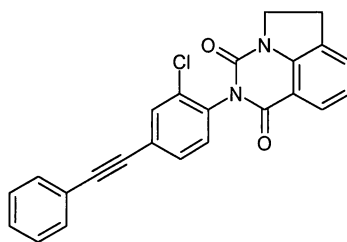
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 377,1/379,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 1-(2-clo-4-iodo-phenyl)-7-metyl-3H-purin-2,6-dion (Ví dụ 11, bước 2) và phenylaxetylen.

Bước 4: 1-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 391,1/393,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 1-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-metyl-3H-purin-2,6-dion (Ví dụ 11, bước 3) và iodometan.

Ví dụ 12

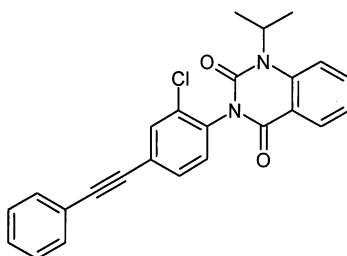
2-(2-clo-4-(phenyletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 399,1/401,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen (Ví dụ 4, bước 2) và methyl indolin-7-carboxylat.

Ví dụ 13

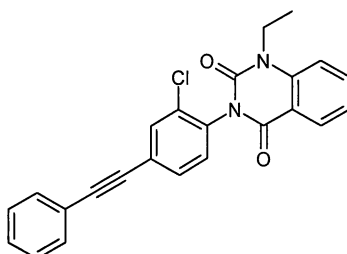
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 415,2/417,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 1, bước 3) và 2-iodopropan.

Ví dụ 14

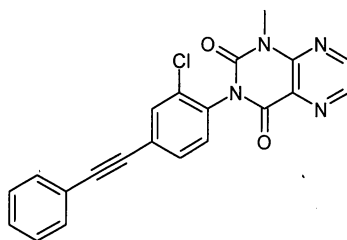
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-quinazolin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 401,2/403,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 1, bước 3) và iodoetan.

Ví dụ 15

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pteridin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pteridin-2,4-dion

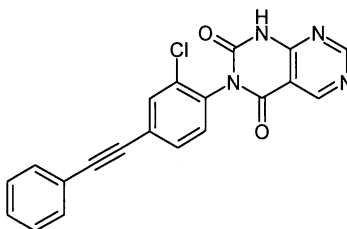
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 375,2/377,2$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 3-aminopyrazin-2-carboxylat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pteridin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 389,1/391,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pteridin-2,4-dion (Ví dụ 15, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 16

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion

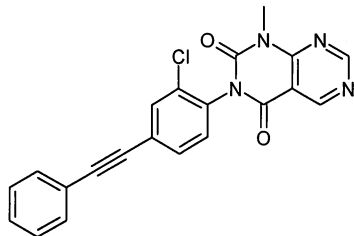


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 375,2/377,1$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ

10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 4-aminopyrimidin-5-carboxylat.

Ví dụ 17

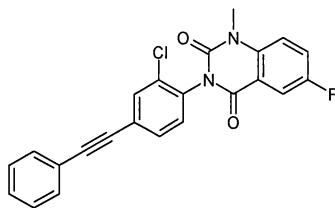
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 389,2/391,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 16) và iodometan.

Ví dụ 18

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-flo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-flo-1H-quinazolin-2,4-dion

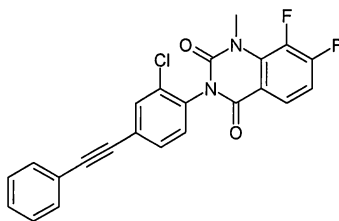
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: m/e = 391,1/393,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-1-isoxyanato-4-(2-phenyletynyl)benzen (Ví dụ 4, bước 2) và metyl 2-amino-5-flobenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-flo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 405,1/407,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-flo-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 18, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 19

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7,8-diflo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7,8-diflo-1H-quinazolin-2,4-dion

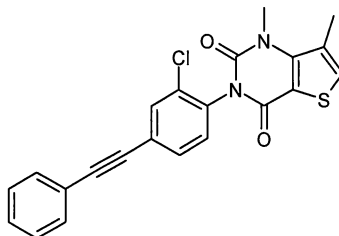
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 407,2/409,2$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 2-amino-3,4-diflobenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7,8-diflo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 423,2/425,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7,8-diflo-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 19, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 20

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion



Bước 1: 3-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 391,1/393,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 3-amino-4-metylthiophen-2-carboxylat.

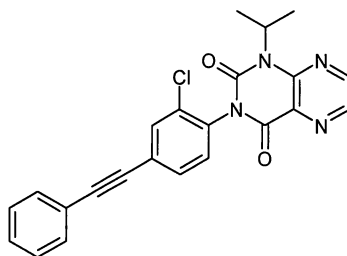
Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

20350

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 407,2/409,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 20, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 21

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion



Bước 1: 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-pteridin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 401,1/403,1$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-iodoanilin và methyl 3-aminopyrazin-2-carboxylat.

Bước 2: 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion

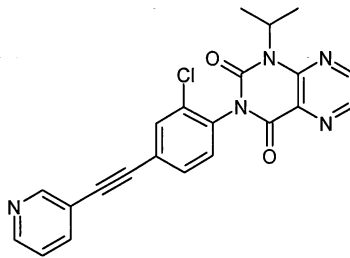
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 443,2/445,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1H-pteridin-2,4-dion (Ví dụ 21, bước 1) và 2-iodopropan.

Bước 3: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu tím, MS: $m/e = 417,3/419,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion (Ví dụ 21, bước 2) và phenylaxetylen.

Ví dụ 22

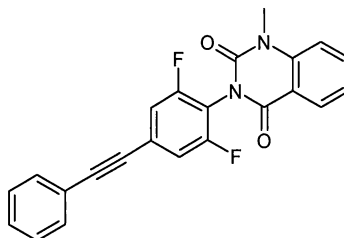
3-[2-clo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 418,3/420,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-(2-clo-4-iodo-phenyl)-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion (Ví dụ 21, bước 2) và 3-etylnylpyridin.

Ví dụ 23

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 401,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-iodoanilin và metyl 2-aminobenzoat.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 375,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 23, bước 1) và phenylaxetylen.

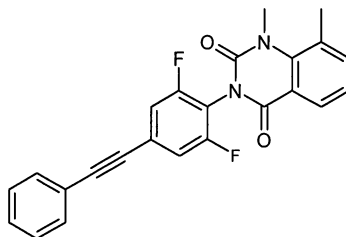
Bước 3: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 389,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 23, bước 2) và iodometan.

20350

Ví dụ 24

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 415,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-iodoanilin và metyl 2-amino-3-metylbenzoat.

Bước 2: 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

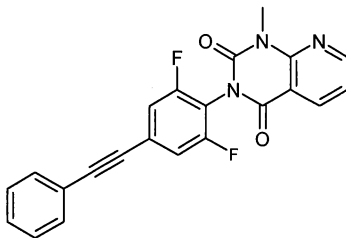
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 389,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 24, bước 1) và phenylaxetylen.

Bước 3: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 403,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 24, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 25

3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion



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

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 230,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 2,6-diflo-4-iodoanilin và phenylaxetylen.

Bước 2: 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion

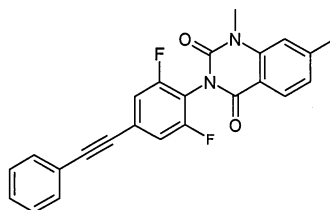
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 376,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin và metyl 2-aminonicotinat.

Bước 3: 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 390,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 25, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 26

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



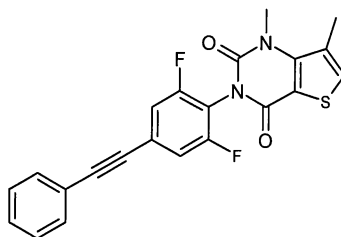
Bước 1: 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 389,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 2-amino-4-metylbenzoat.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 403,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 26, bước 1) và iodometan.

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion



Bước 1: 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

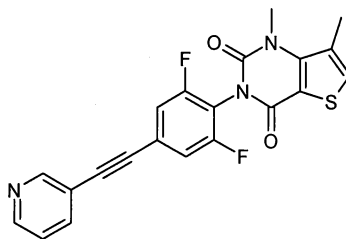
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 395,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 3-amino-4-metylthiophen-2-carboxylat.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 409,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 27, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 28

3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion



Bước 1: 2,6-diflo-4-pyridin-3-yletynyl-phenylamin

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

Bước 2: 3-(2,6-diflo-4-pyridin-3-yletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

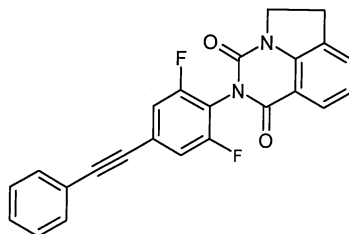
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 396,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-pyridin-3-yletynyl-phenylamin (Ví dụ 28, bước 1) và methyl 3-amino-4-methylthiophen-2-carboxylat.

Bước 3: 3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etylnyl]phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 410,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2,6-diflo-4-pyridin-3-yletynyl-phenyl)-7-metyl-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 28, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 29

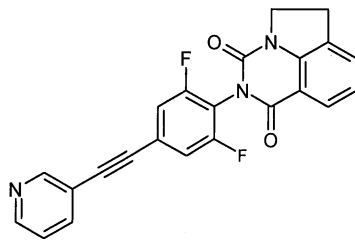
2-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 401,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và methyl indolin-7-carboxylat.

Ví dụ 30

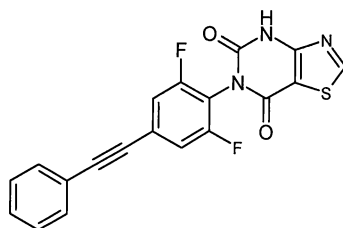
2-(2,6-diflo-4-(pyridin-3-yletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 402,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-pyridin-3-yletynyl-phenylamin (Ví dụ 28, bước 1) và metyl indolin-7-carboxylat.

Ví dụ 31

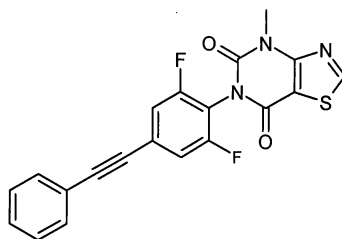
6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 380,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 4-aminothiazol-5-carboxylat.

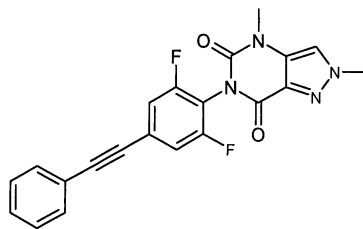
Ví dụ 32

6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 396,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-[2,6-diflo-4-(2 phenyletynyl)-phenyl]-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 31) và iodometan.

6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: Metyl 4-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-1-metyl-pyrazol-3-carboxylat

2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) (200 mg, 0,87 mmol) được hòa tan trong toluen (6,0 ml) và thêm bis(triclometyl) cacbonat (104 mg, 0,35 mmol, 0,4 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và thêm Et₃N (440 mg, 0.61 ml, 4,36 mmol, 5 đương lượng) và metyl 4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (135 mg, 0,87 mmol, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của etyl axetat:heptan 5:95 đến 100:0. Thu được hợp chất metyl 4-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-1-metyl-pyrazol-3-carboxylat mong muốn (223 mg, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 409,4 (M+H⁺).

Bước 2: 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-metyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 377,3 (M-H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 11, bước 2 từ metyl 4-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-1-metyl-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ 33, bước 1).

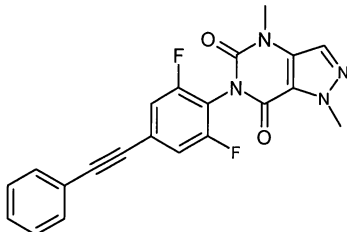
Bước 3: 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 393,2 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ

1, bước 4 từ 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-metyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 33, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 34

6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

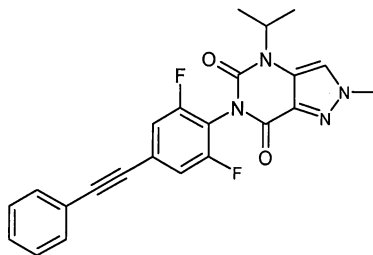
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 379,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 33, bước 1 và bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat.

Bước 2: 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 393,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 34, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 35

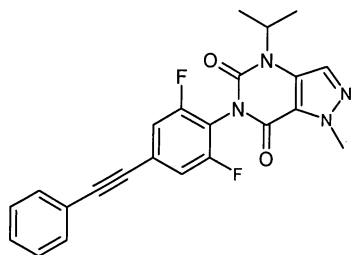
6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 421,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-metyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 33, bước 2) và 2-iodopropan.

Ví dụ 36

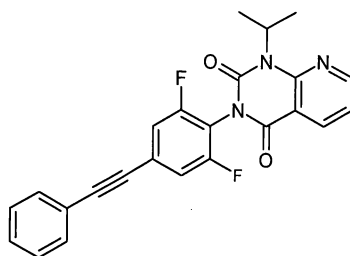
6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-1-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 421,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 34, bước 1) và 2-iodopropan.

Ví dụ 37

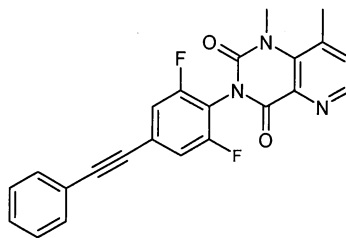
3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 418,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 25, bước 2) và 2-iodopropan.

Ví dụ 38

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

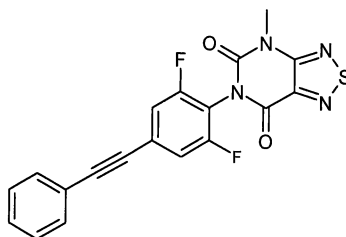
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 388,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và axit 3-amino-4-metylpicolinic.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 404,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 38, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 39

6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4H-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion

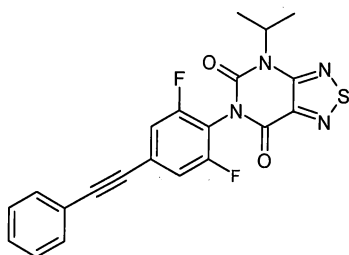
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 381,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và axit 4-amino-1,2,5-thiadiazol-3-carboxylic.

Bước 2: 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 397,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-H-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 39, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 40

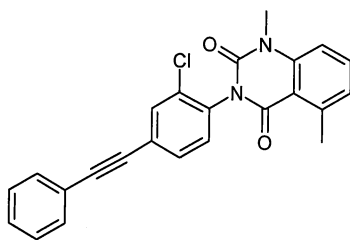
6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 425,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-H-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 39, bước 1) và 2-iodopropan.

Ví dụ 41

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

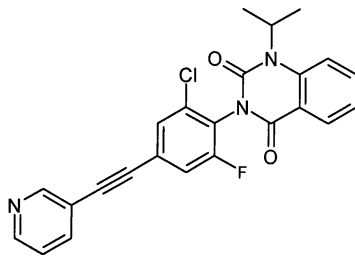
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 387,1/389,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 2-amino-6-metylbenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 401,2/403,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 41, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 42

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu cam, MS: $m/e = 247,1/249,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 2,6-diflo-4-iodoanilin và 3-etynylpyridin.

Bước 2: Metyl 2-(isopropylamino)benzoat

Metyl 2-aminobenzoat (2 g, 13,2 mmol) được hòa tan trong diclometan (6,0 ml) và thêm axit trifloaxetic (2,0 ml, 26,5 mmol, 2,0 đương lượng), axeton (2,91 ml, 39,7 mmol, 3 đương lượng) và tetrametylamoni triaxetoxiborohydrua (5,22 g, 19,8 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:heptan 0:100 đến 20:80. Thu được hợp chất metyl 2-(isopropylamino)benzoat mong muốn (2,43 g, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 194,2$ ($M+H^+$).

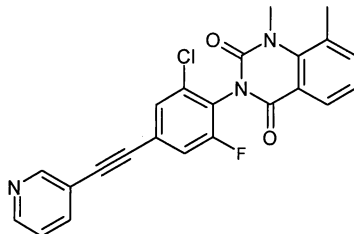
Bước 3: 3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 434,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ

10, bước 1 từ 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 42, bước 1) và metyl 2-(isopropylamino)benzoat (Ví dụ 42, bước 2).

Ví dụ 43

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

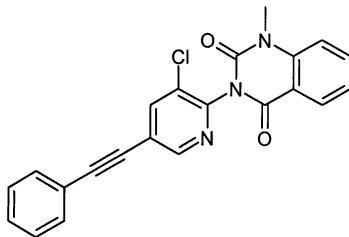
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 406,2/408,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 42, bước 1) và metyl 2-amino-3-metylbenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 420,2/422,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 43, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 44

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-clo-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 229,1/231,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 5-bromo-3-clopyridin-2-amin và phenylaxetylen.

Bước 2: 3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

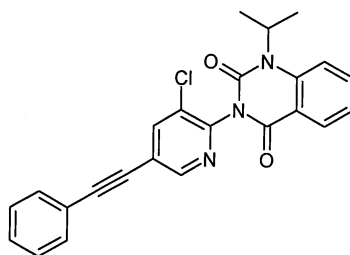
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 374,2/376,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 3-clo-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin (Ví dụ 44, bước 1) và methyl 2-aminobenzoat.

Bước 3: 3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 388,2/390,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 44, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 45

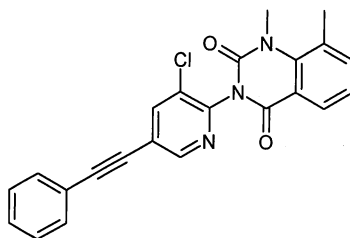
3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 416,3/418,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 3-clo-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin (Ví dụ 44, bước 1) và 2-(isopropylamino)benzoat (Ví dụ 42, bước 2).

Ví dụ 46

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

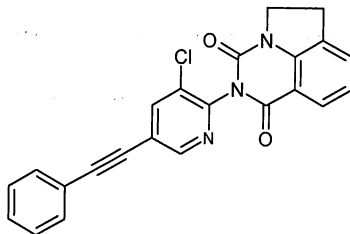
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 388,3/390,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 3-clo-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin (Ví dụ 44, bước 1) và methyl 2-amino-3-methylbenzoat.

Bước 3: 3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 402,2/404,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 46, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 47

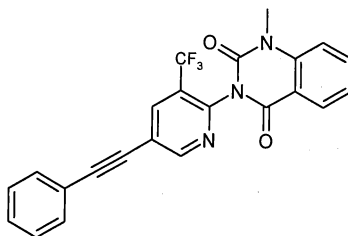
2-(3-clo-5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 400,1/402,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 3-clo-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin (Ví dụ 44, bước 1) và methyl indolin-7-carboxylat.

Ví dụ 48

1-Metyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[5-Bromo-3-(triflometyl)-2-pyridyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 386,1/388,1$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 5-bromo-3-(triflometyl)pyridin-2-amin và metyl 2-aminobenzoat.

Bước 2: 3-[5-(2-Phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

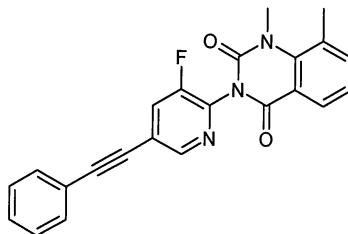
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 408,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-[5-bromo-3-(triflometyl)-2-pyridyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 48, bước 1) và phenylaxetylen.

Bước 2: 1-Metyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 422,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[5-(2-phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 48, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 49

3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-Flo-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu, MS: $m/e = 213,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 5-bromo-3-flopyridin-2-amin và phenylaxetylen.

Bước 2: 3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion

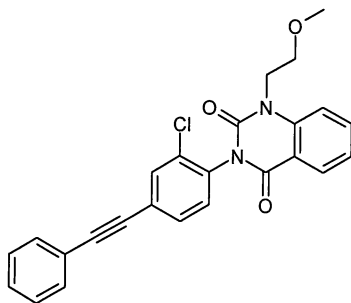
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 372,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 3-flo-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin (Ví dụ 49, bước 1) và metyl 2-amino-3-metylbenzoat.

Bước 3: 3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 386,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[3-flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-8-metyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 49, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 50

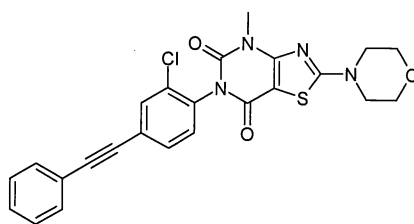
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-(2-metoxetyl)quinazolin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 431,2/433,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 1, bước 3) và 1-bromo-2-metoxetan.

Ví dụ 51

6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-2-morpholino-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: Metyl 4-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-2-morpholino-thiazol-5-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 497,3/499,3$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 4-amino-2-morpholinothiazol-5-carboxylat.

Bước 2: 6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-morpholino-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion

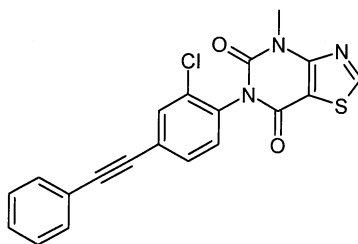
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 463,3/465,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 11, bước 2 từ metyl 4-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-2-morpholino-thiazol-5-carboxylat (Ví dụ 51, bước 1).

Bước 3: 6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-2-morpholino-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 479,2/481,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-morpholino-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 51, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 52

6-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-4-metyl-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: 6-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 378,2/380,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(phenyletynyl)-anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 4-aminothiazol-5-carboxylat.

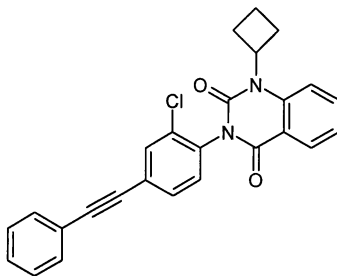
Bước 2: 6-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-4-metyl-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 394,1/396,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 6-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 52, bước 1) và iodometan.

20350

Ví dụ 53

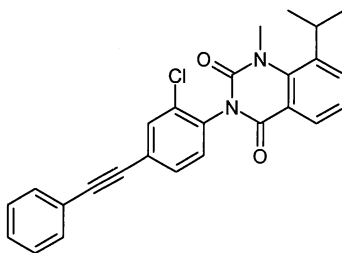
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-xyclobutyl-quinazolin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 427,2/429,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và methyl 2-(xyclobutylamino)benzoat.

Ví dụ 54

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-isopropyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-isopropyl-1H-quinazolin-2,4-dion

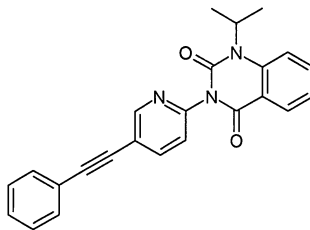
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 415,2/417,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và methyl 2-amino-3-isopropylbenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-isopropyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 429,2/431,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-isopropyl-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 54, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 55

1-Isopropyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-(5-Bromo-2-pyridyl)-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion

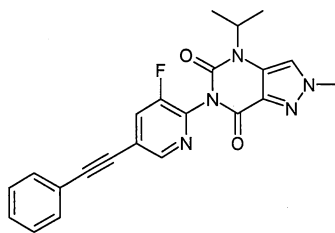
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 360,1/362,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 5-bromopyridin-2-amin và metyl 2-(isopropylamino)benzoat (Ví dụ 42, bước 2).

Bước 2: 1-Isopropyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 382,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-(5-bromo-2-pyridyl)-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 55, bước 1) và phenylaxetylen.

Ví dụ 56

6-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: Metyl 4-(isopropylamino)-1-metyl-pyrazol-3-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu xanh da trời nhạt, MS: $m/e = 198,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 42, bước 2 từ metyl 4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat.

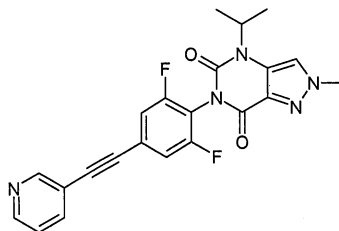
Bước 2: 6-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

20350

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 404,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 3-flu-5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin (Ví dụ 49, bước 1) và methyl 4-(isopropylamino)-1-methyl-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ 56, bước 1).

Ví dụ 57

6-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin

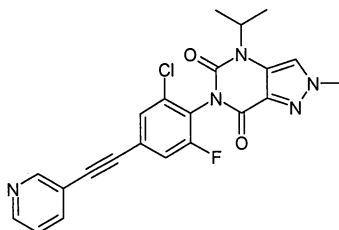
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 231,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 2,6-diflo-4-iodoanilin và 3-etynylpyridin.

Bước 2: 6-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 422,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 57, bước 1) và methyl 4-(isopropylamino)-1-methyl-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ 56, bước 1).

Ví dụ 58

6-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

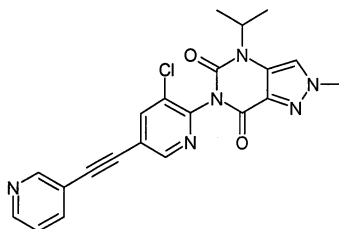


20350

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 438,3/440,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 42, bước 1) và 4-(isopropylamino)-1-metyl-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ 56, bước 1).

Ví dụ 59

6-[3-clo-5-[2-(3-pyridyl)etynyl]-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Bước 1: 6-(5-bromo-3-clo-2-pyridyl)-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

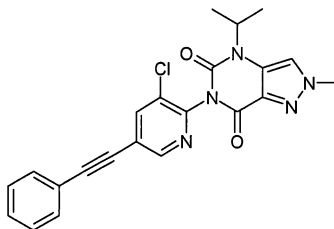
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 398,1/400,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 5-bromo-3-clopyridin-2-amin và 4-(isopropylamino)-1-metyl-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ 56, bước 1).

Bước 2: 6-[3-clo-5-[2-(3-pyridyl)etynyl]-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 421,2/423,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 6-(5-bromo-3-clo-2-pyridyl)-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion (Ví dụ 59, bước 1) và 3-etynylpyridin.

Ví dụ 60

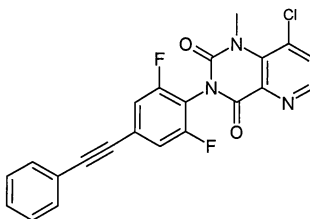
6-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 420,3/422,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 6-(5-bromo-3-chloro-2-pyridyl)-4-isopropyl-2-methyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dione (Ví dụ 59, bước 1) và phenylaxetylen.

Ví dụ 61

8-chloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione



Bước 1: 8-chloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione

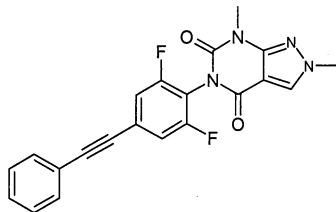
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 410,3/412,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-difluoro-4-phenylethynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và axit 3-amino-4-clopicolinic.

Bước 2: 8-chloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 424,2/426,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 8-chloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dione (Ví dụ 61, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 62

5-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-2,7-dimethyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dione



Bước 1: Metyl 3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 411,3$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat.

Bước 2: 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-metyl-7H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion

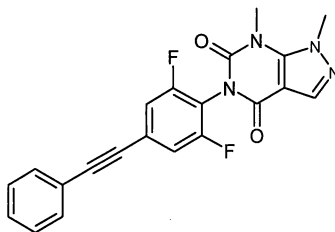
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 379,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 11, bước 2 từ metyl 3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (Ví dụ 62, bước 1).

Bước 3: 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,7-dimetyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 393,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-metyl-7H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion (Ví dụ 62, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 63

5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion



Bước 1: Metyl 5-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 411,3$ ($M-H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat.

Bước 2: 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-7H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion

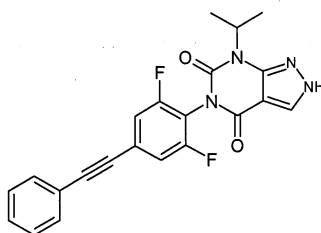
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 379,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 11, bước 2 từ metyl 5-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (Ví dụ 63, bước 1).

Bước 3: 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 393,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-7H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion (Ví dụ 63, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 64

5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion



Bước 1: Metyl 3-(isopropylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat

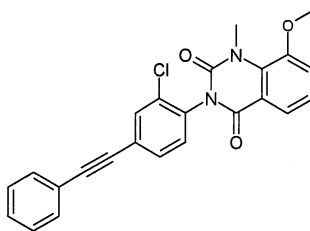
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu xanh da trời nhạt, MS: $m/e = 184,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 42, bước 2 từ metyl 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat.

Bước 2: 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 407,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 3-(isopropylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat (Ví dụ 64, bước 1).

Ví dụ 65

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1H-quinazolin-2,4-dion

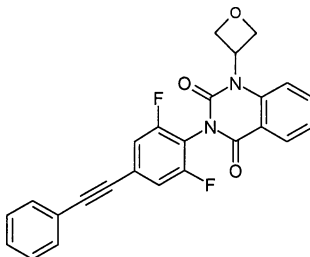
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 403,2/405,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và metyl 2-amino-3-metoxibenzoat.

Bước 2: 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 417,2/419,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 65, bước 1) và iodometan.

Ví dụ 66

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dion



Bước 1: Metyl 2-(oxetan-3-ylamino)benzoat

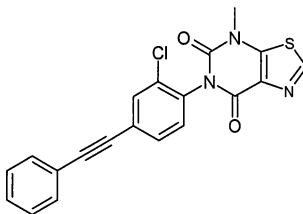
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 208,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 42, bước 2 từ metyl 2-aminobenzoat và oxetan-3-on.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 431,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 2-(oxetan-3-ylamino)benzoat (Ví dụ 65, bước 1).

Ví dụ 67

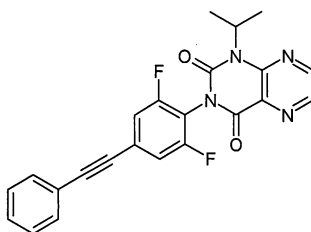
6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-5,7-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 394,1/396,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (Ví dụ 4, bước 1) và etyl 5-(metylamino)thiazol-4-carboxylat.

Ví dụ 68

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion



Bước 1: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pteridin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 377,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ

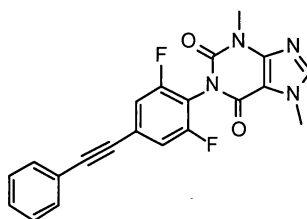
10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 3-aminopyrazin-2-carboxylat.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 419,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pteridin-2,4-dion (Ví dụ 68, bước 1) và 2-iodopropan.

Ví dụ 69

1-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion



Bước 1: Etyl 5-[(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)carbamoylamino]-3-metyl-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 425,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và etyl 4-amino-1-metyl-1H-imidazol-5-carboxylat.

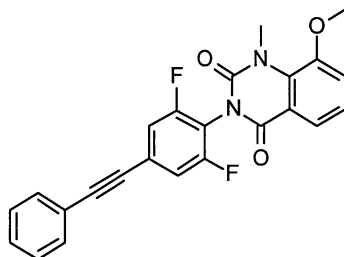
Bước 2: 1-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-metyl-3H-purin-2,6-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 379,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 11, bước 2 từ etyl 5-[(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)carbamoylamino]-3-metyl-imidazol-4-carboxylat (Ví dụ 69, bước 1) và bằng cách sử dụng natri hydrua thay cho KOTBu.

Bước 3: 1-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 393,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 1-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-metyl-3H-purin-2,6-dion (Ví dụ 69, bước 2) và iodometan.

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



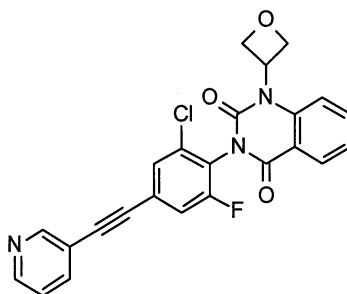
Bước 1: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 403,2$ ($M-H$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 2-amino-3-metoxibenzoat.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

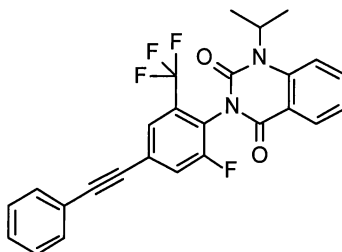
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 419,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 70, bước 1) và iodometan.

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 448,2/450,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 42, bước 1) và metyl 2-(oxetan-3-ylamino)benzoat (Ví dụ 65, bước 1).

3-[2-Flo-4-(2-phenyletynyl)-6-(triflometyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion



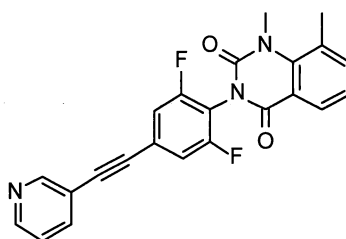
Bước 1: 3-[4-Bromo-2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 445,2/447,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 4-bromo-2-flo-6-(triflometyl)anilin và metyl 2-(isopropylamino)benzoat (Ví dụ 42, bước 2).

Bước 2: 3-[2-Flo-4-(2-phenyletynyl)-6-(triflometyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion

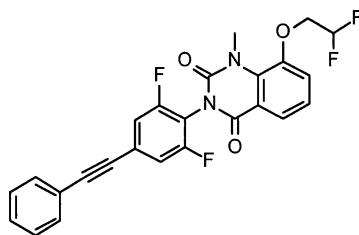
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 468,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 3-[4-bromo-2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 72, bước 1) và phenylaxetylen.

3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 404,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-pyridin-3-yletynyl-phenylamin (Ví dụ 28, bước 1) và metyl 3-metyl-2-(metylamin)benzoat.

8-(2,2-difloetoxy)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion



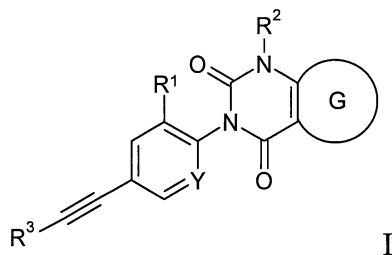
Bước 1: 8-(2,2-difloetoxy)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 455,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 25, bước 1) và metyl 2-amino-3-(2,2-difloetoxy)benzoat.

Bước 2: 8-(2,2-difloetoxy)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 469,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 8-(2,2-difloetoxy)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-quinazolin-2,4-dion (Ví dụ 74, bước 1) và iodometan.

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

Y là N hoặc C-R^{1'};

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy được thế bằng halogen hoặc NRR';

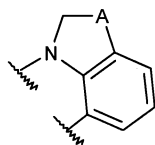
R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc C₁₋₇alkyl, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-C₁₋₇alkyl khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen;

R^{1'} là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen;

R² là hydro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxyalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm

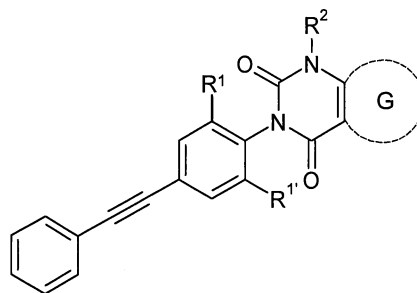


trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-;

R³ là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó nguyên tử N thuộc nhóm pyridinyl có thể ở các vị trí khác nhau;

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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:



IA

trong đó:

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy được thể bằng halogen hoặc NRR';

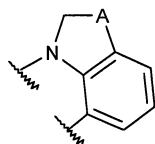
R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc C₁₋₇alkyl, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-C₁₋₇alkyl khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thể bằng halogen;

R^{1'} là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thể bằng halogen;

R² là hydro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxyalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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.

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

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

8-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

7-clo-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-etyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion;

1-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion;

2-(2-clo-4-(phenyletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pteridin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-flo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7,8-diflo-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;

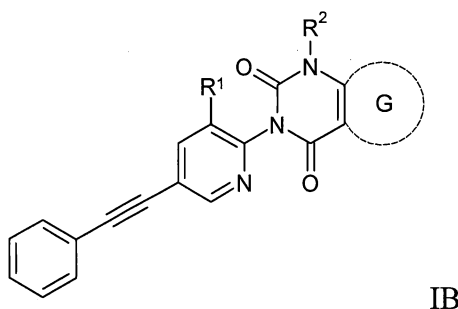
3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion;

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

- 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;
- 3-(2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;
- 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;
- 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;
- 2-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,4-dimetyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-1-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion;
- 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,8-dimetyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 6-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-isopropyl-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;
- 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-(2-metoxetyl)quinazolin-2,4-dion;
- 6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-2-morpholino-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 6-(2-clo-4-phenyletynyl-phenyl)-4-metyl-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion;
- 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-xyclobutyl-quinazolin-2,4-dion;

- 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-isopropyl-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;
 8-clo-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;
 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,7-dimetyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion;
 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,7-dimetyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion;
 5-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dion;
 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dion;
 6-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-4-metyl-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-5,7-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion;
 1-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,7-dimetyl-purin-2,6-dion;
 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-metoxi-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;
 3-[2-Flo-4-(2-phenyletynyl)-6-(triflometyl)phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;
 hoặc
 8-(2,2-difloetoxi)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion.

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



trong đó:

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác

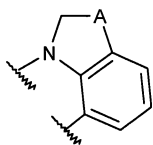
nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy được thể bằng halogen hoặc NRR';

R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc C₁₋₇alkyl, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-C₁₋₇alkyl khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thể bằng halogen;

R² là hydro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxyalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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 theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1-metyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

2-(3-clo-5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;

1-Metyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion;

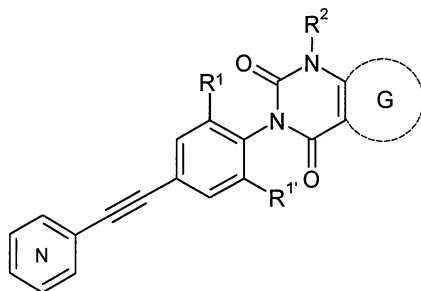
3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

1-Isopropyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]quinazolin-2,4-dion;

6-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion; hoặc

6-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion.

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



IC

trong đó:

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy được thể bằng halogen hoặc NRR';

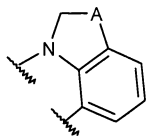
R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc C₁₋₇alkyl, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-C₁₋₇alkyl khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thể bằng halogen;

R^{1'} là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thể bằng halogen;

R² là hydro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxyalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm:



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, 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 theo điểm 6, trong đó hợp chất có công thức IC này là:

3-[2-clo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-isopropyl-pteridin-2,4-dion;

3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,7-dimetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion;

2-(2,6-diflo-4-(pyridin-3-yletynyl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1,3(2H)-dion;

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-isopropyl-quinazolin-2,4-dion;

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion;

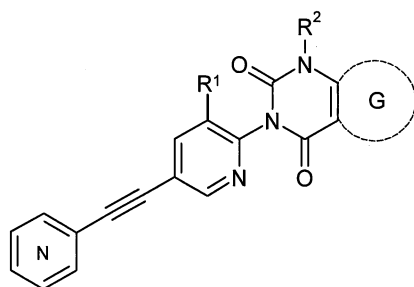
6-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;

6-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion;

3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-(oxetan-3-yl)quinazolin-2,4-dion; hoặc

3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,8-dimetyl-quinazolin-2,4-dion.

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



ID

trong đó:

G là vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl có các vị trí N khác nhau, imidazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc thiadiazolyl, được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, được chọn từ nhóm

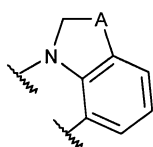
bao gồm halogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy được thế bằng halogen hoặc NRR';

R và R' độc lập với nhau là hydro hoặc C₁₋₇alkyl, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng no có năm hoặc sáu cạnh mà có thể chứa nhóm oxy, NH, hoặc N-C₁₋₇alkyl khác;

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen;

R² là hydro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxyalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R² cùng với nguyên tử cacbon gần nhất trong nhóm G có thể tạo thành nhóm:



trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, hoặc -C(CH₃)₂-,

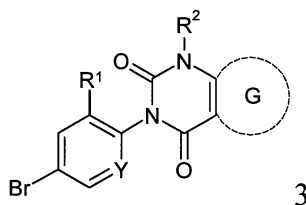
hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

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

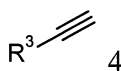
6-[3-clo-5-[2-(3-pyridyl)etynyl]-2-pyridyl]-4-isopropyl-2-metyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5,7-dion.

10. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, quy trình này bao gồm các bước:

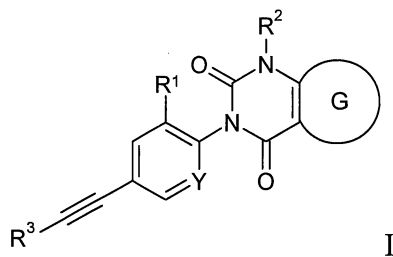
cho hợp chất có công thức 3:



phản ứng với hợp chất có công thức:



để tạo ra hợp chất có công thức I:



trong đó các phần tử thể như được mô tả trong điểm 1, hoặc nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng.

11. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và tá dược được dụng.

FIG. 1

