



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

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

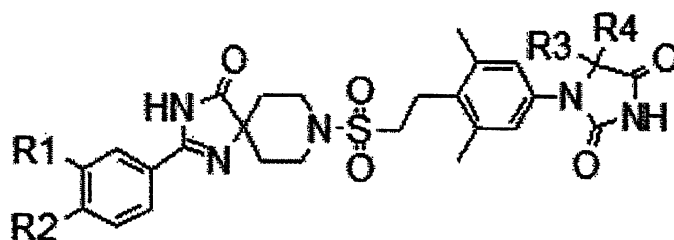
(11) 
1-0020779

(51)⁷ **C07D 471/10, A61K 31/438, A61P 3/14, (13) B**
5/18, 43/00, C07D 519/00

(21) 1-2015-02520 (22) 10.12.2013
(86) PCT/JP2013/083022 10.12.2013 (87) WO2014/092061 19.06.2014
(30) 2012-269178 10.12.2012 JP
(45) 25.04.2019 373 (43) 25.01.2016 334
(73) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543, Japan
(72) NISHIMURA, Yoshikazu (JP), ESAKI, Toru (JP), TAMURA, Tatsuya (JP)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT HYDANTOIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (1) dưới đây và các muối được dụng của chúng:



trong đó R₁, R₂, R₃, và R₄ là như được xác định như trong bản mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hydantoin và dược phẩm chứa hợp chất hydantoin có tính ổn định chuyển hóa cao và có tác dụng mạnh giống PTH (Parathyroid hormone - PTH) làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hormon tuyến cận giáp (Parathyroid hormone - PTH) liên kết với thụ thể PTH1 (PTH1 receptor - PTH1R), một thụ thể kết cặp protein G (G protein-coupled receptor - GPCR) để hoạt hóa protein G, và sau đó, làm hoạt hóa ít nhất một thác tạo tín hiệu như thác AMP vòng (cyclic AMP - cAMP)/protein kinaza A. PTH được biết là một hormon tác động đến các tế bào đích trong thận và xương để điều hòa sự cân bằng nội mô của canxi (Ca) và phospho (Pi) (Tài liệu phi sáng chế 1). Mức nồng độ Ca trong huyết thanh được giữ ổn định bằng PTH, chủ yếu thông qua tác động trực tiếp hoặc gián tiếp của nó đến đường dạ dày-ruột, xương và thận. PTH cũng thúc đẩy quá trình tái hấp thu Ca từ các tiểu quản thận và nhờ đó, ức chế việc tiết Ca ra bên ngoài của cơ thể. Nó cũng làm tăng quá trình tổng hợp enzym chuyển hóa vitamin D thành vitamin D có hoạt tính trong thận, và nhờ đó, góp phần hỗ trợ sự hấp thu Ca qua trung gian vitamin D có hoạt tính từ đường dạ dày-ruột. Ngoài ra, PTH gián tiếp thúc đẩy quá trình biệt hóa của các tế bào hủy xương thông qua các tế bào hủy xương và thúc đẩy sự giải phóng Ca khỏi xương. Các tác động này của PTH diễn ra chủ yếu thông qua sự gia tăng lượng adenosin 3',5'-monophosphat vòng (cyclic adenosine 3',5'-monophosphate - cAMP) và/hoặc sự hoạt hóa phospholipaza C (phospholipase C - PLC) xảy ra khi PTH liên kết với PTH1R.

Ở người, các dạng PTH [PTH (1-34) và PTH (1-84)] có tác dụng tạo xương mạnh,

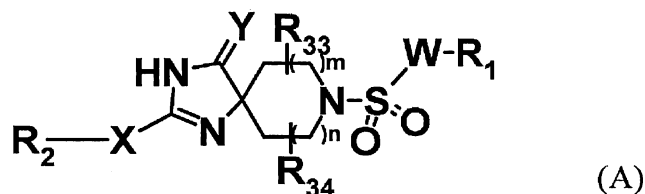
và làm tăng đáng kể mật độ chất khoáng của xương (hay gọi là mật độ xương) (bone mineral density - BMD) và độ chắc khỏe của xương. Hiện nay, hầu hết các thuốc điều trị bệnh loãng xương đang có dùng cho người là các chất ức chế sự tái hấp thu của xương, và chỉ có một loại thuốc duy nhất dùng điều trị bệnh loãng xương có tác dụng làm tăng BMD là chế phẩm chứa PTH. Chế phẩm chứa PTH (dưới đây, gọi tắt là chế phẩm PTH) được coi là một trong những liệu pháp điều trị hiệu quả nhất đối với bệnh loãng xương (Tài liệu phi sáng chế 2); tuy nhiên, do PTH là một peptit nên nó phải được dùng bằng phương pháp xâm nhập. Do đó, cần sản xuất ra được phẩm có tác dụng giống PTH và có thể được dùng theo cách không xâm nhập.

Bệnh giảm năng tuyến giáp là một bệnh chuyển hóa được biểu hiện bằng triệu chứng giảm nồng độ canxi trong máu và tăng nồng độ phospho trong máu do lượng PTH được tuyến cận giáp tiết ra không đủ, và rất nhiều triệu chứng kèm theo. Các chế phẩm có chứa vitamin D ở dạng có hoạt tính và các chế phẩm chứa Ca thường được dùng để điều trị bệnh giảm năng tuyến giáp; tuy nhiên, do cơ chế điều hòa qua PTNH không hoạt động nên không thu được tác dụng điều trị ở mức mong muốn. Ngoài ra, do các chế phẩm chứa vitamin D ở dạng có hoạt tính làm tăng việc tiết Ca qua đường nước tiểu nên việc điều trị lâu dài sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh thận. Để giải quyết vấn đề này, giới chuyên gia đang nghiên cứu liệu pháp thay thế sử dụng chế phẩm PTH để điều trị các bệnh nêu trên; và họ đang nỗ lực để thực hiện dùng vài lần chế phẩm này trong một ngày theo cách không xâm nhập hoặc dùng liên tục sử dụng thiết bị bơm để thu được đủ hiệu lực (Tài liệu phi sáng chế 3). Do đó, để điều trị bệnh giảm năng tuyến giáp, cần tạo ra được phẩm có tác dụng giống PTH và có thể được dùng theo cách không xâm nhập.

Tương tự, cũng cần được phẩm có tác dụng giống PTH có thể được dùng bằng cách không xâm nhập dùng để điều trị các bệnh như gãy xương, bệnh xương bất hoạt, chứng loạn sản tủy, giảm nguyên bào sụn, chứng nhuyễn xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm

khớp, bệnh giảm lượng tiểu cầu, tăng phosphat huyết, và khối u vôi hóa.

Trong các điều kiện nêu trên, các tác giả sáng chế đã nộp đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế dựa trên một phát hiện rằng hợp chất có công thức (A):



[W, X, Y, m, n, R₁, R₂, R₃₃, và R₃₄ trong công thức nêu trên có thể được dẫn chiếu từ Tài liệu sáng chế 1] và các muối được dụng của chúng hữu ích làm hợp chất có tác dụng giống PTH, hoặc tốt hơn là làm chất chủ vận PTH1R, và hữu dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm xương khớp, gãy xương, chứng nhuyễn xương, bệnh viêm khớp, bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh giảm năng tuyến giáp, tăng phosphat huyết, hoặc khối u vôi hóa, hoặc để di chuyển tế bào mầm (Tài liệu sáng chế 1).

Để tạo ra các dược phẩm có giá trị lâm sàng cao và có thể được dùng theo cách không xâm nhập, ngoài tác dụng trực tiếp của chúng đến đích, cần đánh giá các thông số động học in vivo như độ hấp thu, sự phân bố, mức độ chuyển hóa, và mức độ tiết dược chất. Cụ thể, để có thể dùng ngoài đường tiêu hóa, dược chất có tác dụng giống PTH cần có độ ổn định chuyển hóa cao trong các vi thể gan người và có khả năng cao trong việc tạo ra cAMP qua trung gian PTH1 ở người.

Để cung cấp dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng cho người, thường dùng phương pháp khẳng định tác dụng của việc dùng qua đường miệng bằng thử nghiệm in vivo sử dụng mô hình động vật. Ví dụ, chuột nhắt bị cắt bỏ tuyến cận giáp (thyroparathyroidectomized - TPTX) được biết là mô hình động vật cho bệnh giảm năng tuyến giáp. Để tìm ra chất điều trị có tác dụng mạnh giống PTH và độ ổn định chuyển hóa cao, và đồng thời, có tác dụng điều trị bệnh giảm năng tuyến giáp khi được dùng qua đường miệng, hiệu quả nhất là sử dụng phương pháp phát hiện hợp chất tác động trên PTH1R ở

chuột nhất và ổn định với enzym chuyển hóa ở chuột nhất, và sau đó, đánh giá tác động của hợp chất này khi được dùng qua đường miệng trên mô hình chuột nhất TPTX.

Trong liệu pháp điều trị bệnh giảm năng tuyến giáp hiện nay, khoảng điều trị mong muốn của nồng độ Ca trong huyết thanh được đặt thấp hơn một chút so với giới hạn dưới của khoảng thông thường ở 7,6 đến 8,8 mg/dL (Tài liệu phi sáng chế 4). Do khoảng nồng độ Ca trong huyết thanh bình thường ở chuột nhất tương tự với giá trị 10 mg/dL ở người hoặc khoảng vậy nên khẳng định tác dụng điều trị, điều quan trọng là phải thu được nồng độ Ca trong huyết thanh trên mô hình chuột bị bệnh nằm trong khoảng mong muốn ở người (7,6-8,8 mg/dL) đến giá trị giới hạn dưới đối với chứng tăng canxi huyết ở người (xấp xỉ 11,2 mg/dL).

[Các tài liệu mô tả tình trạng kỹ thuật]

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1] WO 2010/126030

[Tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1] Kronenberg, H.M., et al., In Handbook of Experimental Pharmacology, Mundy, G.R., and Martin, T.J., (eds), pp,185-201, Springer-Verlag, Heidelberg (1993)

[Tài liệu phi sáng chế 2] Tashjian and Gagel, J. Bone Miner. Res. 21:354-365 (2006)

[Tài liệu phi sáng chế 3] Rejnmark et al., Osteoporosis Int. Published Online: 27 November 2012

[Tài liệu phi sáng chế 4] Winer KK et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88(9):4214-4220 (2003)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có tác dụng

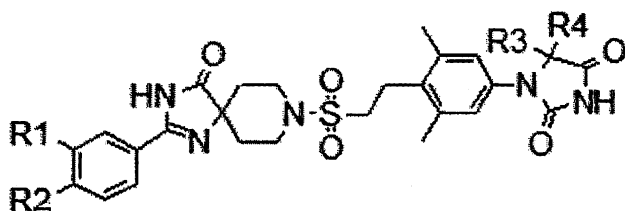
mạnh giống PTH và có độ ổn định chuyển hóa cao, và để cung cấp dược phẩm chứa các hợp chất này cho phép điều trị các tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng các tác động giống PTH như bệnh giảm năng tuyến giáp.

Cách thức giải quyết vấn đề

Trong điều kiện nêu trên, các tác giả sáng chế liên tục tiến hành nghiên cứu và phát hiện ra rằng các dẫn xuất của hợp chất hydantoin theo sáng chế thể hiện khả năng cao trong việc sản xuất cAMP ở các tế bào biểu hiện PTH1R ở người, và chúng có độ ổn định cao trong các vi thể gan người. Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế có khả năng cao trong việc tạo ra cAMP trong các tế bào biểu hiện PTH1R ở chuột nhắt, và có độ ổn định cao trong các tế bào gan ở chuột nhắt. Ngoài ra, trên các mô hình chuột nhắt TPTX, được cho dùng các hợp chất nêu trên qua đường miệng, các tác giả sáng chế phát hiện thấy rằng liều 30 mg/kg sẽ khôi phục nồng độ Ca trong huyết thanh về khoảng điều trị mong muốn là 7,6-8,8 mg/dL. Các kết quả thu được từ các mô hình động vật này gợi ý rằng các hợp chất có công thức (1), có tác động mạnh đến PTH1R ở người và có độ ổn định cao trong các vi thể gan người, hữu dụng làm các chất dùng để điều trị bệnh giảm năng tuyến giáp.

Cụ thể, sáng chế đề xuất các phương án sau:

[1] Hợp chất có công thức tổng quát (1) dưới đây hoặc muối dược dụng của nó:



(1)

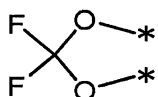
(trong đó, khi R1 và R2 đều không phải là nguyên tử hydro thì R1 và R2 độc lập là:

- 1) nguyên tử hydro;
- 2) nguyên tử halogen;

3) nhóm alkyl chứa một hoặc hai cacbon có thể được thế bằng một đến năm nguyên tử flo;
hoặc

4) nhóm alkoxy chứa một hoặc hai cacbon có thể được thế bằng một đến năm nguyên tử flo;
hoặc

R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

R3 và R4 độc lập là nhóm methyl có thể được thế bằng một đến ba nguyên tử flo; hoặc

R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh (trong đó, một trong số các nguyên tử cacbon tạo ra vòng này có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nguyên tử nitơ được thế methyl hoặc không được thế).

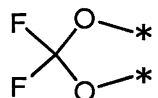
Trong sáng chế, hợp chất trong đó dạng kết hợp của R1 và R2 là nhóm triflometyl và nguyên tử hydro, và trong đó R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng xyclopentyl, có thể được loại bỏ khỏi các hợp chất có công thức (1) nêu trên.

[2] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo [1], trong đó R1 và R2 được chọn từ các cách kết hợp dưới đây:

1) R1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và R2 là nguyên tử hydro, nhóm triflometyl, hoặc nhóm triflometoxy (với điều kiện R1 và R2 đều không phải là nguyên tử hydro);

2) R1 là nhóm triflometyl hoặc nhóm triflometoxy, và R2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

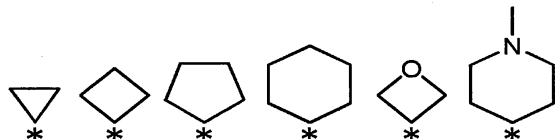
3) R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó, mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

R3 và R4 là các nhóm methyl; hoặc

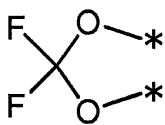
R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng sau đây:



(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

[3] Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo [1], trong đó R1 và R2 được chọn từ các cách kết hợp dưới đây:

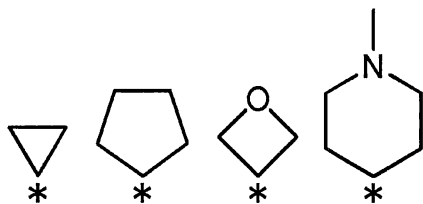
- 1) R1 là nhóm triflometoxy và R2 là nguyên tử flo;
- 2) R1 là nguyên tử brom và R2 là nguyên tử hydro;
- 3) R1 là nhóm triflometoxy và R2 là nguyên tử flo;
- 4) R1 là nguyên tử flo và R2 là nhóm triflometoxy;
- 5) R1 là nhóm triflometyl và R2 là nguyên tử hydro;
- 6) R1 là nguyên tử hydro và R2 là nhóm triflometoxy;
- 7) R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

R3 và R4 là các nhóm methyl; hoặc

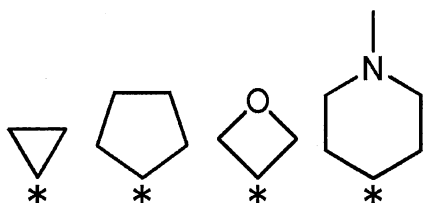
R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng sau đây:



(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

[4] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo [1], trong đó R3 và R4 là các nhóm metyl.

[5] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo [1], trong đó R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng dưới đây:



(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

[6] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo [1], trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(4-(2-((2-(4-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(3-bromophenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)

sulfonyl)ethyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion;

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion);

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion;

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-8-metyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-2,4-dion;

5-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6,8-dion; và

4-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5,7-dion.

[7] Hợp chất hoặc muối được dùng của nó [1], trong đó hợp chất này là:

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion

[8] Hợp chất hoặc muối được dùng của nó [1], trong đó hợp chất này là

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion.

[9] Hợp chất hoặc muối được dùng của nó [1], trong đó hợp chất này là

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion.

[10] Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] làm hoạt chất.

[11] Dược phẩm theo mục [10], trong đó dược phẩm này được bào chế để dùng qua đường miệng.

[12] Dược phẩm để hoạt hóa đáp ứng cAMP nội bào, trong đó dược phẩm này chứa hợp

chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] làm hoạt chất.

[13] Chất di chuyển tế bào mầm, hoặc chất để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm xương khớp, gãy xương, bệnh xương bất hoạt, chứng loạn sản tủy, giảm nguyên bào sụn, chứng nhuyễn xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp, bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh giảm năng tuyến giáp, tăng phosphat huyết hoặc khối u vôi hóa, chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] làm hoạt chất.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất hydantoin có tác dụng mạnh giống PTH và có độ ổn định chuyển hóa cao. Các dẫn xuất của hợp chất hydantoin cho phép điều trị các tình trạng bệnh lý do các tác động giống PTH gây ra như bệnh giảm năng tuyến giáp.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 mô tả đồ thị thể hiện mức thay đổi trung bình của nồng độ Ca trong huyết thanh của từng hợp chất thử trong thời gian lên tới 24 giờ sau khi dùng, khi các hợp chất này được dùng qua đường miệng ở liều 30 mg/kg trên mô hình chuột nhắt TPTX.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cách tốt nhất để thực hiện sáng chế

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất của hợp chất hydantoin và việc sử dụng nó. Các tác giả sáng chế lần đầu tổng hợp được hợp chất có công thức (1) nêu trên hoặc muối được dụng của nó và phát hiện ra rằng hợp chất nêu trên hoặc muối của nó là hợp chất có tác động mạnh giống PTH và có độ ổn định chuyển hóa cao.

Thuật ngữ "alkyl" ở đây chỉ nhóm đơn hóa trị thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro bất kỳ khỏi hydrocacbon béo, và bao gồm tập con của các cấu trúc nhóm

hydrocarbyl hoặc hydrocacbon không chứa nguyên tử khác loại hoặc liên kết cacbon-cacbon chưa bão hòa và chứa nguyên tử hydro và cacbon trong khung xương. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm các nhóm có cấu trúc thẳng hoặc phân nhánh. Nhóm alkyl tốt hơn là nhóm alkyl chứa một hoặc hai nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl cụ thể là nhóm metyl hoặc nhóm etyl, chẳng hạn, và tốt hơn là nhóm metyl.

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng ở đây chỉ nhóm oxy gắn với nhóm "alkyl" được định nghĩa ở trên, và tốt hơn là chỉ nhóm alkoxy chứa một hoặc hai nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể bao gồm các nhóm metoxy và etoxy, và ví dụ được ưu tiên là nhóm metoxy.

Thuật ngữ "B được thế tùy ý bằng A" ở đây chỉ (các) nguyên tử hydro bất kỳ trong B có thể được thế bằng số lượng bất kỳ A.

Trong sáng chế, số lượng các phần tử thế không bị giới hạn trừ khi có thông báo khác. Ví dụ, số lượng phần tử thế có thể là từ 1 đến 5, 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1.

Thuật ngữ "nguyên tử halogen" ở đây chỉ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

Trong bản mô tả này, ký hiệu "*" trong công thức hóa học chỉ vị trí liên kết.

Các hợp chất theo sáng chế có công thức (1) có tác dụng mạnh giống PTH và độ ổn định chuyển hóa cao.

Thuật ngữ "tác động giống PTH" ở đây chỉ hoạt tính tạo ra cAMP nội bào (cAMP: cyclic adenosine monophosphate) bằng cách tác động đến thụ thể PTH hoặc tác động đến con đường truyền tín hiệu thông qua thụ thể PTH.

Trong sáng chế, "tác động mạnh giống PTH" hoặc "tác động giống PTH" đều có thể được khẳng định bằng cách đo hoạt tính truyền tín hiệu cAMP thông qua phân tích việc truyền tín hiệu cAMP, ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: J. Bone. Miner. Res. 14:11-20, 1999. Cụ thể, ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1, lượng cAMP được tạo ra trong các tế bào bị buộc biểu hiện PTH1R ở người được xác định

sử dụng kit cAMP EIA có thể mua được trên thị trường (ví dụ, Biotrack cAMP EIA system, GE health care) để đo nồng độ của từng hợp chất ở mức hoạt tính tạo tín hiệu cAMP là 20% (EC20) hoặc nồng độ của chúng ở mức hoạt tính tạo tín hiệu cAMP là 50% (EC50), so với hoạt tính tạo tín hiệu cAMP thu được khi dùng 100 nM PTH ở người (1-34) được tính là 100%. Trong sáng chế, "tác động mạnh giống PTH" hoặc "tác động giống PTH mạnh", ví dụ, giá trị EC20 (μM) đo được bằng phương pháp nêu trên tốt hơn là bằng 5,0 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là bằng 3,0 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 2,0 hoặc nhỏ hơn. Đối với EC50, giá trị (μM) đo được bằng phương pháp nêu trên, chẳng hạn, tốt hơn là bằng 25,0 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là bằng 15,0 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 10,0 hoặc nhỏ hơn.

"Độ ổn định chuyển hóa cao" hoặc "độ ổn định chuyển hóa cao" đều có được khẳng định bằng cách sử dụng phương pháp đo tổng quát. Ví dụ, các tế bào gan, tế bào ruột non, các vi thể gan, tế bào S9 gan, và các tế bào tương tự có thể được dùng để khẳng định. Cụ thể, ví dụ, độ ổn định của hợp chất trong các vi thể gan có thể được khẳng định bằng cách tiến hành các phép đo theo mô tả trong tài liệu: T. Kronbach et al. (Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450III A4. Mol. Pharmacol, 1989, 36(1), 89-96). Cụ thể hơn, độ ổn định có thể được khẳng định bằng phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 3. Trong sáng chế, "độ ổn định chuyển hóa cao" hoặc "độ ổn định chuyển hóa là cao" khi giá trị thanh thải ($\mu\text{L}/\text{phút}/\text{mg}$) trong thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa sử dụng các vi thể gan người được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm nêu trên tốt hơn là bằng 60 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là bằng 40 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 35 hoặc nhỏ hơn. Cụ thể, độ ổn định chuyển hóa cao có thể thu được đối với hợp chất có công thức (1) nêu trên, ngoại trừ cách kết hợp của R1 và R2 là nhóm triflometyl và nguyên tử hydro, và R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng xyclopentyl.

Các hợp chất theo sáng chế, bất kể ở dạng tự do hoặc dạng muối được dùng đều được bao gồm trong sáng chế. Ví dụ về "các muối" này bao gồm các muối axit vô cơ, các

muối axit hữu cơ, các muối bazơ vô cơ, các muối bazơ hữu cơ và các muối của axit amin có tính axit hoặc bazơ.

Ví dụ được ưu tiên về các muối axit vô cơ bao gồm các muối hydroclorua, hydrobromua, sulfat, nitrat và phosphat. Ví dụ được ưu tiên về các muối axit hữu cơ bao gồm axetat, suxinat, fumarat, maleat, tartrat, xitrat, lactat, stearat, benzoat, metansulfonat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat.

Ví dụ được ưu tiên về các muối bazơ vô cơ bao gồm các muối của kim loại kiềm như các muối của natri và các muối của kali, các muối của kim loại kiềm như các muối của canxi và các muối của magiê, các muối của nhôm và các muối amoni. Ví dụ được ưu tiên về các muối bazơ hữu cơ bao gồm các muối dietylamin, các muối dietanolamin, các muối meglumin và các muối N,N-dibenzyletylendiamin.

Ví dụ được ưu tiên về các muối có tính axit của axit amin bao gồm các aspartat và các glutamat. Ví dụ được ưu tiên về các muối có tính bazơ của axit amin bao gồm các muối arginin, các muối của lysin và các muối của ornithin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hấp thụ ẩm, hấp thụ nước hoặc tạo ra hydrat khi được để trong không khí. Các hydrat này cũng được bao gồm trong các muối theo sáng chế.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể hấp thụ một số dung môi khác để tạo ra các solvat. Các solvat này cũng được bao gồm trong sáng chế dưới dạng các hợp chất theo công thức (1).

Trong bản mô tả này, để thuận tiện công thức cấu tạo của hợp chất có thể thể hiện một đồng phân nhất định. Tuy nhiên, các hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân như các đồng phân vùng, các đồng phân quang học dựa trên cacbon không đối xứng, các đồng phân lập thể và các tautome cũng như hỗn hợp của các đồng phân của chúng xuất hiện do các cấu trúc của các hợp chất này, không bị giới hạn ở, các công thức được mô tả với mục đích thuận tiện nêu trên, và có thể là một trong số các đồng phân hoặc hỗn hợp

của chúng. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng trong phân tử và có thể có mặt ở dạng có hoạt tính quang học và các raxemat, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các dạng này và bao gồm cả hai dạng nêu trên.

Sáng chế bao gồm tất cả các đồng vị của các hợp chất có công thức (1). Trong các đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, ít nhất một nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có cùng số nguyên tử (số proton) nhưng có số khối khác (tổng số proton và số neutron). Ví dụ về các chất đồng vị có trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử phospho, nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử flo và nguyên tử clo, bao gồm ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F và ^{36}Cl tương ứng. Cụ thể, các đồng vị phóng xạ phân rã bằng cách phát ra hoạt tính phóng xạ như ^3H và ^{14}C sẽ hữu ích trong các thử nghiệm phân bố dược chất hoặc các hợp chất trong mô của cơ thể. Các đồng vị ổn định không phân rã, hầu hết có mức độ phổ biến như nhau và không phát ra hoạt tính phóng xạ, và do đó, chúng có thể an toàn khi được dùng. Các chất đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa theo các phương pháp thông thường bằng cách thể chất thử chứa đồng vị tương ứng bằng chất thử được dùng để tổng hợp.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có hiện tượng kết tinh đa hình, nhưng chúng không bị giới hạn cụ thể ở dạng bất kỳ trong số này, chúng có thể ở một dạng bất kỳ trong số các dạng tinh thể của chúng, hoặc tồn tại ở dạng hỗn hợp hai hoặc nhiều dạng tinh thể.

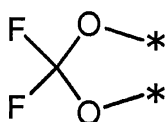
Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các tiền dược chất của nó. Các tiền dược chất này là các dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế có nhóm có thể phân hủy hóa học hoặc có thể phân hủy bằng cách chuyển hóa và chuyển hóa ngược lại thành các hợp chất ban đầu sau khi dùng in vivo để thể hiện hoạt lực ban đầu của chúng, bao gồm các phức chất không được tạo thành bằng các liên kết đồng hóa trị, và các muối.

Các hợp chất có công thức (1) nêu trên của sáng chế tốt hơn là các hợp chất có cách

kết hợp các thành phần như sau.

Trong công thức, R1 và R2 được chọn từ các cách kết hợp dưới đây:

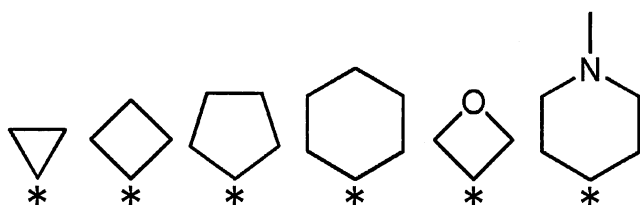
- 1) R1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và R2 là nguyên tử hydro, nhóm triflometyl, hoặc nhóm triflometoxy (với điều kiện R1 và R2 đều không phải là nguyên tử hydro);
- 2) R1 là nhóm triflometyl hoặc nhóm triflometoxy, và R2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;
- 3) R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó, mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

R3 và R4 là các nhóm methyl; hoặc

R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng sau đây:



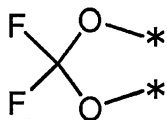
(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

Các hợp chất có công thức (1) nêu trên theo sáng chế tốt hơn nữa là các hợp chất có cách kết hợp các thành phần như sau.

Trong công thức, R1 và R2 được chọn từ các cách kết hợp dưới đây:

- 1) R1 là nhóm triflometoxy và R2 là nguyên tử flo;
- 2) R1 là nguyên tử brom và R2 là nguyên tử hydro;
- 3) R1 là nhóm triflometoxy và R2 là nguyên tử flo;

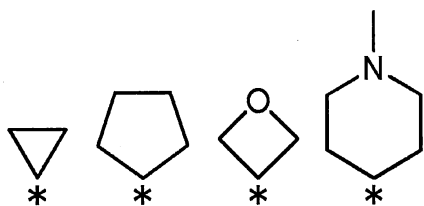
- 4) R1 là nguyên tử flo và R2 là nhóm triflometoxy;
 5) R1 là nhóm triflometyl và R2 là nguyên tử hydro;
 6) R1 là nguyên tử hydro và R2 là nhóm triflometoxy;
 7) R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

R3 và R4 là các nhóm methyl; hoặc

R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng dưới đây:



(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

Tốt hơn, nếu các hợp chất có công thức (1) nêu trên theo sáng chế là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây, hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất 1:

1-(4-(2-((2-(4-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion;

Hợp chất 2:

1-(4-(2-((2-(3-bromophenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion;

Hợp chất 3:

1-(4-(2-((2-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)

sulfonyl)etyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion;

Hợp chất 4:

1-(4-(2-((2-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)

sulfonyl)etyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion;

Hợp chất 5:

1-(4-(2-((2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)

sulfonyl)etyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion;

Hợp chất 6:

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)

sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion;

Hợp chất 7:

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion);

Hợp chất 8:

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion;

Hợp chất 9:

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-8-methyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-2,4-dion;

Hợp chất 10:

5-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6,8-dion; và

Hợp chất 11:

4-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5,7-dion.

Trong số các hợp chất từ 1 đến 11 nêu trên, các hợp chất 6, 7 và 8 được ưu tiên hơn.

Các hợp chất có công thức (1) nêu trên hoặc các muối được dụng của chúng theo sáng chế hữu ích làm hợp chất có tác động giống PTH, tốt hơn là chất chủ vận PTH1R, và hữu dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm xương khớp, gãy xương, bệnh xương bất hoạt, chứng loạn sản sụn, giảm nguyên bào sụn, chứng nhuyễn xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp, bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh giảm năng tuyến giáp, tăng phosphat huyết, khối u vôi hóa hoặc các bệnh khác tương tự, hoặc để di chuyển tế bào mầm.

Các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường thành viên nén, bột thuốc, hạt mịn, viên nén được bao ngoài, viên nang, xirô, thuốc ngậm dẹt, thuốc hít, viên đạn, dạng tiêm, thuốc mỡ, thuốc mỡ dùng cho mắt, các chế phẩm dùng cho mắt, các chế phẩm dùng cho mũi, chế phẩm dùng cho tai, thuốc đắp, thuốc xức và các dạng dùng tương tự khác. Các tá dược thường được sử dụng có thể được dùng để bào chế theo công thức bao gồm các tá dược, chất liên kết, chất tạo màu, chất điều chỉnh, và nếu cần, chất làm ổn định, chất nhũ hóa, chất tăng độ hấp thu, chất hoạt động bề mặt, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, và các chất tương tự, và chúng được trộn với các thành phần thường được sử dụng làm nguyên liệu thô dùng cho dược phẩm, và được bào chế theo công thức bằng phương pháp thông thường.

Ví dụ, các chế phẩm dùng qua đường miệng được sản xuất bằng cách bổ sung, vào hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế, tá dược, và nếu cần là các chất liên kết, chất gây rã, chất tạo màu, chất điều chỉnh và sau đó, bào chế chúng theo công thức thành dạng bột thuốc, hạt mịn, viên nén, viên nén được bao ngoài, viên nang và dạng tương tự khác bằng phương pháp thông thường.

Ví dụ về các thành phần này bao gồm các loại dầu động vật và thực vật như dầu đậu nành, mỡ bò và glyxerit tổng hợp; hydrocacbon như parafin lỏng, squalan và parafin rắn, các dầu dạng este như octyldodexyl myristat và isopropyl myristat; các rượu cao như rượu

xetostearylic và rượu behenyllic; nhựa silicon; dầu silicon; các chất hoạt động bề mặt như este của axit béo polyoxyetylen, este của axit béo sorbitan, este của axit béo glyxerol, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, dầu hải ly được hydro hóa ở chuỗi polyoxyetylen và copolyme khối của polyoxyetylen-polyoxypropylen; các polyme tan trong nước như hydroxyetylxenluloza, axit polyacrylic, carboxyvinyl polyme, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon và metylxenluloza; các rượu thấp như etanol và isopropanol; các rượu đa chức như glyxerol, propylen glycol, dipropylen glycol và sorbitol; các đường như glucoza và sucroza; các bột vô cơ như silicic anhydrua, magie nhôm silicat và nhôm silicat; và nước tinh khiết.

Ví dụ về các tá dược bao gồm lactoza, tinh bột ngô, đường trắng mịn, glucoza, manitol, sorbitol, xenluloza vi tinh thể và silicon dioxit.

Ví dụ về các chất liên kết bao gồm rượu polyvinyllic, polyvinyl ete, metylxenluloza, etylxenluloza, acacia, tragacanth, gelatin, shellac, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, polyme khối polypropylen glycol-polyoxyetylen và meglumin.

Ví dụ về các chất gây rã bao gồm tinh bột, thạch, bột gelatin, xenluloza vi tinh thể, canxi cacbonat, natri bicacbonat, canxi xitrat, dextrin, pectin và carboxymetylxenluloza canxi.

Ví dụ về các chất làm trơn bao gồm magie stearat, talc, polyetylen glycol, silica và dầu thực vật được hydro hóa.

Các chất tạo màu được dùng làm các chất tạo màu được chấp thuận làm phụ gia cho dược phẩm. Các chất điều chỉnh được dùng là bột ca cao, long não bạc hà, bột xoa, dầu bạc hà, borneol, bột vỏ quế và các chất tương tự khác.

Hiển nhiên là, các viên nén và hạt (hay còn gọi thuốc cốm) có thể được bao đường hoặc theo cách khác, được bao một cách thích hợp nếu cần. Các chế phẩm dạng lỏng như

xirô và các chế phẩm dùng để tiêm được bào chế bằng cách bổ sung chất điều chỉnh độ pH, chất làm tan, chất điều chỉnh độ trương và các chất tương tự khác, và nếu cần, chất làm tan, chất làm ổn định và các chất tương tự khác, vào hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế và bào chế chúng bằng phương pháp thông thường.

Phương pháp bào chế các chế phẩm dùng bên ngoài không bị giới hạn và các chế phẩm này có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường. Cụ thể, các nguyên liệu thô khác nhau thường được dùng cho dược phẩm, sản phẩm giả dược, mỹ phẩm và các chất tương tự có thể được dùng làm nguyên liệu nền cho chế phẩm. Ví dụ cụ thể về các nguyên liệu nền được dùng bao gồm các nguyên liệu thô như các dầu động vật và thực vật, các dầu khoáng, dầu dạng este, sáp, rượu cao, axit béo, dầu silicon, chất hoạt động bề mặt, các phospholipit, các rượu, các rượu đa chức, các polyme tan trong nước, khoáng chất đất sét và nước tinh khiết. Ngoài ra, chất điều chỉnh độ pH, các chất chống oxy hóa, các chất chelat hóa, các chất bảo quản, và các chất diệt nấm, các chất tạo màu, các chất tạo hương vị và các chất tương tự khác có thể được bổ sung nếu cần. Các nguyên liệu nền dùng cho chế phẩm dùng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn ở các nguyên liệu này.

Các thành phần như các thành phần có tác dụng tạo ra sự biệt hóa tế bào, các chất làm tăng lưu lượng máu, chất diệt khuẩn, các chất chống viêm, các chất hoạt hóa tế bào, các vitamin, các chất hút ẩm và các chất làm tróc lớp sừng của da cũng có thể được trộn vào nếu cần. Các nguyên liệu nền nêu trên được bổ sung vào với lượng tương ứng với nồng độ thường được chọn để bào chế các chế phẩm dùng bên ngoài.

Việc dùng các hợp chất hoặc các muối của chúng, hoặc các hydrat của các hợp chất hoặc các muối theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và chúng có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa bằng các phương pháp dùng thông thường. Ví dụ, chúng có thể được bào chế thành các chế phẩm như viên nén, dạng bột thuốc, dạng hạt, viên nang, xirô, thuốc ngậm dẹt, thuốc hít, viên đạn, dạng tiêm, thuốc mỡ, thuốc mỡ dùng cho

mắt, các chế phẩm dùng cho mắt, các chế phẩm dùng qua mũi, chế phẩm dùng qua tai, thuốc đắp, thuốc xức và được dùng.

Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để bào chế thành các chất dùng qua đường miệng do chúng thể hiện hoạt tính tạo tín hiệu cAMP tuyệt vời và có độ ổn định chuyển hóa.

Liều của thuốc theo sáng chế có thể được chọn thích hợp, phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của triệu chứng, độ tuổi, giới tính, thể trọng, đường dùng, loại muối được dùng và loại bệnh cụ thể và các yếu tố tương tự khác.

Mặc dù liều này sẽ thay đổi nhiều theo loại bệnh và mức độ trầm trọng của triệu chứng ở bệnh nhân, độ tuổi, sự khác biệt về giới tính và sự khác biệt về tính nhạy với được chất giữa các bệnh nhân, và các yếu tố khác tương tự nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 0,03 đến 1000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 mg và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 100 mg một ngày đối với người lớn và được dùng bằng cách chia ra làm vài liều dùng cho một ngày.

Khi điều chế các hợp chất theo sáng chế có công thức (1) nêu trên, các hợp chất đóng vai trò làm nguyên liệu thô và các chất thử khác nhau có thể tạo ra muối, hydrat hoặc solvat, tất cả đều thay đổi theo nguyên liệu ban đầu, dung môi được dùng, và các yếu tố tương tự, và không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ức chế phản ứng.

Dung môi được dùng cũng thay đổi theo nguyên liệu ban đầu, chất thử và các chất khác tương tự, và không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ức chế phản ứng và hiển nhiên là chúng hòa tan nguyên liệu ban đầu ở một mức độ nhất định.

Các đồng phân khác nhau (ví dụ, các đồng phân vùng, các đồng phân quang học dựa trên cacbon không đối xứng, các đồng phân quay, các đồng phân lập thể và các tautome) có thể được tinh chế và phân tách sử dụng các phương pháp phân tách thông thường, ví dụ phương pháp tái kết tinh, phương pháp tạo muối không đối quang, và các

phương pháp sắc ký khác nhau (ví dụ, sắc ký lớp mỏng, sắc ký cột, sắc ký lỏng hiệu năng cao và sắc ký khí).

Các hợp chất theo sáng chế thu được ở dạng tự do có thể được chuyển hóa thành các muối mà có thể được tạo thành bằng các hợp chất này hoặc thành các hydrat của các hợp chất bằng các phương pháp thông thường. Các hợp chất theo sáng chế thu được dưới dạng muối hoặc hydrat của các hợp chất cũng có thể được chuyển hóa thành dạng tự do của các hợp chất bằng phương pháp thông thường.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được phân tách và tinh chế bằng cách sử dụng các thao tác hóa học thông thường như chiết, cô, bay hơi, kết tinh, lọc, tái kết tinh và các phương pháp sắc ký khác nhau.

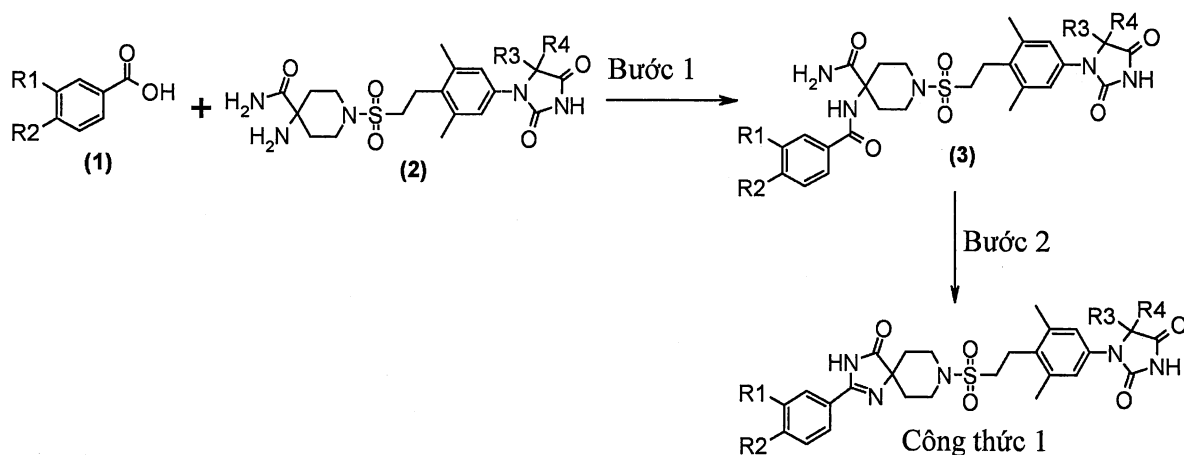
Tất cả các tài liệu mô tả tình trạng kỹ thuật được trích dẫn ở đây được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp tổng hợp tổng quát

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp khác nhau, một trong số các phương pháp này sẽ được mô tả có tham khảo sơ đồ dưới đây. Các sơ đồ này chỉ mang tính minh họa và sáng chế không chỉ bị giới hạn ở các phản ứng hóa học và các điều kiện được thể hiện. Mặc dù, để rõ ràng một số phần tử thể bị loại trừ trong các sơ đồ dưới đây, tuy nhiên các trường hợp này không được dự định để giới hạn phần mô tả các sơ đồ này. Các hợp chất đại diện cho hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp sử dụng các chất trung gian, các chất được biết là thích hợp và các chất thử. R_1 , R_2 , R_3 và R_4 trong các công thức trong phương pháp tổng hợp dưới đây có cùng định nghĩa với R_1 , R_2 , R_3 và R_4 trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức tổng quát (1) nêu trên (các hợp chất có công thức 1 trong phương pháp tổng hợp tổng quát dưới đây).

Các hợp chất theo sáng chế (Công thức 1) có thể được tổng hợp bằng phương pháp điều chế (Phương pháp A và B) được thể hiện dưới đây.

Sơ đồ 1 (Phương pháp A)



Sơ đồ 1 thể hiện phương pháp điều chế dẫn xuất của hợp chất hydantoin (Công thức 1) bằng cách amit hóa dẫn xuất của axit carboxylic (1) và dẫn xuất của amin-amit (2) để thu được dẫn xuất amit-amit (3), và sau đó, tạo vòng spiroimidazolon bằng cách đóng vòng nội phân tử.

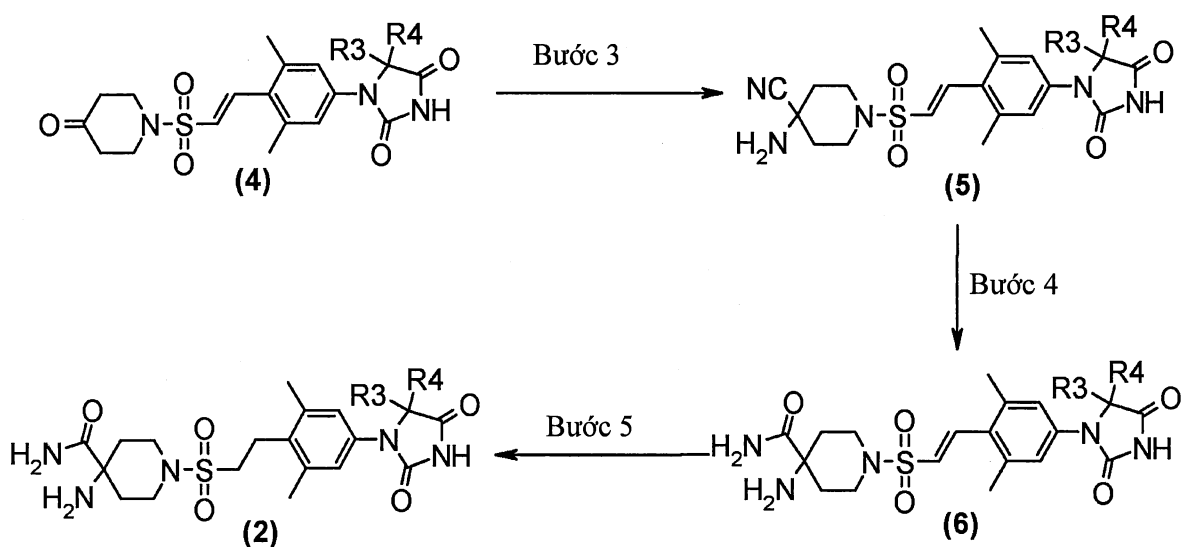
Bước 1 là phương pháp amit hóa dẫn xuất của axit carboxylic (1) và dẫn xuất amino-amit (2). Ví dụ về chất thử kết hợp bao gồm N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua (EDC), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflorophosphat (HATU) và 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholini clorua n-hydrat (DMT-MM). Ví dụ về bazơ bao gồm triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin. Nếu cần, 4-(dimethylamino)pyridin (DMAP) có thể được dùng làm chất xúc tác. Ví dụ về dung môi thích hợp bao gồm diclometan hoặc N,N-dimetylformamit. Ví dụ về dung môi phản ứng thích hợp khi DMT-MM được dùng bao gồm metanol, etanol và axetonitril. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, ví dụ, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Dẫn xuất amino-amit thu được (3) được phân tách bằng kỹ thuật thông thường và, nếu cần, có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Bước 2 là phương pháp tạo vòng dẫn xuất amit-amit (3) với sự có mặt của bazơ

thích hợp như dung dịch nước natri hydroxit hoặc kali t-butoxit trong dung môi thích hợp như etanol, tert-butanol, hoặc dimetylsulfoxit. Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ của phản ứng, ví dụ, nhỏ hơn nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ trong điều kiện hồi lưu trong 1 đến 24 giờ. Dẫn xuất của hợp chất hydantoin thu được (Công thức 1) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Dẫn xuất amino-amit (2) được thể hiện trong Sơ đồ 1 có thể được tổng hợp từ dẫn xuất của piperidin (4). Phương pháp tổng hợp dẫn xuất amino-amit (2) được thể hiện Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Bước 3 là bước tổng hợp Strecker dùng để chuyển hóa dẫn xuất của piperidin (4) thành dẫn xuất amino-nitril (5). Cụ thể, đây là bước cho piperidinon (4) phản ứng với natri xyanua hoặc kali xyanua và amoni clorua hoặc amoni axetat trong dung môi thích hợp như metanol, etanol hoặc tetrahydrofuran có mặt nước/không có mặt nước. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C, chẳng hạn, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 đến 72 giờ. Dẫn xuất amino-nitril thu được (5) được phân tách bằng kỹ thuật thông thường và, nếu cần, có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc

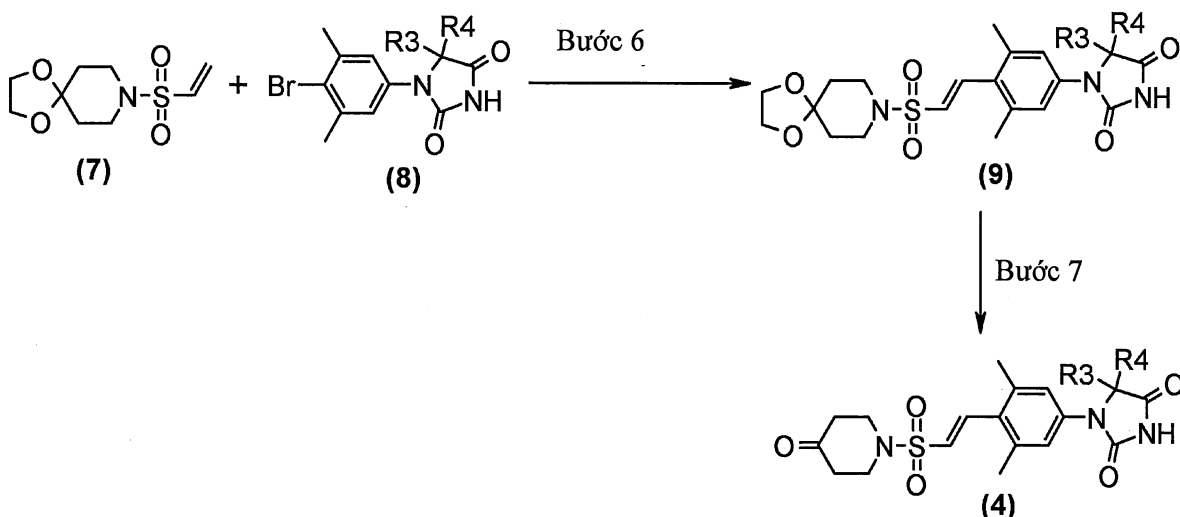
ký.

Bước 4 là phương pháp chuyển hóa nhóm nitril thành nhóm amido trong các điều kiện cho phép thủy phân bằng bazơ có mặt hydro peroxit. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách tham khảo tạp chí: Chemistry-A European Journal (2002), 8(2), 439-450, chẳng hạn.

Bước 5 là phương pháp hydro hóa hợp chất olefin (6) trong dung môi như metanol, etanol, trifloetanol, dimetylformamit hoặc dimetylaxetamit với sự có mặt của chất xúc tác như paladi cacbon hoặc paladi hydroxit cacbon, tương ứng, khí quyển H_2 . Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $80^\circ C$, và phản ứng có thể được thực hiện trong có áp suất. Dẫn xuất amino-amit thu được (2) được phân tách bằng kỹ thuật thông thường và, nếu cần, có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Dẫn xuất của piperidinon (4) được thể hiện trong Sơ đồ 2 có thể được tổng hợp từ dẫn xuất ketal vinylsulfonyl đã biết (7) và dẫn xuất hydantoin-arylbromua (8). Phương pháp tổng hợp dẫn xuất của piperidin (4) được thể hiện Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



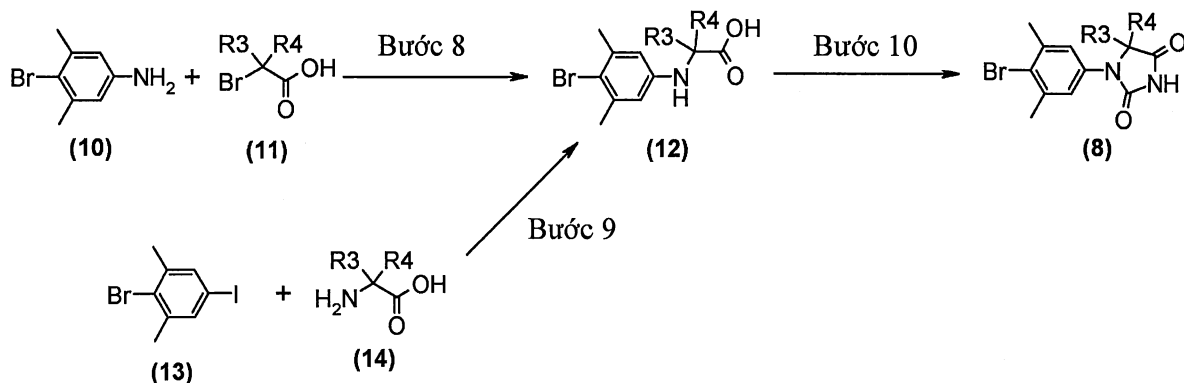
Bước 6 là phương pháp tổng hợp dẫn xuất ketal-arylvinylsulfonyl (9) bằng cách kết hợp dẫn xuất ketal vinylsulfonyl (7) và dẫn xuất hydantoin-arylbromua (8) trong khí quyển

N₂ với sự có mặt của xúc tác paladi như tris(dibenzilidinoxeton)paladi(0) hoặc bis(dibenzylidinoxeton)paladi, và bằng cách bổ sung phối tử phosphin như axit tri-tert-butylphosphin tetrafloboric và bazơ thích hợp như metyldixyclohexylamin, trong dung môi thích hợp như N-metyl-2-piperidon (NMP). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 90°C đến nhiệt độ hồi lưu. Dẫn xuất ketal-arylvinylsulfonyl thu được (9) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Bước 7 là phương pháp chuyển hóa ketal của dẫn xuất ketal-arylvinylsulfonyl (9) thành keton trong dung môi thích hợp như nước tetrahydrofuran với sự có mặt của axit như axit clohydric. Nhiệt độ phản ứng, ví dụ, là nhiệt độ sôi của dung môi, và thời gian phản ứng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ. Dẫn xuất của piperidin thu được (4) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Dẫn xuất hydantoin-arylbromua (8) được thể hiện trong Sơ đồ 3 có thể được tổng hợp từ 4-bromo-3,5-dimetylanilin (10) và dẫn xuất của axit bromoaxetic (11), hoặc từ 2-bromo-5-iodo-1,3-dimetylbenzen (13) và dẫn xuất của axit amin (14). Phương pháp tổng hợp dẫn xuất hydantoin-aryl bromua (8) được thể hiện Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4



Bước 8 là phương pháp alkyl hóa 4-bromo-3,5-dimetylanilin (10) bằng dẫn xuất của

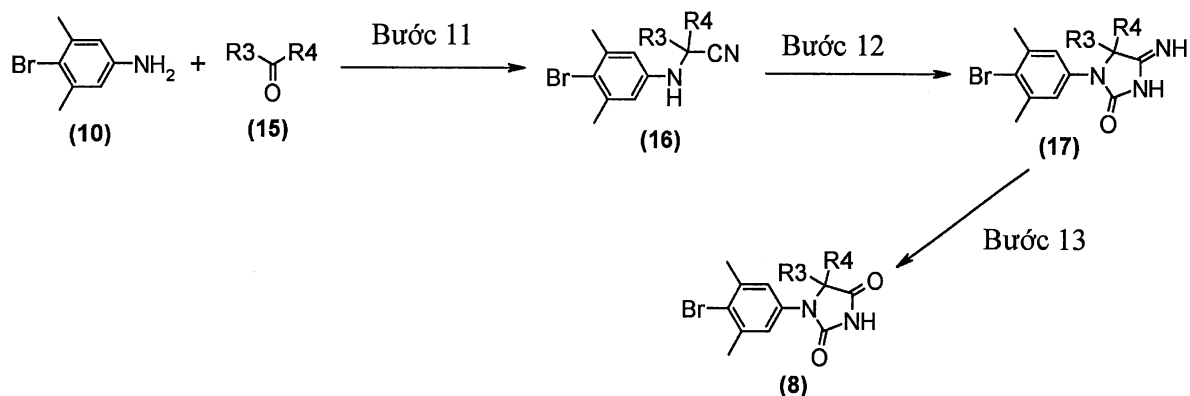
axit bromoaxetic (11) với sự có mặt của bazơ thích hợp như diisopropyletylamin và trong dung môi thích hợp như N-metyl-2-piperidon (NMP). Nhiệt độ phản ứng, ví dụ, nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ. Dẫn xuất arylbromua-axit amin thu được (12) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Bước 9 là phương pháp tổng hợp dẫn xuất arylbromua-axit amin (12), bằng cách kết hợp 2-bromo-5-iodo-1,3-dimetylbenzen (13) và dẫn xuất của axit amin (14) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại như đồng iodua (I). Phản ứng này được tiến hành với sự có mặt của bazơ thích hợp như diazabicycloundecen (DBU) và trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylaxetamid (DMA), ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C. Dẫn xuất arylbromua-axit amin thu được (12) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Bước 10 là phương pháp tổng hợp dẫn xuất hydantoin-aryl bromua (8) bằng cách cho dẫn xuất arylbromua-axit amin (12) phản ứng với natri xyanat trong điều kiện axit. Dung môi này, ví dụ, hỗn hợp dung môi như axit axetic – diclometan; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ. Dẫn xuất hydantoin-aryl bromua thu được (8) có thể được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Dẫn xuất hydantoin-aryl bromua (8) được thể hiện trong Sơ đồ 3 có thể được tổng hợp từ 4-bromo-3,5-dimetylanilin (10) và dẫn xuất của keton (15). Phương pháp tổng hợp dẫn xuất hydantoin-aryl bromua (8) được thể hiện Sơ đồ 5.

Sơ đồ 5



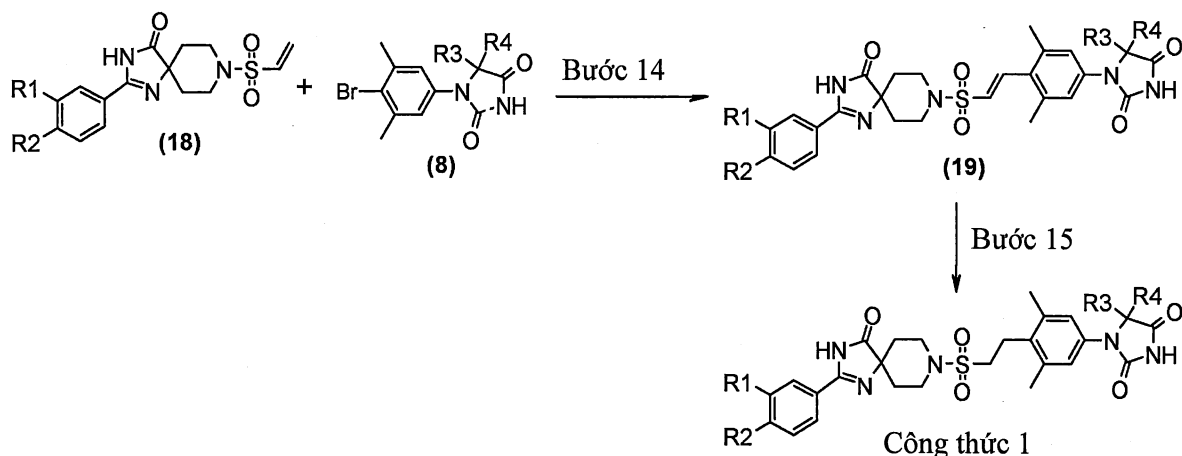
Bước 11 là phương pháp tổng hợp Strecker, chuyển hóa dẫn xuất của keton (15) thành dẫn xuất arylamino-nitril (16). Cụ thể hơn, nó là phương pháp cho dẫn xuất của keton (15) phản ứng với 4-bromo-3,5-dimetylanilin (10) và trimetylsilyl xyanua trong dung môi thích hợp như axit axetic. Nhiệt độ phản ứng có thể là nhiệt độ trong phòng, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ một đến ba giờ hoặc khoảng vậy. Dẫn xuất arylamino-nitril thu được (16) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Bước 12 là phương pháp cho dẫn xuất aryl amino-nitril (16) phản ứng với 2,2,2-tricloaxetylisoxyanat trong dung môi thích hợp như diclometan, và sau đó tổng hợp dẫn xuất của hợp chất hydantoinimino (17) bằng cách bổ sung các chất thử như metanol, nước, và trietylamin và cho phép chúng phản ứng trong điều kiện gia nhiệt. Dẫn xuất của hợp chất hydantoinimino thu được (17) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Bước 13 là phương pháp chuyển hóa dẫn xuất của hợp chất hydantoinimino (17) thành dẫn xuất hydantoin-arylbromua (8) trong điều kiện axit. Ví dụ, quá trình tổng hợp có thể được tiến hành trong dung môi axit axetic-nước kèm theo gia nhiệt ở nhiệt độ xấp xỉ 65°C trong từ 1 đến 6 giờ hoặc khoảng vậy. Dẫn xuất hydantoin-arylbromua thu được (8) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Sơ đồ 6 là phương pháp thực hiện phản ứng Heck đối với vinylsulfonamua (18) và dẫn xuất hydantoin-arylbromua (8) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại, và sau đó, hydro hóa olefin hợp chất (19) để tạo ra dẫn xuất của hợp chất hydantoin (Công thức 1).

Sơ đồ 6 (Phương pháp B)



Dẫn xuất của hợp chất hydantoin (Công thức 1) có thể được tổng hợp bằng cách thực hiện phản ứng ở Bước 14 theo phương pháp ở Bước 6 và phản ứng ở Bước 15 theo phương pháp ở Bước 5. Dẫn xuất của hợp chất hydantoin thu được (Công thức 1) được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường, và khi cần, nó có thể được tinh chế bằng cách kết tinh hoặc sử dụng sắc ký.

Dẫn xuất vinylsulfonamua (18) được dùng ở Bước 14 có thể được tổng hợp bằng tham chiếu đến các sơ đồ 2, 3, và 12 của WO2010/126030(A1).

Tất cả các tài liệu mô tả tình trạng kỹ thuật được trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

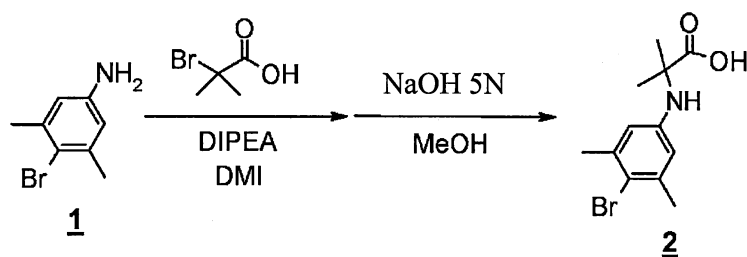
Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ và ví dụ thử nghiệm; tuy nhiên, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở nội dung của các ví dụ và ví dụ thử nghiệm này. Tất cả các nguyên liệu ban đầu và các chất thử đều mua từ các nhà cung

cấp trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Phổ $^1\text{H-NMR}$ được đo sử dụng phổ kế Mercury300 (do Varian sản xuất), ECP-400 (do JEOL sản xuất) hoặc 400-MR (do Varian sản xuất) sử dụng Me_4Si làm chất chuẩn nội hoặc không (s = đỉnh đơn, d = đỉnh đôi, t = đỉnh ba, brs = đỉnh đơn rộng, m = đa đỉnh). Phép đo phổ khối được tiến hành sử dụng dụng cụ ghi phổ khối, ZQ2000 (do Waters JEOL sản xuất), SQD (do Waters JEOL sản xuất) hoặc 2020 (do Shimazu sản xuất).

Ví dụ 1

1-(4-(2-((2-(4-bromo-3-(trifluoromethoxy)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dione (Hợp chất 1)

Phản ứng (1-1)

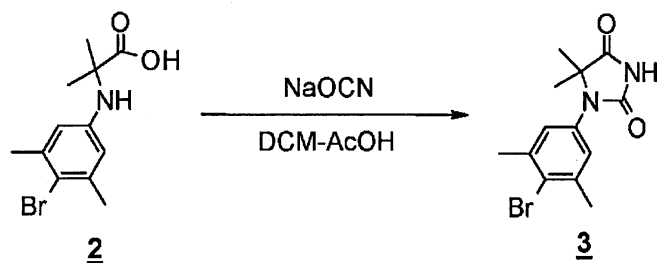


Bổ sung axit 2-bromoisobutyric (3,86 g, 23,1 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-3,5-dimethylanilin (3,47 g, 17,4 mmol) và diisopropyletylamin (5,3 mL, 30,4 mmol) trong DMI (13 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 1 giờ và sau đó, thêm 2-bromoisobutyrat (496 mg, 2,97 mmol) và diisopropyletylamin (0,8 mL, 4,59 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 1 giờ.

Bổ sung metanol (52 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 5N (52 mL, 260 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 75°C trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, sau đó thêm nước và điều chỉnh độ pH lên 5 sử dụng dung dịch nước kali hydro sulfat 1N, và sau đó chiết sử dụng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô trên magie sulfat khan, và cô để thu được axit 2-((4-bromo-3,5-dimethylphenyl)amino)-2-methyl propanoic dưới dạng sản phẩm thô (5,79 g).

MS(ESI) $m/z = 286, 288 (M+H)^+$

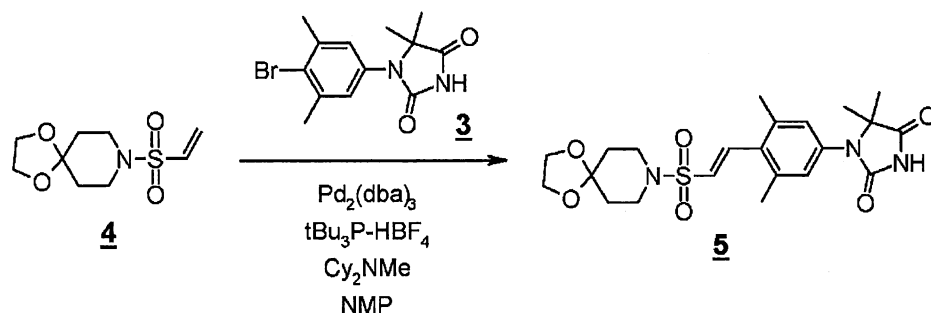
(Phản ứng 1-2)



Bổ sung natri xyanat (5,03 g, 59,8 mmol) vào hỗn hợp của axit 2-((4-bromo-3,5-dimethylphenyl)amino)-2-metyl propanoic (5,79 g hợp chất thu được từ Phản ứng 1-1) trong diclometan (62 mL) và axit axetic (62 mL), ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở đến nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat (400 mL) để điều chỉnh độ pH đến 7-8 bổ sung sử dụng nước natri hydroxit 5N, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp chất hữu cơ trên magie sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm. Rửa chất rắn thu được lần lượt bằng etyl axetat-hexan và sau đó, bằng diclometan-hexan để thu được 1-(4-bromo-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (3,80 g, 66%).

MS(ESI) $m/z = 311, 313 (M+H)^+$

(Phản ứng 1-3)

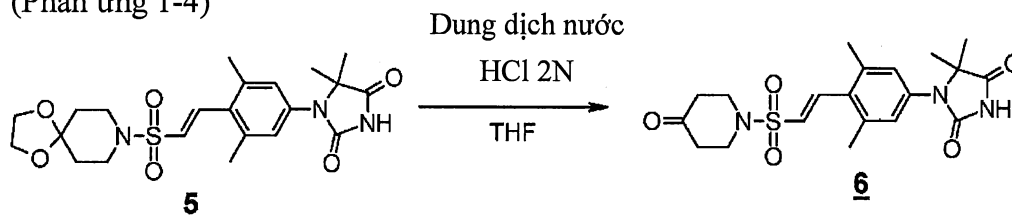


Khuấy hỗn hợp của 8-(vinylsulfonyl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (431 mg, 1,85 mmol), 1-(4-bromo-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (575 mg, 1,85 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)paladi(0) (508 mg, 0,55 mmol), axit tri-tert-butylphosphin

tetraflboric (165 mg, 0,55 mmol), và metyldixyclohexylamin (2,1 mL, 9,25 mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (18,5 mL) trong khí quyển nitơ ở 110°C trong hai giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này, làm mát bằng nước, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm. tinh chế cặn bằng sắc ký cột nhồi amino-silicagel (diclometan - metanol) để thu được (E)-1-(4-(2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-ylsulfonyl)vinyl)-3,5-dimetylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (584 mg, 68%).

MS(ESI) $m/z = 464$ (M+H)⁺

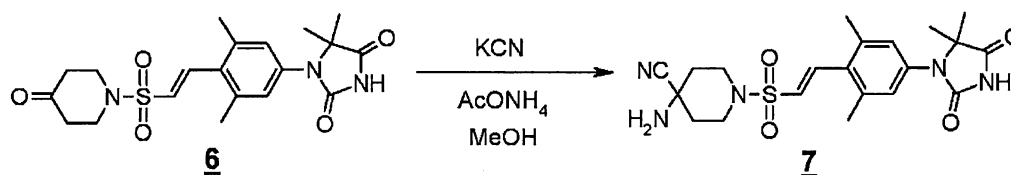
(Phản ứng 1-4)



Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 2N (26 mL, 52 mmol) vào dung dịch chứa (E)-1-(4-(2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-ylsulfonyl)vinyl)-3,5-dimetylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (1,2 g, 2,58 mmol) trong tetrahydrofuran (26 mL), trong hơn 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này, sau đó điều chỉnh độ pH của nó đến 7 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hydroxit 2N, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan - etyl axetat) để thu được (E)-1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxopiperidin-1-yl)sulfonyl)vinyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (998 mg, 92%).

MS(ESI) $m/z = 420$ (M+H)⁺

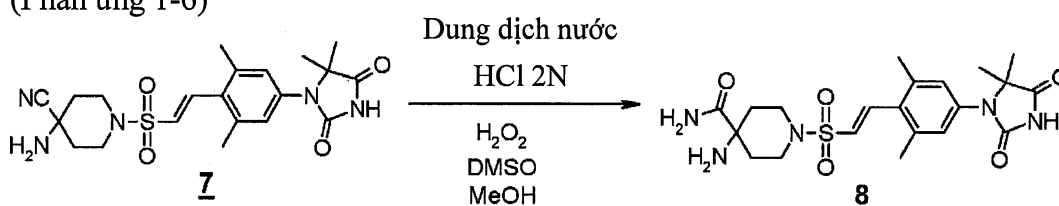
(Phản ứng 1-5)



Bổ sung kali xyanua (188 mg, 2,84 mmol) và amoni axetat (237 mg, 3,08 mmol) vào dung dịch chứa (E)-1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxopipedridin-1-yl)sulfonyl)vinyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (994 mg, 2,37 mmol) trong metanol (24 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 60-70°C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp này, cô trong áp suất được giảm, và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan - etyl axetat) để thu được (E)-4-amino-1-((4-(5,5-dimetyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimetylstyryl)sulfonyl)piperidin-4-cacbonitril (681 mg, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1,3 (6H, s), 1,7 (2H, m), 2,0 (2H, m), 2,3 (6H, s), 2,7 (2H, s), 2,9 (2H, m), 3,4 (2H, m), 6,9 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,1 (2H, s), 7,4 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 11,2 (1H, brs)

(Phản ứng 1-6)

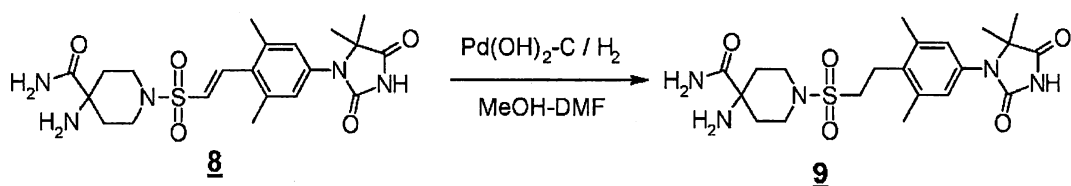


Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,6 mL, 1,6 mmol) vào dung dịch chứa (E)-4-amino-1-((4-(5,5-dimetyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimetylstyryl)sulfonyl)piperidin-4-cacbonitril (675 mg, 1,50 mmol) trong metanol (7,5 mL) và dimetylsulfoxit (0,195 mL) ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, bổ sung từ từ từng giọt dung dịch nước 30% hydro peroxit (0,2 mL, 1,95 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung etyl axetat, hexan, và dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng.

Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa, và làm khô để thu được (E)-4-amino-1-((4-(5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimethylstyryl)sulfonyl)piperidin-4-carboxamit (498 mg, 72%).

MS(ESI) $m/z = 464$ (M+H)⁺

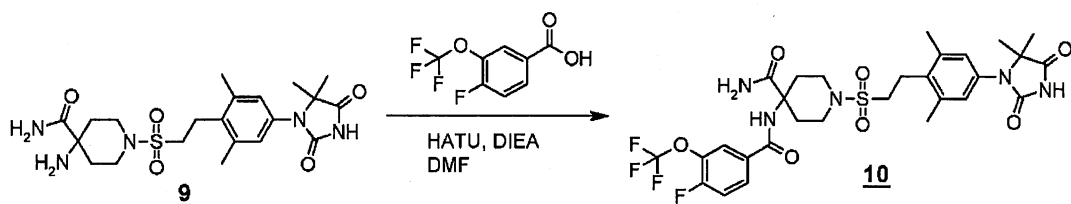
(Phản ứng 1-7)



Khuấy hỗn hợp của (E)-4-amino-1-((4-(5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimethylstyryl)sulfonyl)piperidin-4-carboxamit (1,3 g, 2,8 mmol) và paladi hydroxit trên cacbon (20% Pd) (được làm ẩm bằng xấp xỉ 50% nước) (1,3 g) trong metanol (21 mL) và dimetylformamit (7 mL) trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa, và sau đó cô dịch lọc trong áp suất được giảm để thu được 4-amino-1-((4-(5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimethylphenetyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxamit (998 mg, 77%).

MS(ESI) $m/z = 466$ (M+H)⁺

(Phản ứng 1-8)

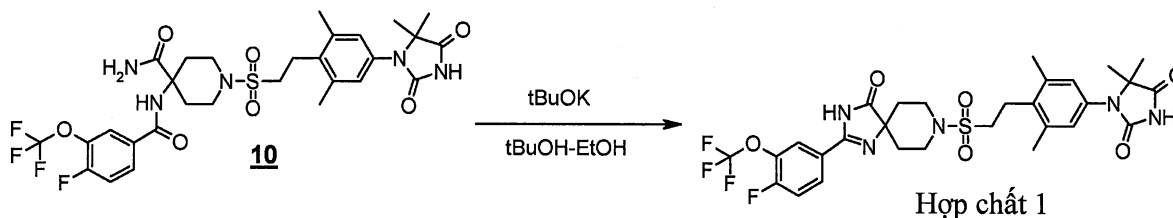


Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronihexaflorophosphat (HATU) (118 mg, 0,309 mmol) vào dung dịch chứa 4-amino-1-((4-(5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimethylphenetyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxamit (120 mg, 0,258 mmol), axit 4-flo-3-(triflometoxy)benzoic (69 mg, 0,309 mmol), và diisopropyletylamin (0,09 ml, 0,516 mmol) trong dimetylformamit (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở đến nhiệt độ

trong phòng trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng bằng nước, và sau đó chiết bằng diclometan. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước muối, rửa bằng natri sulfat khan, và sau đó, cô trong áp suất được giảm để thu được 1-((4-(5,5-dimetyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimetylphenetyl)sulfonyl)-4-(4-flo-3-(triflometoxy)benzamid)piperidin-4-carboxamit (150 mg, 67%).

MS(ESI) $m/z = 672$ (M+H)+

(Phản ứng 1-9)



Bổ sung kali tert-butoxit (75 mg, 0,670 mmol) vào dung dịch đã trộn của 1-((4-(5,5-dimetyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,6-dimetylphenetyl)sulfonyl)-4-(4-flo-3-(triflometoxy)benzamid)piperidin-4-carboxamit (150 mg, 0,223 mmol) trong tert-butanol (2,5 mL) và etanol (2,5 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong khí quyển nitơ ở 50°C trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp này, pha loãng bằng nước, làm mát bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và sau đó chiết bằng diclometan. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó, cô trong áp suất được giảm. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (diclometan - metanol) để thu được 1-(4-(2-((2-(4-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)-3,5-dimetylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion 118 mg, 81%).

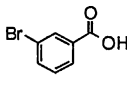
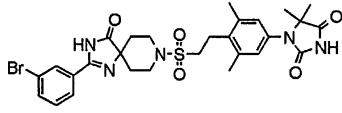
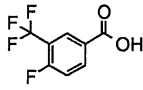
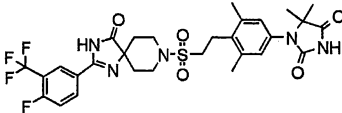
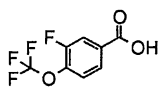
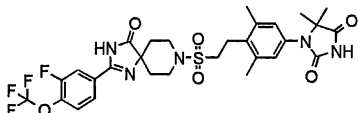
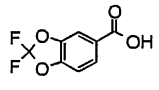
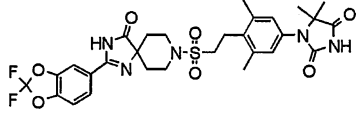
MS(ESI) $m/z = 654$ (M+H)+. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1,40 (6H, s), 1,71-1,80 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,43 (6H, s), 3,22 (4H, s), 3,47-3,57 (2H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 7,01 (2H, s), 7,50-7,57 (1H, m), 7,97-8,04 (1H, m), 8,05-8,12 (1H, m)

Các hợp chất trong các Ví dụ dưới đây được tổng hợp bằng các bước tương tự với

các bước trong các Phản ứng 1-8 và 1-9 trong Ví dụ 1, sử dụng các nguyên liệu ban đầu là axit carboxylic thích hợp, các chất thử, và các dung môi.

(Hợp chất 2-5)

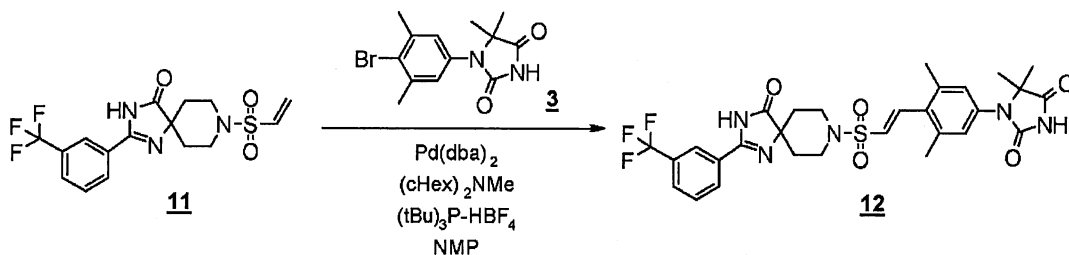
Bảng 1

Hợp chất	Nguyên liệu ban đầu, axit carboxylic	Công thức cấu tạo của hợp chất	Số liệu phân tích
2			MS(ESI) $m/z = 630, 632$ (M+H) ⁺ , ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₅) δ : 1,30 (5H, s), 1,56-1,63 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,37 (6H, s), 3,00-3,08 (2H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,32-3,41 (2H, m), 3,57-3,73 (2H, m), 7,00 (2H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,77-7,82 (1H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 8,13-8,20 (1H, m), 11,10 (1H, brs), 11,70 (1H, brs)
3			MS(ESI) $m/z = 638$ (M+H) ⁺ , ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1,47 (6H, s), 1,70-1,78 (2H, m), 2,09-2,18 (2H, m), 2,40 (6H, s), 3,00-3,08 (2H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,44-3,54 (2H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 6,94 (2H, s), 7,34 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, brs), 8,08-8,13 (1H, m), 8,20-8,24 (1H, m), 10,10 (1H, brs)
4			MS(ESI) $m/z = 654$ (M+H) ⁺ , ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ : 1,30 (6H, s), 1,58-1,64 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,37 (6H, s), 3,00-3,08 (2H, m), 3,22-3,31 (2H, m), 3,32-3,42 (2H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 7,00 (2H, s), 7,76-7,82 (1H, m), 7,95 (1H, d, J=9,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J=9,6, 2Hz), 11,9 (1H, s), 11,79 (1H, s)
5			MS(ESI) $m/z = 632$ (M+H) ⁺ , ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1,47 (6H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 2,11-2,20 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 2,39 (6H, s), 2,98-3,04 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,40-3,52 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 6,94 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,75 (1H, s), 8,49 (1H, brs), 10,46 (1H, brs)

Ví dụ 2

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 6)

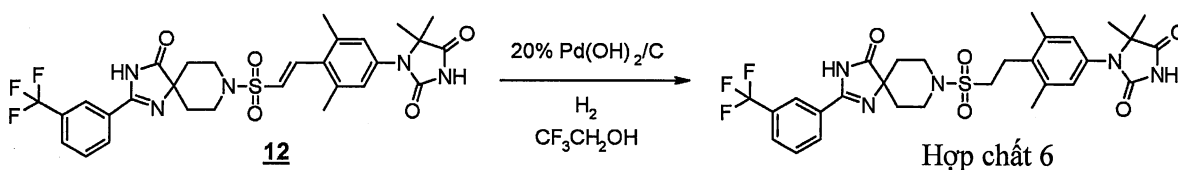
(Phản ứng 2-1)



Khuấy hỗn hợp của 2-(3-(triflometyl)pheyl)-8-(vinylsulfonyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-4-on (150 mg, 0,387mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong tài liệu Các sơ đồ 2, 3, và 12 trong WO2010/126030(A1), 1-(4-bromo-3,5-dimetylphenyl)-5,5-dimetylimidazolidin -2,4-dion (169 mg, 0,542 mmol), bis(dibenzylideneaxeton) paladi (45 mg, 0,077 mmol), axit tri-tert-butylphosphin tetrafloboric (22 mg, 0,077 mmol), và metyldixyclohexylamin (0,123 mL, 0,581 mmol) trong N-metyl-2-pyrrolidon (0,97 mL) ở 100°C trong một giờ trong khí quyển nitơ. Làm nguội hỗn hợp này, làm mát bằng nước, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó, cô trong áp suất được giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat-hexan) để thu được (E)-1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro [4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)vinyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (197 mg, 82%).

MS(ESI) $m/z = 618 (M+H)^+$

(Phản ứng 2-2)



Khuấy hỗn hợp của (E)-1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-

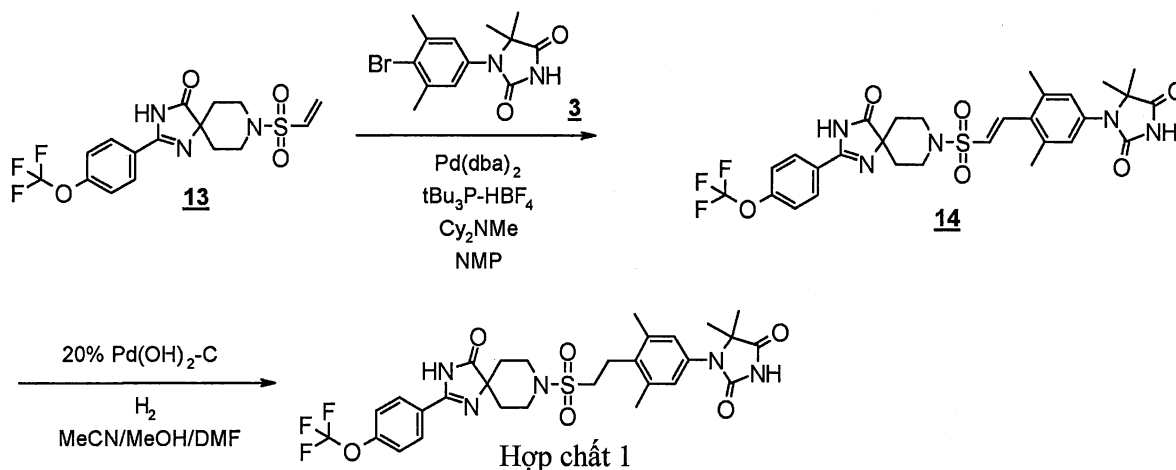
1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)vinyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (195 mg, 0,316 mmol) và paladi hydroxit/cacbon (20% Pd) (được làm ẩm bằng xấp xỉ 50% nước) (195 mg, 0,139 mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ trong khí quyển hydro. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc trong áp suất được giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat - hexan) để thu được 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (121 mg, 62%).

MS(ESI) $m/z = 620$ (M+H)⁺. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1,40 (6H, s), 1,72-1,81 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,44 (6H, s), 3,22 (4H, s), 3,50-3,58 (2H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 7,01 (2H, s), 7,72-7,79 (1H, m), 7,88-7,94 (1H, m), 8,16-8,23 (1H, m), 8,31 (1H, s)

Ví dụ 3

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 7)

(Phản ứng 3)



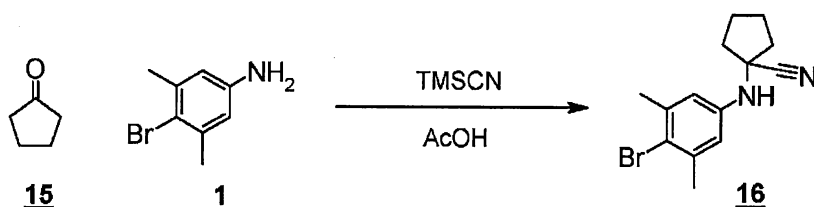
Bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu và các dung môi thích hợp, 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 7) được tổng hợp bằng các bước tương tự với các bước được mô tả trong Ví dụ 2.

MS(ESI) $m/z = 636$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1,47 (6H, s), 1,70-1,78 (2H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 2,40 (6H, s), 3,00-3,07 (2H, m), 3,19-3,25 (2H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 3,81-3,88 (2H, m), 6,94 (2H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,73 (1H, brs), 7,93 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,37 (1H, brs).

Ví dụ 4

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion (Hợp chất 8)

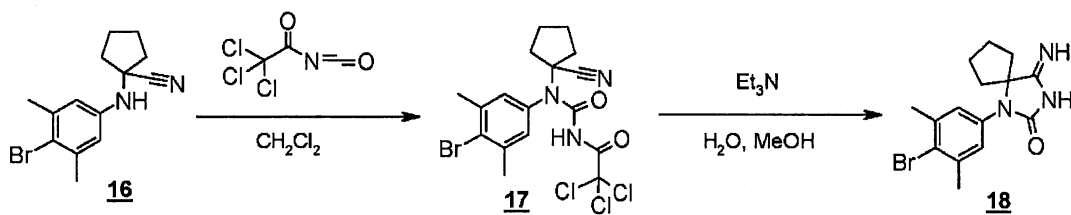
(Phản ứng 4-1)



Bổ sung trimethylsilyl xyanua (0,063 ml, 0,500 mmol) vào hỗn hợp của xyclopentanon (42 mg, 0,500 mmol) và 4-bromo-3,5-dimetylanilin (100 mg, 0,500 mmol) trong axit axetic (0,5 mL), ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ trong khí quyển nitơ. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch nước amoni 28% (1 mL), pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm để thu được 1-((4-bromo-3,5-dimetylphenyl)amino)xyclopentancacbonitril dưới dạng sản phẩm thô (152 mg).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1,83-1,92 (4H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,33-2,42 (2H, m), 2,37 (6H, m), 3,71 (1H, brs), 6,56 (2H, s)

(Phản ứng 4-2)

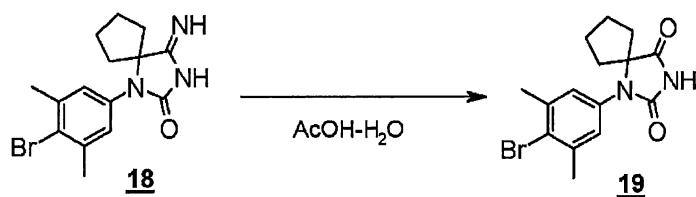


Bổ sung 2,2,2-tricloactylisoxyanat (0,070 mL, 0,593 mmol) vào dung dịch chứa 1-((4-bromo-3,5-dimetylphenyl)amino)xyclopentancacbonitril (145 mg, 0,495 mmol) trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở đến nhiệt độ trong phòng trong một giờ trong khí quyển nitơ.

Bổ sung trietylamin (0,103 mL, 0,742 mmol), nước (0,045 mL), và metanol (0,10 mL) và hồi lưu hỗn hợp này trong 1,5 giờ trong khí quyển nitơ. Làm nguội hỗn hợp này, sau đó pha loãng bằng nước và điều chỉnh độ pH của nó đến 5 sử dụng dung dịch nước axit clohydric 1N, và sau đó, chiết bằng diclometan. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó, cô trong áp suất được giảm để thu được 1-(4-bromo-3,5-dimetylphenyl)-4-imino-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2-one dưới dạng sản phẩm thô.

MS(ESI) $m/z = 336, 338 (M+H)^+$

(Phản ứng 4-3)

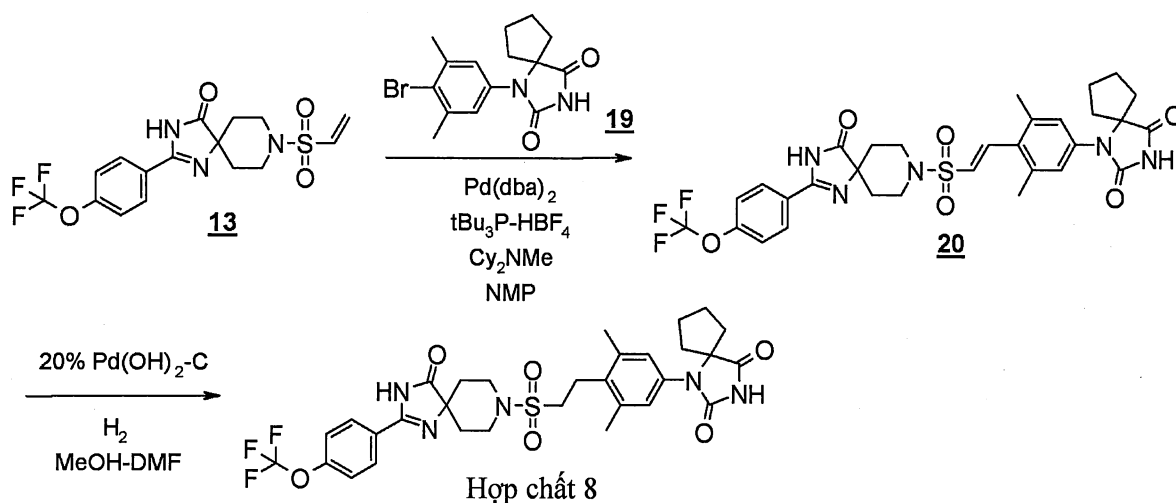


Khuấy hỗn hợp của 1-(4-bromo-3,5-dimetylphenyl)-4-imino-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2-on (sản phẩm thô thu được trong phản ứng) trong axit axetic (1,0 mL) và nước (0,25 mL) trong 1,5 giờ ở 65°C trong khí quyển nitơ. Sau khi bổ sung thêm axit axetic (1,0 mL) và nước (0,25 mL), khuấy hỗn hợp này trong 17 giờ ở 65°C trong khí quyển nitơ. Làm nguội hỗn hợp này, sau đó pha loãng bằng nước và điều chỉnh độ pH của nó đến 8 sử dụng

dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat - hexan) để thu được 1-(4-bromo-3,5-dimethylphenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion (121 mg).

MS(ESI) $m/z = 337, 339 (M+H)^+$

(Phản ứng 4-4)



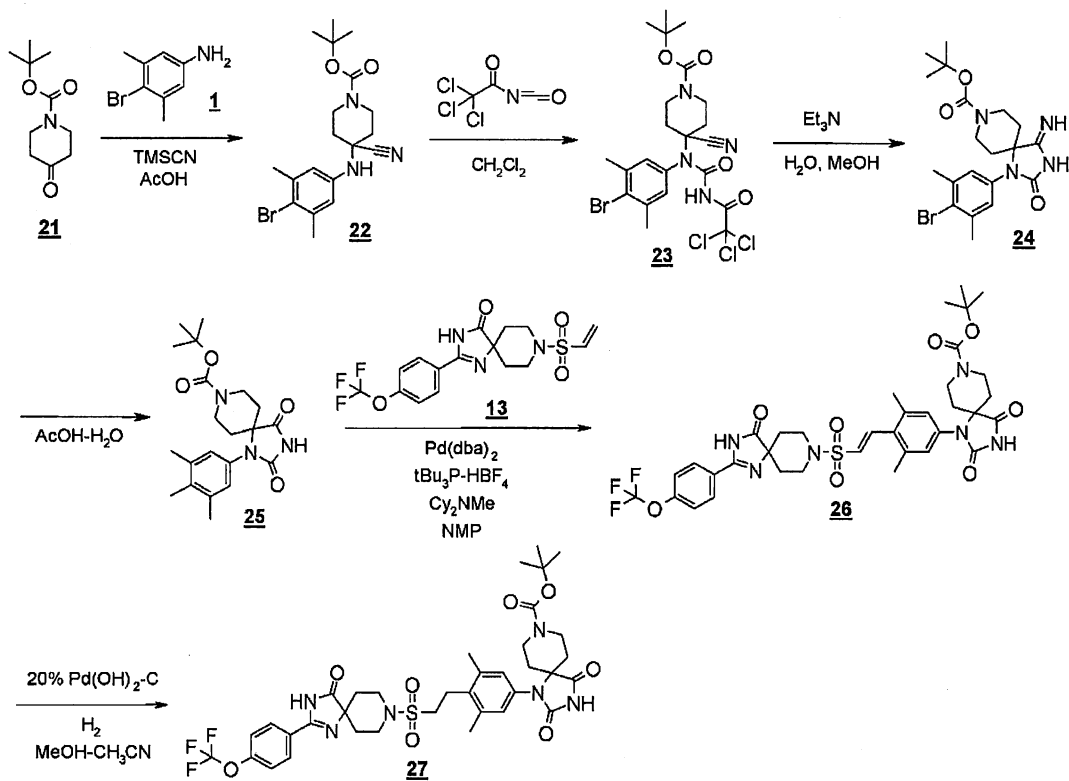
Bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu và các dung môi thích hợp, thu được 1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion (Hợp chất 8) bằng các bước tương tự với các bước được mô tả trong Ví dụ 2.

MS(ESI) $m/z = 662 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,36-1,44 (2H, m), 1,60-1,70 (4H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 1,91-2,06 (4H, m), 2,38 (6H, s), 3,01-3,09 (2H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,30-3,42 (2H, m), 3,70-3,77 (2H, m), 7,03 (2H, s), 7,57 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)

Ví dụ 5

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-8-methyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-2,4-dion (Hợp chất 9)

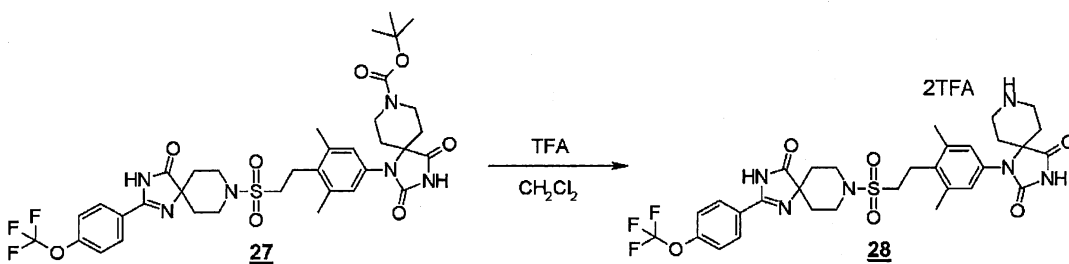
(Phản ứng 5-1)



Bằng cách sử dụng tert-butyl este của axit 4-oxopiperidin-1-carboxylic làm nguyên liệu ban đầu, và sử dụng dung môi thích hợp, thu được este tert-butyl của axit 1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-8-carboxylic bằng các bước tương tự với các bước được mô tả trong Ví dụ 4.

MS(ESI) $m/z = 777$ (M+H)+.

(Phản ứng 5-2)

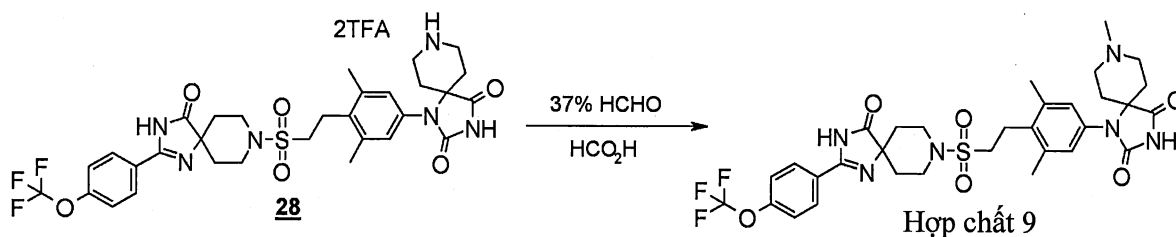


Bổ sung axit triflo axetic (0,05 mL, 0,673 mmol) vào dung dịch đã trộn của

tert-butyl este của axit 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-8-carboxylic (11,7 mg, 0,015 mmol) trong diclometan (0,13 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Đặt hỗn hợp này trong dòng nitơ, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong áp suất được giảm để thu được muối 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-2,4-dion của axit 2-triflo-axetic (13,6 mg).

MS(ESI) $m/z = 677 (M+H)^+$.

(Phản ứng 5-3)



Bổ sung dung dịch nước formaldehyt 37% (0,055 mL) vào hỗn hợp của muối 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-2,4-dion của axit 2-triflo-axetic (21,1 mg, 0,022 mmol) và axit formic (0,033 mL). Đặt hỗn hợp này trong dòng nitơ, và khuấy trong ba giờ đồng thời gia nhiệt ở 80°C. Cô hỗn hợp phản ứng này, và pha loãng cạn thu được bằng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng dung dịch nước natri hydroxit đã pha loãng, làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký (diclometan - metanol) để thu được 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-8-metyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-2,4-dion (4,5 mg, 30%).

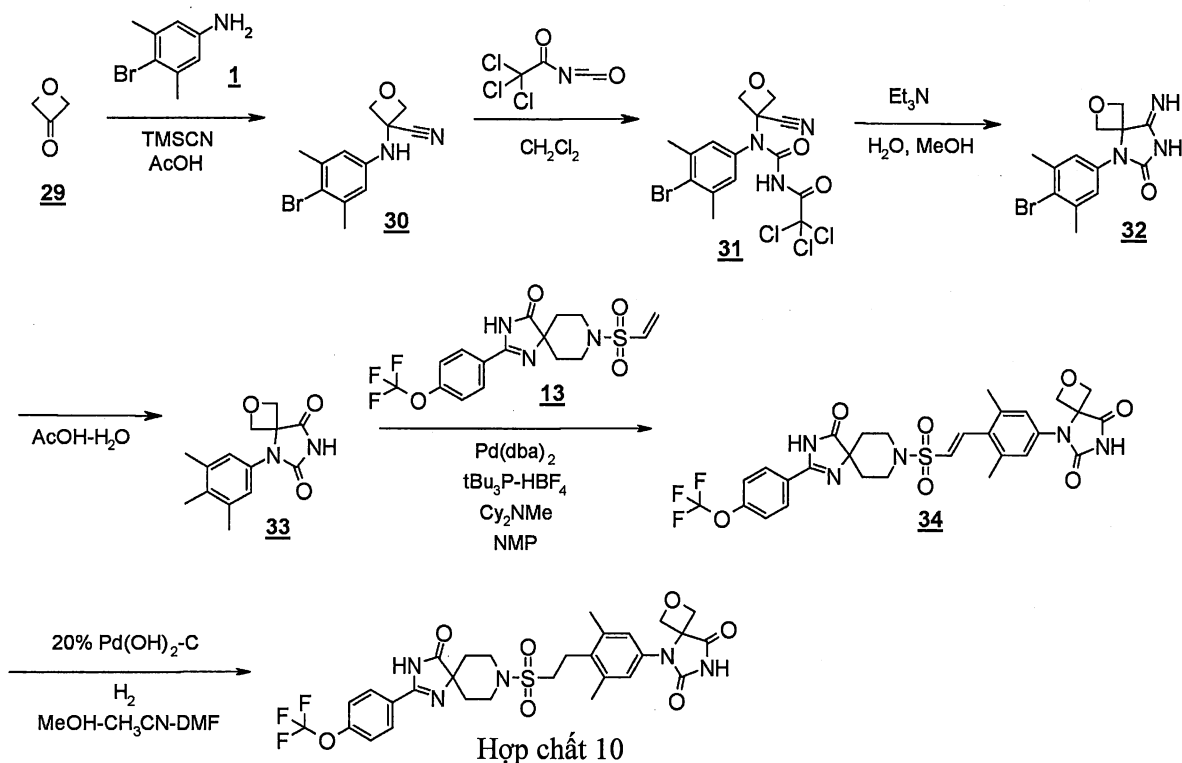
MS(ESI) $m/z = 691 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1,76-1,84 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,02-2,12 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (6H, s), 2,81-2,88 (2H, m), 2,92-3,02 (2H, m),

3,23 (4H, s), 3,51-3,60 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 7,01 (2H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ví dụ 6

5-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6,8-dion (Hợp chất 10)

(Phản ứng 6)



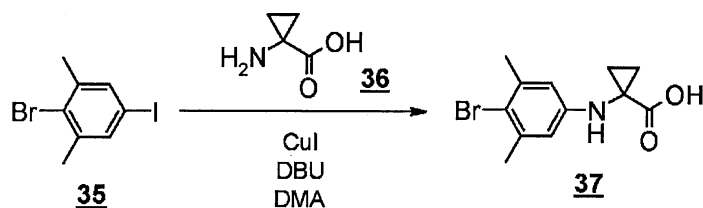
Bằng cách sử dụng oxetan-3-on làm nguyên liệu ban đầu, và sử dụng các dung môi thích hợp, thu được 5-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6,8-dion bằng các bước tương tự với các bước trong Ví dụ 4.

MS(ESI) m/z = 650 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,69-1,77 (2H, m), 2,12-2,22 (2H, m), 2,45 (6H, s), 3,03-3,11 (2H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 3,84-3,91 (2H, m), 4,86 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,03 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,07 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (1H, s), 10,34 (1H, s)

Ví dụ 7

4-(3,5-dimetyl-4-(2-(((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5,7-dion (Hợp chất 11)

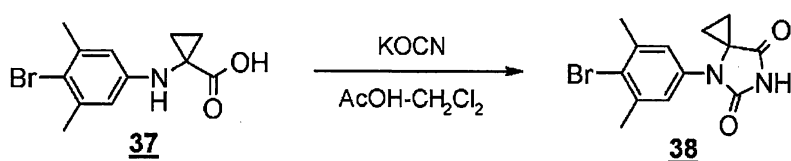
(Phản ứng 7-1)



Khuấy hỗn hợp của 2-bromo-5-iodo-1,3-dimetylbenzen (300 mg, 0,965 mmol), axit 1-aminocyclopropan carboxylic (195 mg, 1,93 mmol), đồng iodua (I) (37 mg, 0,194 mmol), và diazabixycloundecen (0,50 mL, 3,35 mmol) trong dimetylaxetamit (2,6 mL) ở 120°C trong ba giờ trong khí quyển nitơ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng sắc ký cột silicagel (Wakosil C18, axetonitril - nước (axit formic 0,1%)) để thu được axit 1-((4-bromo-3,5-dimetylphenyl)amino)xcyclopropan carboxylic (219 mg, 80%).

MS(ESI) $m/z = 284, 286 (M+H)^+$.

(Phản ứng 7-2)

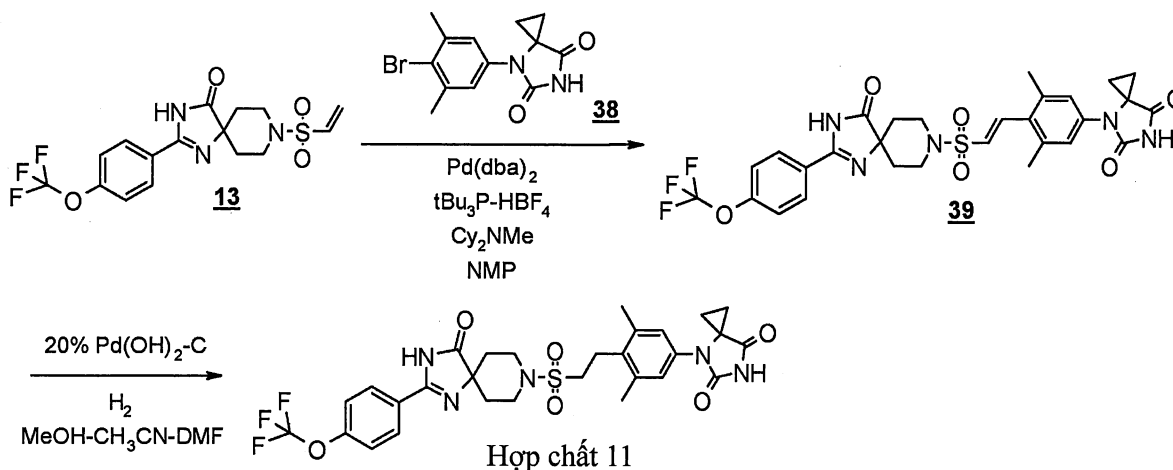


Bổ sung kali xyanat (424 mg, 5,23 mmol) vào hỗn hợp của axit 1-((4-bromo-3,5-dimetylphenyl)amino)xcyclopropan carboxylic (198 mg, 0,697 mmol) trong axit axetic (3 mL) và diclometan (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào để điều chỉnh độ pH đến 8, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp chất hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô trong áp suất được giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl

axetat - hexan) để thu được 4-(4-bromo-3,5-dimethylphenyl)-4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5,7-dion (49 mg, 23%).

MS(ESI) m/z = 309, 311 ($M+H$)⁺.

(Phản ứng 7-3)



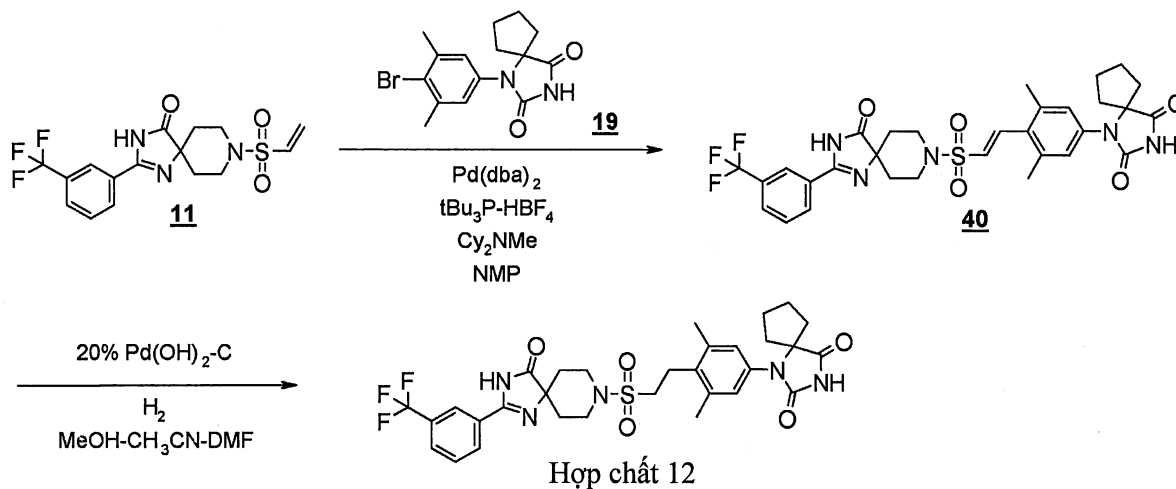
Bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu và các dung môi thích hợp, thu được 4-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5,7-dion (Hợp chất 11) bằng các bước tương tự với các bước trong Ví dụ 2.

MS(ESI) m/z = 634 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0,99-1,03 (2H, m), 1,19-1,27 (4H, m), 1,58-1,64 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,99-3,04 (2H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,67-3,73 (2H, m), 6,95 (2H, s), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ví dụ 8

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion (Hợp chất 12)

(Phản ứng 8)



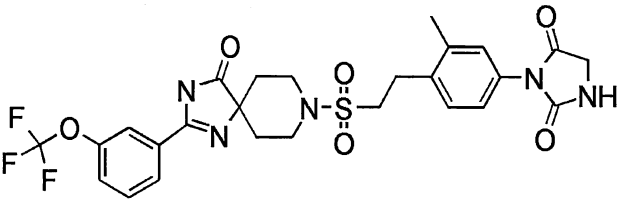
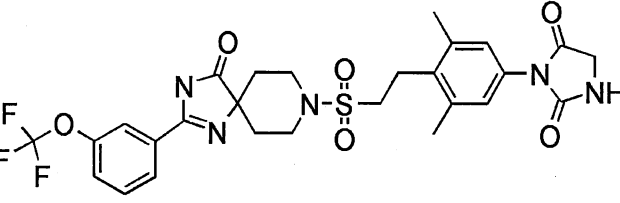
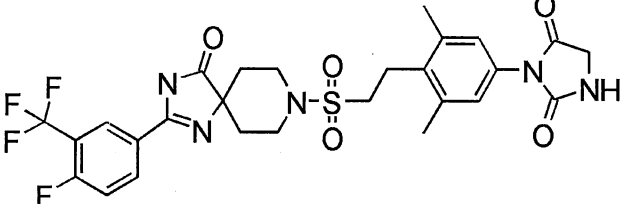
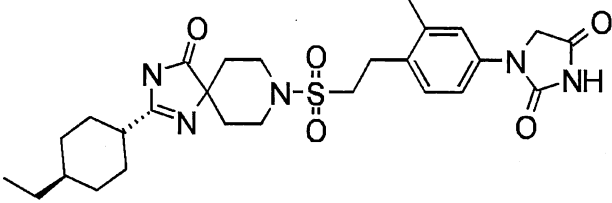
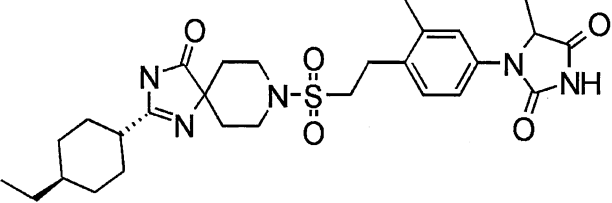
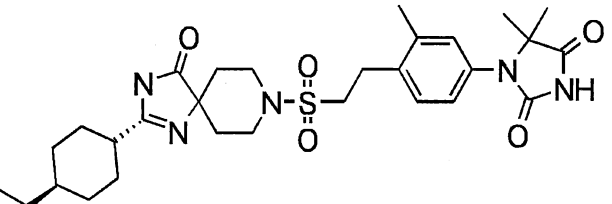
Bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu và các dung môi thích hợp, thu được 1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dione bằng các bước tương tự với các bước trong Ví dụ 2.

MS(ESI) m/z = 646 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1,40-1,48 (2H, m), 1,62-1,71 (4H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 1,97-2,08 (4H, m), 2,41 (6H, s), 3,03-3,10 (2H, m), 2,29-3,34 (2H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,72-3,79 (2H, m), 7,06 (2H, s), 7,84 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,38 (1H, s)

Các ví dụ thử nghiệm

Đối các hợp chất theo sáng chế, các kết quả thử nghiệm về hoạt tính sản xuất cAMP thông qua PTH1R ở người, hoạt tính sản xuất cAMP thông qua PTH1R ở chuột nhắt, độ ổn định chuyển hóa sử dụng vi thể gan người, độ ổn định chuyển hóa sử dụng tế bào gan ở chuột nhắt, và tác động đến nồng độ Ca trong máu ở mô hình chuột nhắt TPTX lần lượt được thể hiện trong các Ví dụ thử nghiệm từ 1 đến 5. Các hợp chất được mô tả trong WO2010/126030A1 được thể hiện trong Bảng 2 được dùng làm các hợp chất so sánh.

Bảng 2

Ví dụ so sánh	Công thức cấu tạo
Ví dụ so sánh 1 WO2012/126030 A1 Hợp chất 792	
Ví dụ so sánh 2 WO2012/126030 A1 Hợp chất 799	
Ví dụ so sánh 3 WO2012/126030 A1 Hợp chất 800	
Ví dụ so sánh 4 WO2012/126030 A1 Hợp chất 878	
Ví dụ so sánh 5 WO2012/126030 A1 Hợp chất 879	
Ví dụ so sánh 6 WO2012/126030 A1 Hợp chất 887	

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính tạo tín hiệu cAMP in vitro của các hợp chất thông qua

PTH1R ở người

(Các peptit)

PTH(1-34) ở người và calcitonin được mua từ Peptide Institute, Inc. (Osaka, Japan), được hòa tan trong axit axetic 10 mM đến 1 mM và được bảo quản trong tủ lạnh ở -80°C.

(Nuôi cấy tế bào)

Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường Eagle được Dulbecco cải biến (Dulbecco's modified Eagle's medium - DMEM) được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò (Hyclone), 100 đơn vị/ml penicillin G và 100 µg/ml streptomycin sulfat (Invitrogen Corp) ở 37°C trong không khí được làm ẩm chứa 5% CO₂.

Phép phân tích quá trình truyền tín hiệu cAMP được tiến hành sử dụng các tế bào LLC-PK1 không biểu hiện PTH1R, và các tế bào HKRK-B7 là các tế bào LLC-PK1 biểu hiện quá mức PTH1R ở người ở $9,5 \times 10^5$ thụ thể/tế bào (Takasu et al., J. Bone. Miner. Res. 14:11-20, 1999).

(Kích thích cAMP)

Các tế bào HKRK-B7 hoặc LLC-PK1 được gieo giống trong đĩa 96 lỗ ở mật độ 1×10^5 tế bào/lỗ và ủ qua đêm. Vào ngày tiếp theo, bổ sung từng chất, hoặc toàn bộ các chất bao gồm: 50 µl đệm thử nghiệm cAMP (DMEM, IBMX 2 mM, albumin huyết thanh bò 0,2 mg/ml, Hepes-NaOH 35 mM, độ pH=7,4) chứa PTH(1-34) ở người, đặt đĩa này trong máy ủ 37°C. Ủ các tế bào này trong 20 phút. Sau khi loại bỏ môi trường, rửa một lần các tế bào này bằng 100 µl đệm thử nghiệm cAMP. Đặt đĩa này trên bột đá khô để làm đông lạnh các tế bào và sau đó, lấy nó khỏi đá khô. Làm tan các tế bào bằng 40 µl HCl 50 mM và làm đông lạnh lại trên đá khô. Đo lượng cAMP nội bào được tạo ra sử dụng kit cAMP EIA mua được trên thị trường (Biotrack cAMP EIA system, GE health care).

(Tính nồng độ cho mức hiệu quả 20% (20% effective concentration - EC20) và nồng độ cho mức hiệu quả 50% (EC50) trong phép đo khả năng tạo ra cAMP in vitro)

Tiến hành các phép phân tích sử dụng phương trình đường cong đáp ứng liều hình chữ S gradient biến thiên. Hoạt tính tạo tín hiệu cAMP của PTH(1-34) ở người ở nồng độ 100 nM được tính là 100%, và nồng độ tại đó mỗi hợp chất thể hiện hoạt tính tạo tín hiệu cAMP ở mức 20% hoặc 50% được tính là EC20 hoặc EC50.

Các kết quả thu được trên các tế bào HKRK-B7 được thể hiện trong Bảng 3.

Mức độ đáp ứng cAMP của các tế bào LLC-PK1 thấp hơn mức độ đáp ứng của các tế bào HKRK-B7.

Bảng 3

Hợp chất	EC20 (μ M)	EC20 (μ M)	Hợp chất	EC20 (μ M)	EC20 (μ M)
Hợp chất 1	1,3	5,8	Hợp chất 9	2,6	12
Hợp chất 2	2,4	14	Hợp chất 10	5,0	21
Hợp chất 3	1,5	7,2	Hợp chất 11	1,5	11
Hợp chất 4	1,6	7,4	Ví dụ so sánh 1	1,5	4,8
Hợp chất 5	1,7	8,1	Ví dụ so sánh 2	3,1	13
Hợp chất 6	2,0	9,0	Ví dụ so sánh 3	2,0	9,0
Hợp chất 7	1,1	4,1	Ví dụ so sánh 4	>505	>1000
Hợp chất 8	1,0	3,6	Ví dụ so sánh 5	3,1	25
			Ví dụ so sánh 6	3,6	32

Ví dụ thử nghiệm 2: Đo hoạt tính tạo tín hiệu cAMP in vitro của các hợp chất thông qua PTH1R ở chuột nhắt

Sử dụng các LLC-PK46_RATIO_PTH1R biểu hiện quá mức PTH1R ở chuột nhắt, thu được ở Chugai Pharmaceutical thay cho các tế bào HKRK-B7 để tiến hành các phép đo

theo cách tương tự với Ví dụ thử nghiệm 1.

Các kết quả thu được bằng cách sử dụng các tế bào LLC-PK46_RATO_PTH1R được thể hiện trong Bảng 4.

Giá trị EC20 của hoạt tính tạo tín hiệu cAMP in vitro của thụ thể PTH1 ở chuột nhắt có mối tương quan tốt với giá trị này của PTH1R ở người. Cũng quan sát thấy giá trị EC50 giữa chuột nhắt và người có tương quan tốt.

Bảng 4

Hợp chất	EC20 (μ M)	EC20 (μ M)
Hợp chất 7	0,5	2,4
Hợp chất 8	0,4	1,9
Hợp chất 10	3,0	12
Hợp chất 11	0,8	3,2
Ví dụ so sánh 1	0,8	2,3

Ví dụ thử nghiệm 3: Xác định độ ổn định chuyển hóa sử dụng các vi thể gan người

Trong đệm phosphat 0,1M (độ pH=7,4), vi thể gan người được ủ với hợp chất hoặc Ví dụ so sánh với sự có mặt của NADPH ở 37°C trong một khoảng thời gian xác định. Nồng độ của hợp chất gốc tại mỗi thời điểm phản ứng được đo sử dụng LC/MS/MS, và độ thanh thải riêng (μ L/phút/mg protein) được tính từ hệ số góc của đồ thị được xây dựng từ thời gian phản ứng so với tỷ lệ dư.

<Các điều kiện thử nghiệm>

Nồng độ hợp chất : 1 μ M

Vi thể: 0,5 mg/mL

NADPH: 1 mM

Thời gian phản ứng: 0, 5, 15, và 30 phút

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 5. Các hợp chất từ 1 đến 11 thể hiện độ ổn định chuyển hóa cao đối với vi thể gan người so với các Ví dụ so sánh từ 1 đến 6.

Bảng 5

Hợp chất	Độ thanh thải ($\mu\text{l/phút/mg}$)
Hợp chất 1	21
Hợp chất 2	38
Hợp chất 3	29
Hợp chất 4	27
Hợp chất 5	37
Hợp chất 6	29
Hợp chất 7	30
Hợp chất 8	35
Hợp chất 9	28

Hợp chất	Độ thanh thải ($\mu\text{l/phút/mg}$)
Hợp chất 10	29
Hợp chất 11	19
Hợp chất 12	63
Ví dụ so sánh 1	84
Ví dụ so sánh 2	61
Ví dụ so sánh 3	74
Ví dụ so sánh 4	74
Ví dụ so sánh 5	112
Ví dụ so sánh 6	154

Ví dụ thử nghiệm 4: Xác định độ ổn định chuyển hóa sử dụng tế bào gan ở chuột nhắt

Các tế bào gan được chuẩn bị từ gan chuột nhắt (SD, chuột cái) bằng phương pháp truyền collagenaza. Hợp chất trong các Ví dụ hoặc Ví dụ so sánh được bổ sung vào, và hỗn hợp này được ủ ở 37°C trong một khoảng thời gian xác định, sau đó thêm dung dịch ngừng phản ứng. Nồng độ của hợp chất gốc ở mỗi thời điểm phản ứng được đo sử dụng LC/MS/MS, và độ thanh thải riêng ($\mu\text{L/phút/mg protein}$) được tính từ hệ số góc của đồ thị được xây dựng từ thời gian phản ứng so với tỷ lệ dư.

<Các điều kiện thử nghiệm>

Nồng độ tế bào: 1×10^6 tế bào/mL

Nồng độ hợp chất: 1 μ M

Môi trường: Môi trường Williams E

Thời gian phản ứng: 0, 15, 30, 60, 120, và 240 phút

Dung dịch ngừng phản ứng: axetonitril / 2-propanol (4/6, v/v)

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 6. Độ ổn định chuyển hóa trong tế bào gan ở chuột nhắt của các hợp chất 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, và 11 tăng so với các Ví dụ so sánh 1, 2, 3, 5, và 6.

Bảng 6

Hợp chất	Độ thanh thải (μ l/phút/mg)
Hợp chất 1	7,6
Hợp chất 2	3,0
Hợp chất 3	17
Hợp chất 4	2,2
Hợp chất 5	1,0
Hợp chất 6	1,4
Hợp chất 7	0,9
Hợp chất 8	3,0

Hợp chất	Độ thanh thải (μ l/phút/mg)
Hợp chất 9	1,8
Hợp chất 10	0,3
Hợp chất 11	-0,6
Ví dụ so sánh 1	5,8
Ví dụ so sánh 2	5,9
Ví dụ so sánh 3	22
Ví dụ so sánh 5	22
Ví dụ so sánh 6	22

Ví dụ thử nghiệm 5: Tác động đến nồng độ Ca trong máu ở mô hình chuột nhắt TPTX

Chuột nhắt cái bốn tuần tuổi Crl:CD(SD) được lấy từ nguồn Charles River Japan (Atsugi Breeding Center), và được cho làm quen với điều kiện thí nghiệm tiêu chuẩn bao gồm nhiệt độ 20-26°C và độ ẩm 35-75% trong 1 tuần. Các con chuột này được nhận nước vôi và được cho ăn theo nhu cầu bằng thức ăn chuẩn dành cho loài gặm nhấm (CE-2)

(CLEA Japan, Inc.) chứa 1,1% canxi, 1,0% axit phosphoric, và 250 IU/100 g vitamin D3.

TPTX được thực hiện trên chuột nhất 5 tuần tuổi. Một trong số những cá thể chuột này được mổ giả (Sham). Các cá thể chuột có nồng độ Ca trong huyết thanh nhỏ hơn 8 mg/dL ở thời điểm 4 ngày sau khi mổ được chọn để dùng làm chuột nhất TPTX. 5 ngày sau khi mổ, những con chuột này được chia thành 8 nhóm TPTX và một nhóm Sham (n=5, mỗi nhóm) dựa trên thể trọng của chúng và nồng độ Ca trong huyết thanh đo được ở thời điểm 4 ngày sau khi mổ. Nhóm Sham và nhóm TPTX-chất dẫn chỉ được dùng một mình dung môi với thể tích 10 mL/kg. Mỗi chế phẩm thử nghiệm được dùng riêng qua đường miệng cho mỗi nhóm chế phẩm thử nghiệm TPTX bằng cách hòa tan trong dung môi ở liều 30 mg/10 mL/kg. Thành phần dung môi bao gồm 10% dimethylsulfoxit (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 10% Cremophor EL (Sigma-Aldrich Japan LLC), 20% hydroxypropyl- β -cyclodextrin (Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.), glyxin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.); và độ pH được điều chỉnh lên 10. Ngay trước khi dùng mỗi mẫu chế phẩm, tiến hành lấy máu trước, và sau đó, lấy máu ở các thời điểm 2, 6, 10, và 24 giờ sau khi dùng để đo nồng độ Ca trong huyết thanh. Mỗi lần lấy máu được tiến hành bằng cách lấy máu ở động mạch cổ trong điều kiện gây mê bằng cách cho chúng hít isofluran.

Đo mức Ca trong huyết thanh: Huyết thanh thu được bằng cách ly tâm từ máu đã lấy đo được bằng sử dụng máy phân tích tự động TBA-120FR (Toshiba Medical Systems Corporation).

Để phân tích thống kê các kết quả của các nghiên cứu trên động vật, số liệu được thể hiện bằng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn (standard error - SE). Phân tích thống kê được thực hiện bằng phép thử không ghép cặp trong gói phần mềm SAS Preclinical Package (Ver 5,00,010720, SAS Institute Japan, Tokyo, Japan). Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê của mỗi nhóm thử nghiệm so với nhóm TPTX-Chất dẫn, nhóm Ví dụ so sánh 1, và nhóm Ví dụ so sánh 2 lần lượt được thể hiện là #, *, và †.

Giá trị Pre cho nồng độ Ca trong huyết thanh bằng 9,9 mg/dL đối với nhóm Sham, và 5,3-6,2 mg/dL đối với mỗi nhóm TPTX. Nồng độ Ca trong huyết thanh của từng hợp chất trong thời gian lên đến 24 giờ sau khi dùng được thể hiện trên Fig.1 dưới dạng giá trị thay đổi (trung bình) so với giá trị Pre. Ngoài ra, đối với tất cả các hợp chất, nồng độ Ca trong huyết thanh đạt đỉnh ở thời điểm 6 giờ sau khi dùng hoặc 10 giờ sau khi dùng mỗi hợp chất.

Các hợp chất 6, 7, và 8 có độ ổn định cao trong tế bào gan ở chuột nhắt thể hiện các thay đổi lớn hơn nhiều so với giá trị Pre, và việc dùng chúng qua đường miệng cho thấy các tác dụng mạnh đối với tác động của Ca trong máu. Mặt khác, Hợp chất 1, và các Ví dụ so sánh 1 và 2 có độ ổn định cao trong tế bào gan ở chuột nhắt thể hiện các thay đổi (+) so với giá trị Pre nhỏ hơn so với Các hợp chất 6, 7, và 8. Cụ thể, các hợp chất 7 và 8 có ý nghĩa thống kê so với các Ví dụ so sánh 1 và 2.

Ngoài ra, các hợp chất 6, 7, và 8 có độ ổn định cao trong tế bào gan ở chuột nhắt thể hiện các giá trị lớn nhất ở mỗi cá thể nằm trong khoảng từ 7,8 đến 8,5 mg/dL vào thời điểm 6 hoặc 10 giờ sau khi dùng và đạt được khoảng nồng độ Ca trong huyết thanh mong muốn điều trị nằm trong khoảng từ 7,6 đến 8,8 mg/dL ở các bệnh nhân bị bệnh giảm năng tuyến giáp. Mặt khác, khoảng nồng độ mong muốn điều trị này có thể không đạt được vào thời điểm đo bất kỳ đối với Hợp chất 1, và Ví dụ so sánh 1 và 2 có độ ổn định chuyển hóa trong tế bào gan ở chuột nhắt thấp.

Từ các kết quả thử nghiệm nêu trên, các hợp chất 6, 7, và 8 có hoạt tính tạo tín hiệu cAMP mạnh trong các tế bào bị buộc biểu hiện PTH1R ở chuột nhắt và độ ổn định cao khi không bị phân cắt trong quá trình chuyển hóa trong các tế bào gan chuột nhắt được phát hiện là thể hiện các tác dụng mạnh đối với hoạt động của canxi trong máu ở chuột nhắt khi được dùng qua đường miệng. Các hợp chất cũng có hoạt tính tạo tín hiệu cAMP trong các tế bào bị buộc biểu hiện PTH1R ở người và độ ổn định chuyển hóa cao trong vi thể gan người

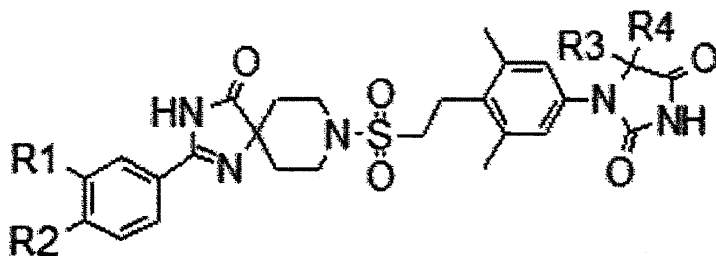
so với các hợp chất so sánh; và chúng được mong đợi là có tác dụng điều trị cao khi được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân bị bệnh giảm năng tuyến giáp. Ngoài ra, các hợp chất có công thức (1), có hoạt tính tạo tín hiệu cAMP trong các tế bào bị buộc biểu hiện PTH1R ở người và thể hiện độ ổn định chuyển hóa trong vi thể gan người với cùng mức độ so với các hợp chất 6, 7, và 8, cũng được mong đợi có tác dụng điều trị cao ở các bệnh nhân bệnh giảm năng tuyến giáp.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất các hợp chất có tác động mạnh giống PTH và độ ổn định chuyển hóa cao. Sáng chế cũng đề xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm xương khớp, gãy xương, bệnh xương bất hoạt, chứng loạn sản sụn, giảm nguyên bào sụn, chứng nhuyễn xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp, bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh giảm năng tuyến giáp, tăng phosphat huyết, khối u vôi hóa hoặc các bệnh tương tự khác, hoặc di chuyển tế bào mầm.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức tổng quát (1) dưới đây hoặc muối được dụng của nó:



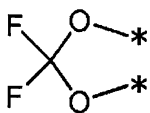
(1)

trong đó:

khi R1 và R2 đều không phải là hydro thì R1 và R2 độc lập là:

- 1) hydro;
- 2) nguyên tử halogen;
- 3) nhóm alkyl chứa một hoặc hai cacbon có thể được thế bằng một đến năm nguyên tử flo;
- hoặc
- 4) nhóm alkoxy chứa một hoặc hai cacbon có thể được thế bằng một đến năm nguyên tử flo;
- hoặc

R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

R3 và R4 độc lập là nhóm metyl có thể được thế bằng một đến ba nguyên tử flo; hoặc

R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh (trong đó, một trong số các nguyên tử cacbon tạo ra vòng này có thể được thay thế bằng

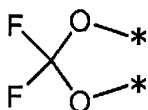
nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nguyên tử nitơ được thế methyl hoặc không được thế).

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R1 và R2 được chọn từ các cách kết hợp dưới đây:

1) R1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và R2 là nguyên tử hydro, nhóm triflometyl, hoặc nhóm triflometoxy (với điều kiện R1 và R2 đều không phải là nguyên tử hydro);

2) R1 là nhóm triflometyl hoặc nhóm triflometoxy, và R2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

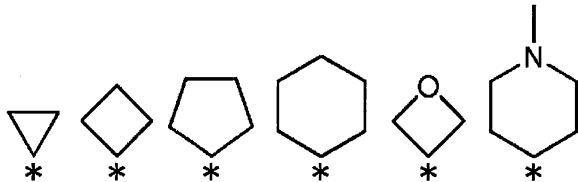
3) R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó, mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

R3 và R4 là các nhóm methyl; hoặc

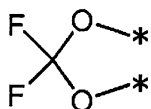
R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng dưới đây:



(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R1 và R2 được chọn từ các cách kết hợp dưới đây:

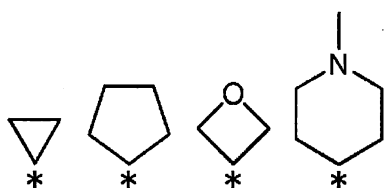
- 1) R1 là nhóm triflometoxy và R2 là nguyên tử flo;
- 2) R1 là nguyên tử brom và R2 là nguyên tử hydro;
- 3) R1 là nhóm triflometoxy và R2 là nguyên tử flo;
- 4) R1 là nguyên tử flo và R2 là nhóm triflometoxy;
- 5) R1 là nhóm triflometyl và R2 là nguyên tử hydro;
- 6) R1 là nguyên tử hydro và R2 là nhóm triflometoxy;
- 7) R1 và R2 liên kết với nhau tạo ra nhóm có công thức dưới đây:



(trong đó mỗi * thể hiện một vị trí liên kết với phần phenyl); và

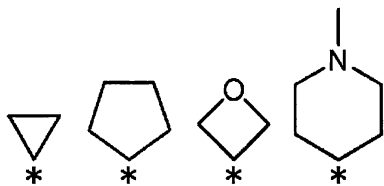
R3 và R4 là các nhóm methyl; hoặc

R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng sau đây:



(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R3 và R4 là các nhóm methyl.
5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R3 và R4, cùng với nguyên tử cacbon được liên kết, tạo ra vòng được chọn từ các vòng dưới đây:



(trong đó * thể hiện một vị trí liên kết với phần imidazolidin-2,4-dion).

6. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(4-(2-((2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(3-bromophenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(3-fluorophenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(4-(2-((2-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion;

1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion;

1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-8-metyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-2,4-dion;

5-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6,8-dion; và

4-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5,7-dion.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(3,5-dimetyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-1-en-8-yl)sulfonyl)etyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-2,4-dion.

10. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 làm hoạt chất.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này được bào chế để dùng qua đường miệng.

12. Dược phẩm để hoạt hóa đáp ứng cAMP nội bào chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 làm hoạt chất.

13. Chất di chuyển tế bào mầm, hoặc chất để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm xương khớp, gãy xương, bệnh xương bất hoạt, chứng loạn sản tủy, giảm nguyên bào sụn, chứng

nhuyễn xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp, bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh giảm năng tuyến giáp, tăng phosphat huyết hoặc khối u vôi hóa, chứa hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 làm hoạt chất.

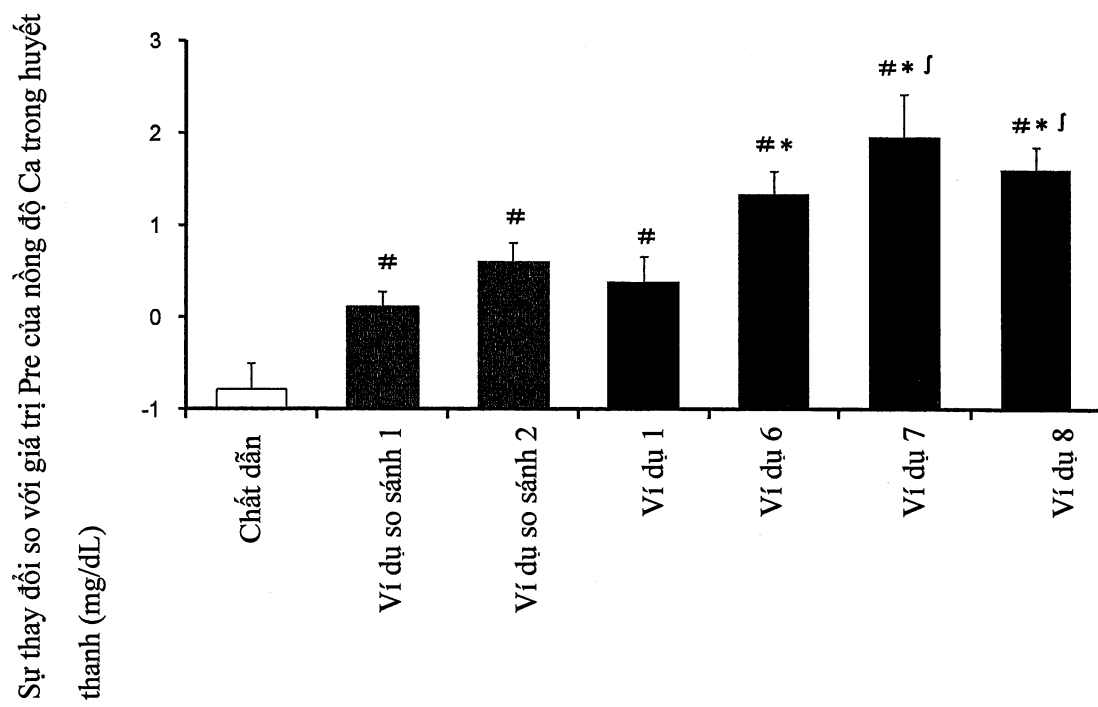


FIG. 1