



(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

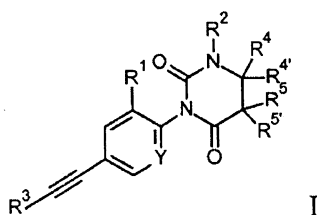
(11) 
1-0021751

(51)⁷ **C07D 401/14**, 401/04, 401/10, 403/04, (13) **B**
239/22, 471/04, 487/04, 491/107,
498/04, A61K 31/506, 31/527, 31/519,
31/505, A61P 25/16, 25/22

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2016-03056 | (22) | 24.02.2015 | | |
| (86) | PCT/EP2015/053785 | 24.02.2015 | (87) | WO2015/128307 | 03.09.2015 |
| (30) | 14156461.7 | 25.02.2014 | EP | | |
| (45) | 25.09.2019 | 378 | (43) | 26.12.2016 | 345 |
| (73) | F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland | | | | |
| (72) | VIEIRA, Eric (CH), JAESCHKE, Georg (DE), GUBA, Wolfgang (DE), RICCI,
Antonio (IT), RUEHER, Daniel (CH), BIEMANS, Barbara (NL), PLANCHER, Jean-
Marc (FR), O' HARA, Fionn (GB) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | | | |
-

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

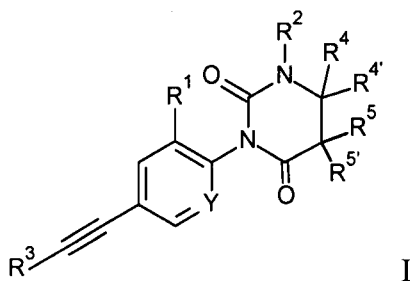
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



trong đó các tham số Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ và R^{5'} là như được xác định trong bản mô tả; hoặc muối được dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Các hợp chất này được dùng để điều trị bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, chứng tự kỷ, bảo vệ hệ thần kinh, bệnh ung thư, trầm cảm và đái tháo đường typ 2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



trong đó :

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R² là hydro hoặc alkyl thấp;

hoặc R² cùng với R⁴ tạo thành vòng dị vòng có 6 cạnh chứa -CH₂-CH₂-O-CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-NR-C(O)-;

R là hydro, alkyl thấp, phenyl hoặc benzyl;

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

R^{4'} là hydro, alkyl thấp hoặc alkoxyalkyl thấp;

R⁴ là hydro, alkyl thấp, phenyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc alkoxy thấp, hoặc là xycloalkyl, hoặc là pyridinyl tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp hoặc =O, hoặc là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng alkyl thấp, alkoxy thấp hoặc =O, hoặc là 1-alkyl thấp-pyridinyl, hoặc là pyrazinyl, hoặc là pyridazinyl tùy ý được thế bằng alkyl thấp, alkoxy thấp hoặc =O, hoặc là 1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, hoặc là 6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl;

hoặc R^4 cùng với R^4 tạo thành vòng dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa $-(CH_2)_5-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ hoặc $CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2$;

R^5 và $R^{5'}$ là hydro hoặc alkyl thấp;

hoặc R^4 cùng với R^5 tạo thành vòng 5 cạnh no chứa $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

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

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

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

Bệnh Parkinson là bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển làm mất các neuron gây tiết dopamin trong chất đen (substantia nigra-SN). Một hậu quả của việc không tiết dopamin trong bệnh này là một loạt các rối loạn vận động, bao gồm chứng chậm chạp, chứng mất vận động, run, rối loạn dáng đi và các vấn đề liên quan đến việc cân bằng. Những rối loạn vận động này tạo thành dấu hiệu đặc trưng cho PD, mặc dù có nhiều triệu chứng không vận động khác cũng liên quan đến bệnh này. Vào giai đoạn sớm của quá trình tiến triển bệnh, các triệu chứng PD được điều trị hiệu quả bằng cách thay thế hoặc tăng dopamin, bằng cách sử dụng các chất chủ vận thụ thể dopamin D2, levodopa hoặc các chất ức chế monoamin oxidaza B. Tuy nhiên, vì bệnh này tiến triển nên các tác nhân này trở nên kém hiệu quả hơn trong việc kiểm soát các triệu chứng vận động. Ngoài ra, việc sử dụng chúng bị hạn chế do xuất hiện các tác dụng phụ bao gồm rối loạn vận động do chất chủ vận dopamin gây ra.

Do vậy, vẫn cần phương pháp mới để điều trị PD, có thể cải thiện hiệu quả kiểm soát các triệu chứng vận động.

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

Nghiên cứu về thuốc mới có tác dụng làm giảm các triệu chứng vận động của bệnh Parkinson đồng thời làm giảm bớt sự thoái hóa tiếp diễn của các neuron thể vân được đặc biệt quan tâm. Chất chủ vận orthosteric của mGluR4, L-AP4, đã cho thấy tác dụng bảo vệ thần kinh trên các mô hình loài gặm nhấm 6-OHDA có PD và chất điều biến dị cấu dương đầu tiên (-)-PHCCC ở những con chuột bị thoái hóa thể vân được điều trị bằng 1-metyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP). Những nghiên cứu này đưa ra bằng

chứng tiền lâm sàng gợi ý rằng các chất hoạt hóa mGluR4 sẽ là phương pháp có giá trị, không chỉ để điều trị triệu chứng của PD, mà còn có thể được dùng làm các chất biến đổi bệnh cho chỉ định bệnh này.

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

Rối loạn lo âu là một trong số các rối loạn tâm thần phổ biến nhất trên thế giới, và xuất hiện cùng với bệnh Parkinson (*Prediger R, et al. Neuropsychopharmacology* 2012;62:115-24). Sự truyền thần kinh gây tiết glutamat quá mức là một dấu hiệu quan trọng của bệnh lý thần kinh lo âu. Dựa vào việc nằm trước synap của mGluR4 trong các vùng não liên quan đến bệnh lo âu và các rối loạn tâm trạng, và việc thuốc thể hệ mới làm giảm tính kích thích não quá mức, các chất hoạt hóa mGluR4 có thể dùng để điều trị chứng lo âu (*Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004).

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

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

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

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

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

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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I^{nếu cần} và các muối được dùng của chúng dùng làm dược chất, quy trình điều chế chúng cũng như các hợp chất có công thức I để sử dụng chúng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn, liên quan đến các chất điều biến dị cấu cho thụ thể mGluR4, như bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, tự kỷ, bảo vệ thần kinh, ung thư, trầm cảm và đái tháo đường typ 2 và được phẩm chứa các hợp chất có công thức I.

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

Mô tả văn tắt ~~các~~ hình vẽ

Fig. 1: Minh họa điểm chính của thử nghiệm trong thử nghiệm sàng lọc tập hợp mGlu4 PAM Ca²⁺ và xác định các giá trị EC₅₀ và % Emax.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

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

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

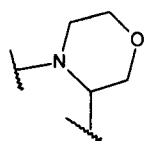
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkoxyalkyl thấp” dùng để chỉ nhóm alkoxy thấp như được xác định ở trên, nhóm này liên kết với nhóm alkyl thấp.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ vòng nó có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl hoặc xycloheptenyl.

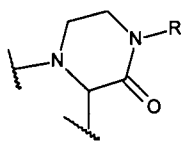
Thuật ngữ “halogen” dùng để chỉ clo, iot, flo và brom.

Thuật ngữ “alkyl thấp được thế bằng halogen” dùng để chỉ nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, ví dụ các nhóm sau: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, CF_2CHF_2 , $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ hoặc $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$. Nhóm “alkyl thấp được thế bằng halogen” được ưu tiên là CF_3 .

Thuật ngữ “hoặc R^2 cùng với R^4 tạo thành vòng dị vòng có 6 cạnh chứa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ có nghĩa là

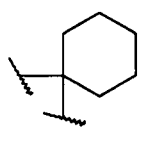


hoặc

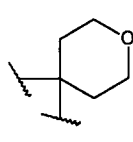


và R như được mô tả ở trên.

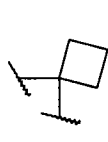
Thuật ngữ “hoặc R^4 cùng với R^4 tạo thành vòng dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ có nghĩa là



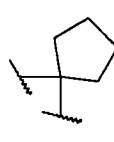
,



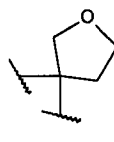
,



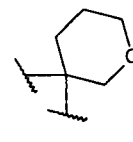
,



,

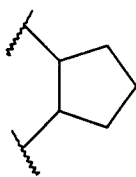


hoặc



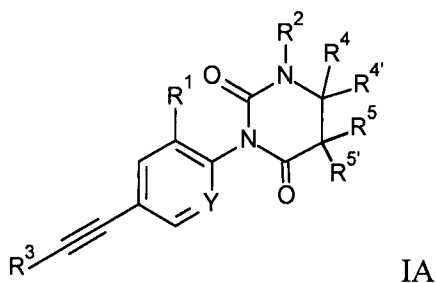
.

Thuật ngữ “hoặc R^4 cùng với R^5 tạo thành vòng 5 cạnh no chứa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ “ có nghĩa là



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

Một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức IA



IA

trong đó

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R² là hydro hoặc alkyl thấp;

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

R^{4'} là hydro, alkyl thấp hoặc alkoxyalkyl thấp;

R⁴ là hydro, alkyl thấp, phenyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc alkoxy thấp, hoặc là xycloalkyl, hoặc là pyridinyl tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp hoặc =O, hoặc là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng alkyl thấp, alkoxy thấp hoặc =O, hoặc là 1-alkyl thấp-pyridinyl, hoặc là pyrazinyl, hoặc là pyridazinyl tùy ý được thế bằng alkyl thấp, alkoxy thấp hoặc =O, hoặc là 1-metylpyrolo[2,3-

b]pyridin-5-yl, hoặc là 6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl; R^5 và $R^{5'}$ là hydro hoặc alkyl thấp;

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

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

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6,6-trimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

(5RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5,6,6-tetrametyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

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

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

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

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

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

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

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

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dietyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

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

- (6RS)-1,6-dimethyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-1,6-dimethyl-6-phenyl-3-[4-(2-phenyletynyl)phenyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-isopropyl-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(metoxymetyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-xyclohexyl-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[3-clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-(3-clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-(2-clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-(4-clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-(3-metoxyphenyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-tert-butyl-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-tert-butyl-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[3-flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-1,6-dimethyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-etyl-1-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-(6-Clo-3-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(6-metyl-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyrimidin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

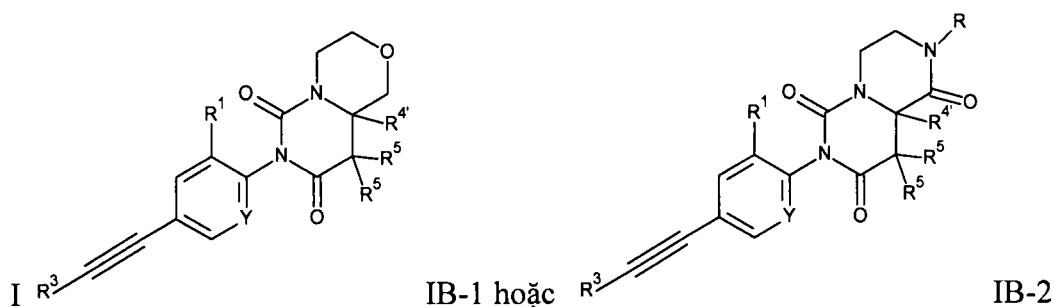
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyrimidin-5-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyrazin-2-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyridazin-3-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(5-flo-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-6-(2-Clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyridazin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-metyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxo-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-6-(2-Clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(1-etyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(1-isopropyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-isopropoxy-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2-Clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-6-phenyl-6-(triflometyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxo-4-pyridyl)-1,6-dimetylhexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-2-oxo-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-(2-metyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,6-dimetylhexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-oxo-1H-pyrimidin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1,6-dimetylhexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion; hoặc

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion.

Một mục đích khác của sáng chế là các hợp chất có các công thức IB-1 và IB-2



trong đó

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R là hydro, alkyl thấp, phenyl hoặc benzyl;

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

R^{4'} là hydro, alkyl thấp hoặc alkoxyalkyl thấp;

R⁵ và R^{5'} là hydro hoặc alkyl thấp;

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

chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ các hợp chất sau

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-1H-pyrimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-dion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,9a-dimetyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

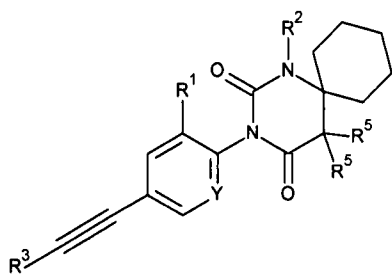
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-isopropyl-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-benzyl-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

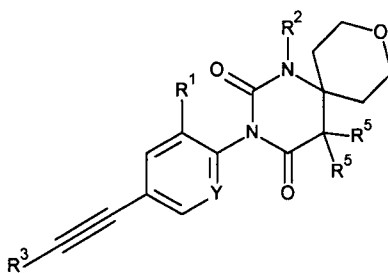
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-phenyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

(9aRS)-7-[2-Clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion.

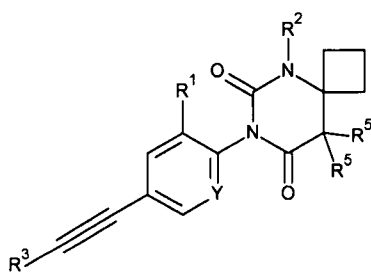
Một mục đích khác của sáng chế là các hợp chất có các công thức IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 và IC-6



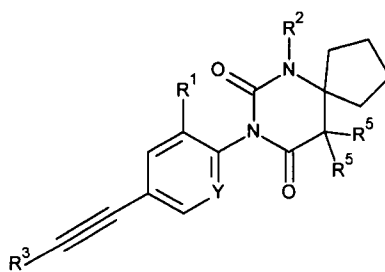
IC-1,



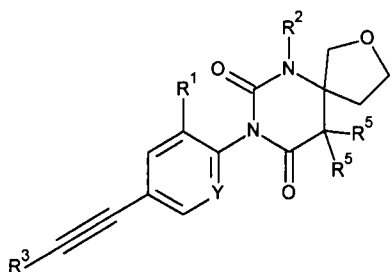
IC-2



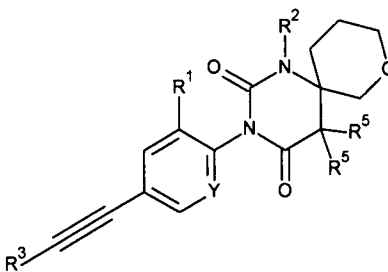
IC-3,



IC-4



IC-5,



IC-6

trong đó

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R² là hydro hoặc alkyl thấp;

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

R⁵ và R^{5'} là hydro hoặc alkyl thấp;

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

chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ

các hợp chất sau

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-9-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

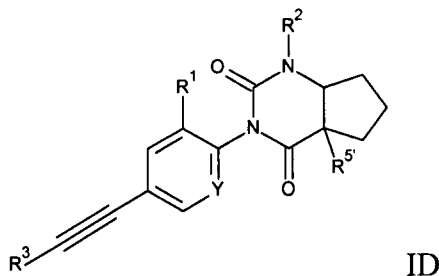
7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5-metyl-5,7-diazaspiro[3,5]nonan-6,8-dion;

8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;

(5RS)-8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion; hoặc

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-8-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion.

Một mục đích khác của sáng chế là các hợp chất có các công thức ID



trong đó

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R² là hydro hoặc alkyl thấp;

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

R^{5'} là hydro hoặc alkyl thấp;

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

chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ

các hợp chất sau

(4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-xyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion; hoặc

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

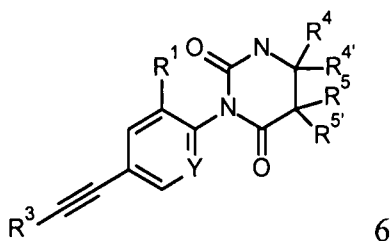
Việc điều chế các hợp chất có công thức I của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ 1 và 2 dưới đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra được các chuyên gia trong lĩnh vực biết rõ. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phân mô tả dưới đây của các quy trình có nghĩa như nêu trên.

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

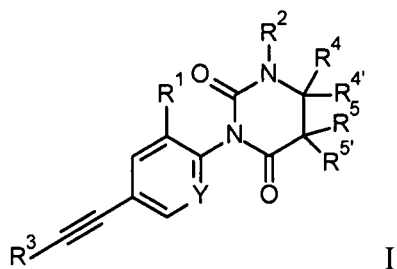
đổi tùy ý. Các nguyên liệu ban đầu hoặc có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được mô tả trong các tài liệu viện dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ, hoặc bằng các phương pháp được biết trong lĩnh vực.

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

a) alkyl hóa hợp chất có công thức



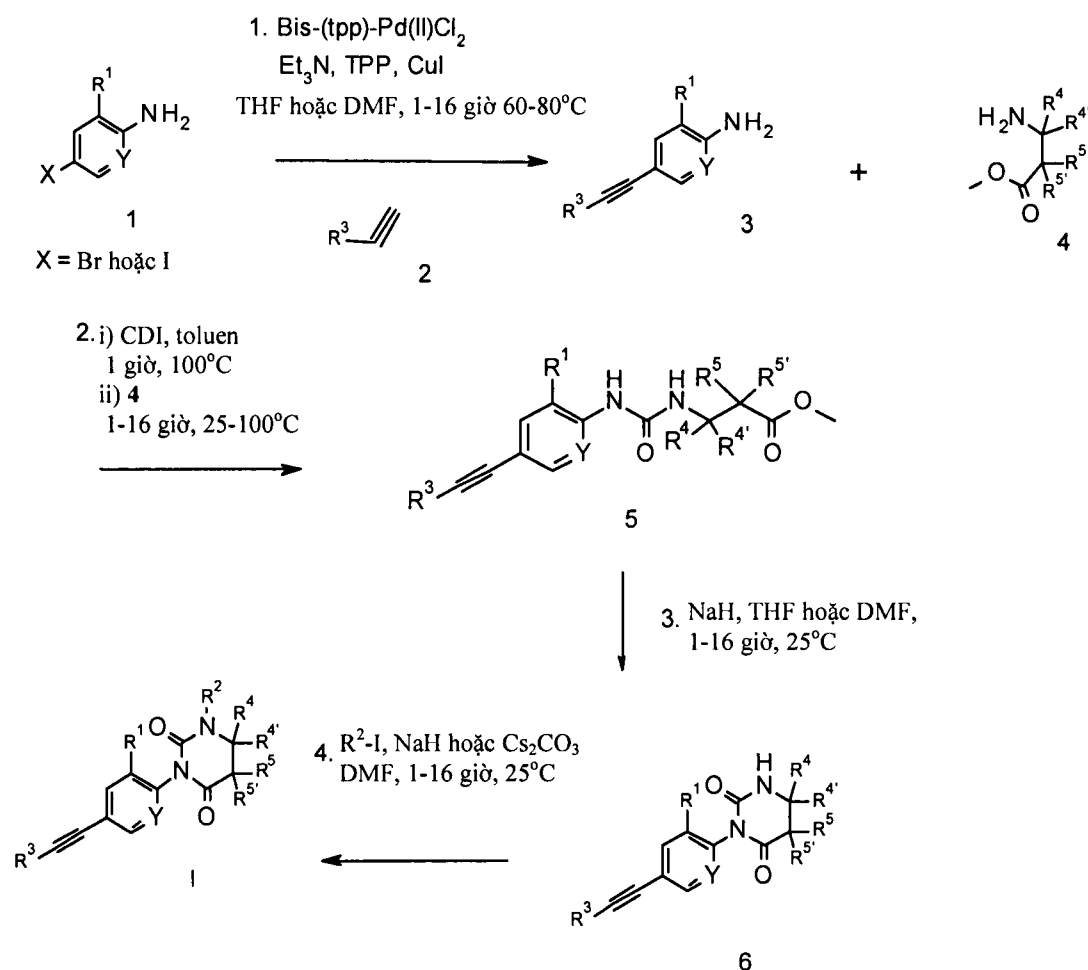
bằng R²-I với sự có mặt của NaH hoặc Cs₂CO₃ trong DMF tạo ra hợp chất có công thức



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

Việc điều chế các hợp chất có công thức I còn được mô tả chi tiết thêm trong sơ đồ 1 và 2 và trong các ví dụ từ 1 đến 86.

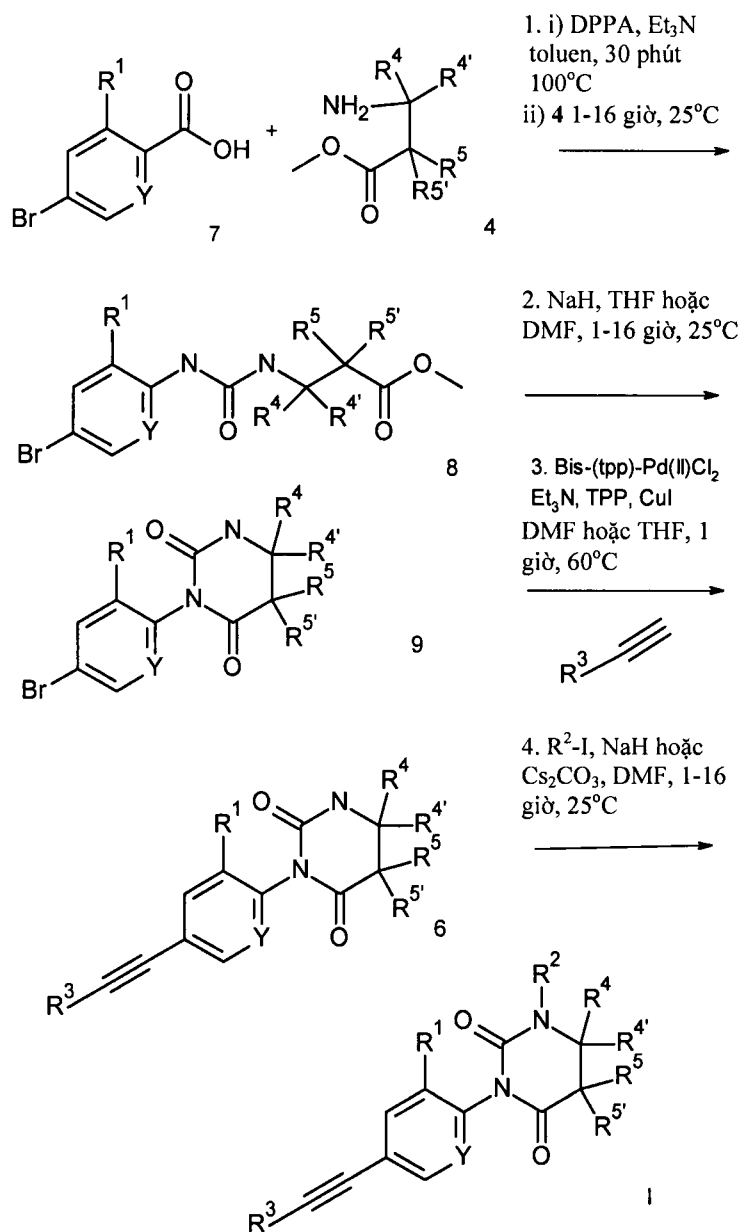
Sơ đồ 1



Hợp chất pyrimidin-2,4-dion; được thể etynyl-phenyl, etynyl-pyridyl có công thức I có thể thu được, ví dụ bằng cách thực hiện phản ứng kết hợp Sonogashira giữa anilin hoặc aminopyridin 1 được thể thích hợp với arylaxetylen được thể thích hợp 2 để tạo ra các hợp chất etynyl mong muốn có công thức 3. Cho các hợp chất etynyl có công thức 3 phản ứng với aminoeste được thể thích hợp có công thức 4 phản ứng với phosgen hoặc chất tương tự phosgen như triphosgen hoặc cacbonyldiimidazol (CDI) cơ mặt hoặc không có mặt bazơ như triethylamin trong dung môi như toluen hoặc dioxan tạo thành chất tương tự ure có công thức 5. Đồng vòng hợp chất 5 bằng một bazơ mạnh như NaH hoặc K⁺OT⁻Bu trong dung môi như THF hoặc DMF tạo thành các hợp chất pyrimidin-2,4-dion; mong muốn có công thức 6. Việc đưa phần tử thể R² vào thông qua việc alkyl hóa sẽ tạo ra hợp chất pyrimidin-2,4-dion; được thể etynyl-phenyl, etynyl-pyridyl mong muốn có công thức chung I (sơ đồ 1).

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

Sơ đồ 2



Hợp chất pyrimidin-2,4-dion; được thế etynyl-phenyl, etynyl-pyridyl có công thức I cũng có thể thu được ví dụ bằng cách cho axit có công thức 7 được thế thích hợp phản ứng với DPPA để tạo ra isoxyanat tương ứng sau đó chất này được phản ứng với aminoeste được thế thích hợp có công thức 4 với sự có mặt của bazơ như triethylamin trong dung môi như toluen để tạo ra chất tương tự ure mong muốn có công thức 8. Đồng thời hợp chất 8 bằng một bazơ mạnh như NaH hoặc K^tBu trong dung môi như THF hoặc DMF tạo thành các hợp chất pyrimidin-2,4-dion; mong muốn có công thức 9. Thực hiện phản ứng kết hợp Sonogashira giữa hợp chất 9 với arylaxetylen được thế thích hợp

có công thức 2 tạo ra các hợp chất etynyl mong muốn có công thức 6. Việc đưa phần tử thế R^2 thông qua việc alkyl hóa sẽ tạo ra hợp chất pyrimidin-2,4-dion; được thế etynyl-phenyl, etynyl-pyridyl mong muốn có công thức I (sơ đồ 2).

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

Thử nghiệm sinh học và các số liệu:

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

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

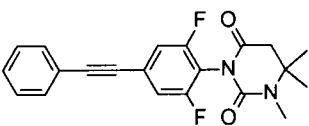
Khoảng 24 giờ trước thử nghiệm, 5×10^4 tế bào/lỗ được gieo mầm trong các đĩa có 96 lỗ đáy màu đen/trong suốt, phủ poly-D-lysin. Các tế bào được nạp 2,5 μ M Fluo-4AM trong dung dịch đệm nạp (1xHBSS, 20 mM HEPES) trong 1 giờ ở nhiệt độ 37°C, rửa năm lần bằng dung dịch đệm nạp. Các tế bào này được chuyển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

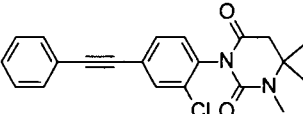
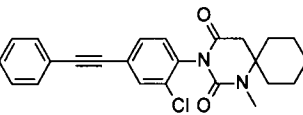
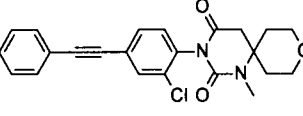
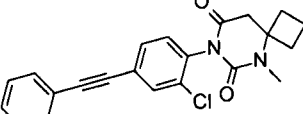
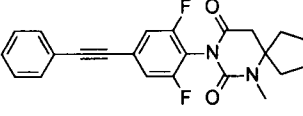
AP4 được xác định ngay trước của mỗi thử nghiệm bằng cách ghi đường cong liều lượng-đáp ứng hoàn chỉnh của L-AP4.

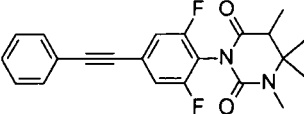
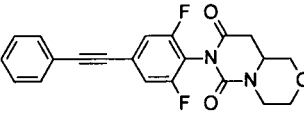
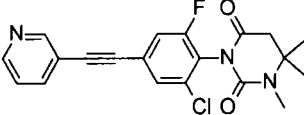
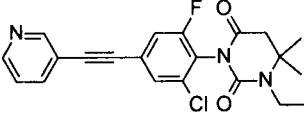
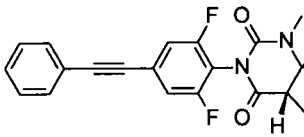
Các đáp ứng được đo bằng mức tăng cực đại của ánh sáng huỳnh quang trừ đi giá trị cơ sở (tức là mức độ phát ánh sáng huỳnh quang khi không bổ sung L-AP4), được chuẩn hóa về hiệu quả kích thích tối đa thu được bằng nồng độ bão hòa của L-AP4. Các đồ thị điểm được xây dựng từ % kích thích tối đa sử dụng XLfit, chương trình làm phù hợp đường cong xây dựng đồ thị điểm dựa trên các số liệu sử dụng thuật toán Levenburg Marquardt. Phương trình phân tích cạnh tranh một điểm được sử dụng là $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, trong đó y là % tác dụng kích thích cực đại, A là y cực tiểu, B là y cực đại, C là EC_{50} , x là $\log_{10}$ nồng độ của hợp chất cạnh tranh và D là độ dốc của đường cong (hệ số Hill). Từ các đường cong này EC_{50} (nồng độ được chất tại đó đạt được 50% mức độ hoạt hóa thụ thể tối đa việc hoạt hóa), tính được hệ số Hill cũng như % đáp ứng tối đa thu được khi nồng độ L-AP4 bão hòa (xem Fig. 1).

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

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

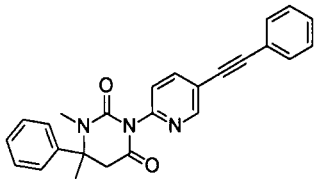
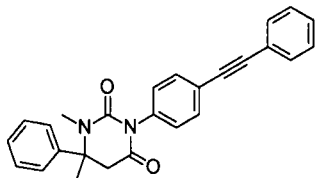
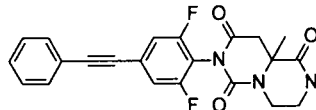
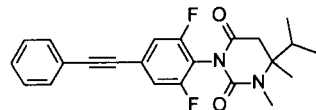
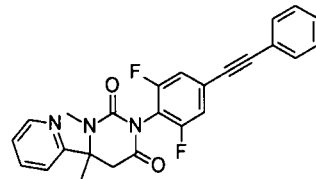
	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	EC_{50} (nM) mGlu4 PAM	Hiệu quả (%)
1		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6,6-trimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	92	191

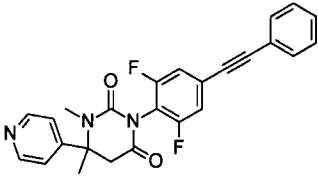
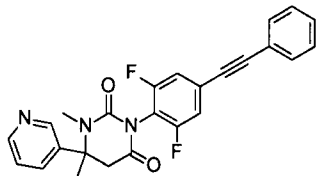
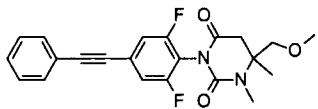
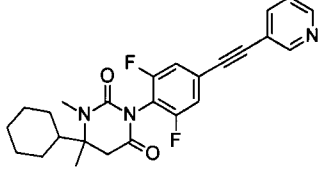
2		3-[2-Cl-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6,6-trimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	341	107
3		3-[2-Cl-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;	245	105
4		3-[2-Cl-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-9-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;	388	103
5		7-[2-Cl-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-6,8-dion;	304	93
6		8-[2,6-diflo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-methyl-6,8-diazaspiro[4.5]decan-7,9-dion;	72	142

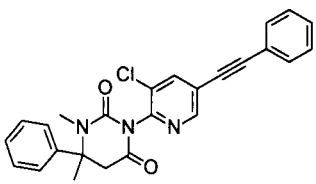
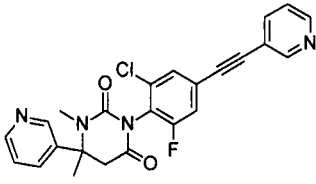
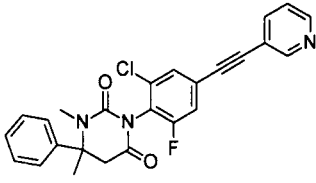
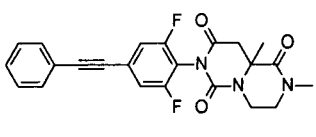
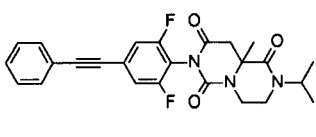
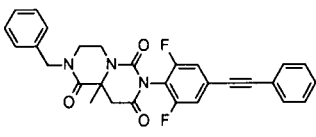
7		(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,5,6,6-tetramethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	157	148
8		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-1H-pyrimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-dione;	144	107
9		3-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6,6-trimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	429	110
10		3-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-ethyl-6,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	256	169
11		(4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-xyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dione;	163	131

12		(5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-methyl-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;	260	115
13		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	28	119
14		(4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,7a-dimethyl-4a,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion;	125	119
15		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	100	134
16		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-ethyl-6-methyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	105	136

17		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-methyl-8-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;	183	129
18		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-ethyl-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	49	241
19		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	50	178
20		(6R)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	239	175
21		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6,6-diethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	145	106
22		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6,6-diethyl-1-methyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	73	137

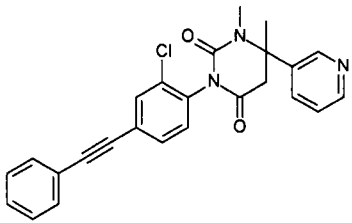
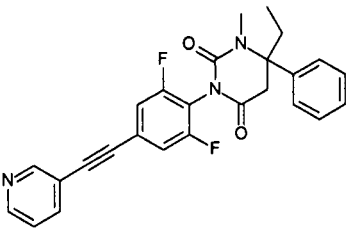
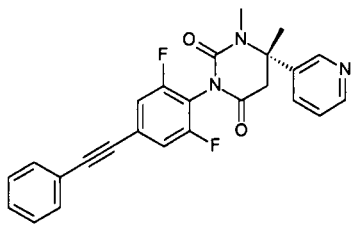
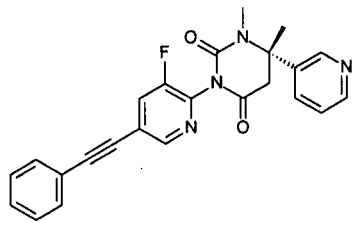
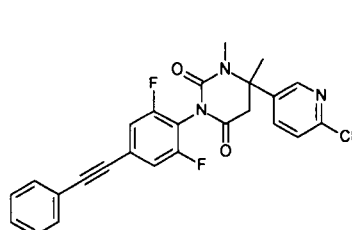
		dion;		
23		(6RS)-1,6-Dimethyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;	947	126
24		(6RS)-1,6-Dimethyl-6-phenyl-3-[4-(2-phenyletynyl)phenyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;	254	126
25		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-methyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;	83	105
26		(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-isopropyl-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dion;	64	107
27		(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-pyridyl)hexahydropyrimidin	72	99

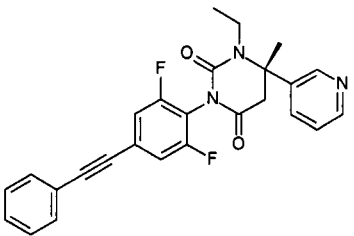
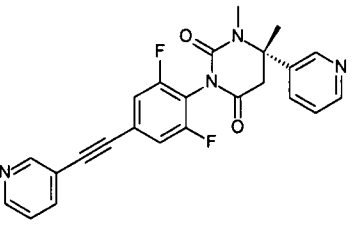
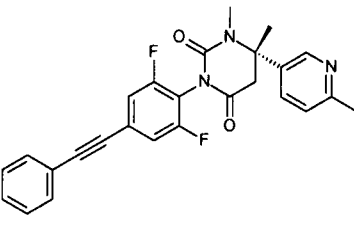
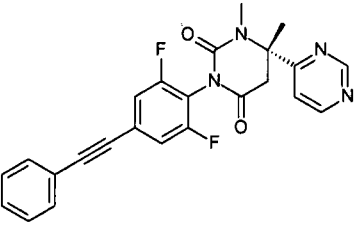
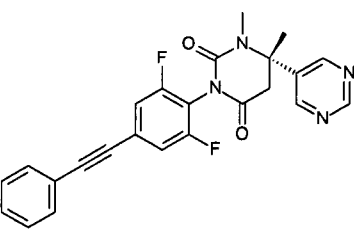
		-2,4-dion;		
28		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	112	105
29		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	109	144
30		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(methoxymethyl)-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dion;	123	103
31		(6RS)-6-cyclohexyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dion;	245	117
32		(6RS)-3-[3-chloro-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-phenylhexahydropyrimidin-2,4-	155	103

		dion;		
33		(6RS)-3-[2-Cl-6-fl-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	171	142
34		(6RS)-3-[2-Cl-6-fl-4-[2-(3-pyridyl)etynyl] phenyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	135	150
35		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,9a-dimethyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;	158	131
36		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-isopropyl-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;	169	128
37		(9aRS)-2-Benzyl-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl) phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-	131	97

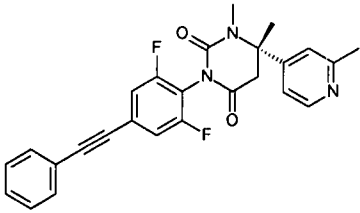
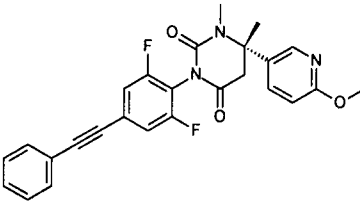
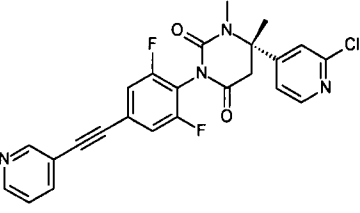
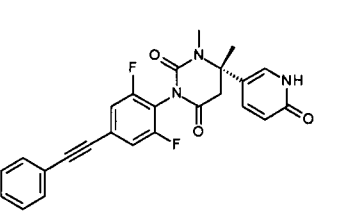
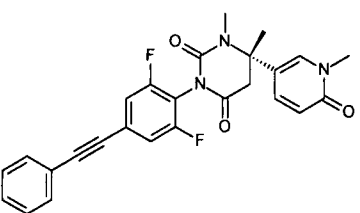
		c]pyrimidin-1,6,8-trion;		
38	 The structure shows a pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trione core. At position 7, there is a 2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl group. At position 9a, there is a methyl group. At position 2, there is a phenyl group.	(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-9a-methyl-2-phenyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;	31	105
39	 The structure shows a hexahydropyrimidin-2,4-dione core. At position 6, there is a 3-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl group. At position 3, there is a 2,6-difluoro-4-(2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl group. At positions 1 and 6, there are methyl groups.	(6RS)-6-(3-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-3-[2,6-difluoro-4-(2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	224	112
40	 The structure shows a hexahydropyrimidin-2,4-dione core. At position 6, there is a 2-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl group. At position 3, there is a 2,6-difluoro-4-(2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl group. At positions 1 and 6, there are methyl groups.	(6RS)-6-(2-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-3-[2,6-difluoro-4-(2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	394	109
41	 The structure shows a hexahydropyrimidin-2,4-dione core. At position 6, there is a 4-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl group. At position 3, there is a 2,6-difluoro-4-(2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl group. At positions 1 and 6, there are methyl groups.	(6RS)-6-(4-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-3-[2,6-difluoro-4-(2-(3-pyridyl)ethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	229	115

42		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-6-(3-methoxyphenyl)-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	165	116
43		(6RS)-6-tert-Butyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-methylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	75	92
44		(6RS)-6-tert-Butyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	66	109
45		(6RS)-3-[3-Flo-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-phenylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	72	107
46		(6RS)-1,6-Dimethyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenylethynyl)-3-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dione;	116	105

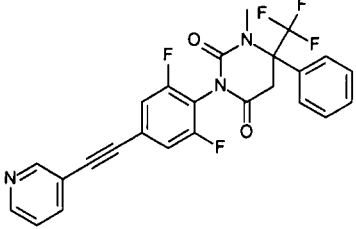
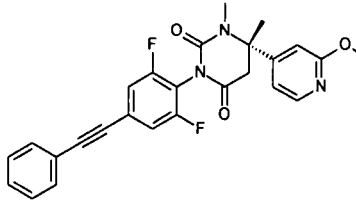
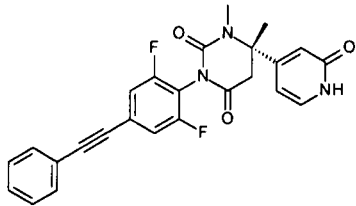
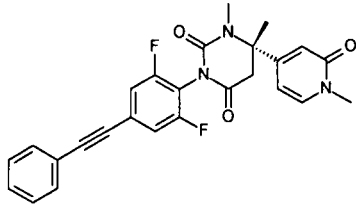
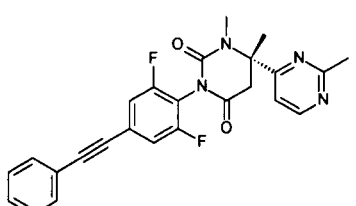
47		(6RS)-3-[2-Chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	132	121
48		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-6-ethyl-1-methyl-6-phenylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	88	108
49		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	37	98
50		(6S)-3-[3-Fluoro-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	104	164
51		(6RS)-6-(6-Chloro-3-pyridyl)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	88	108

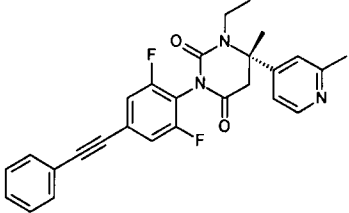
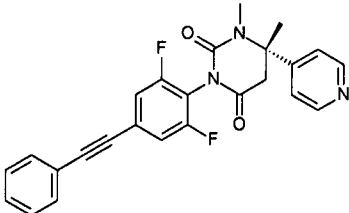
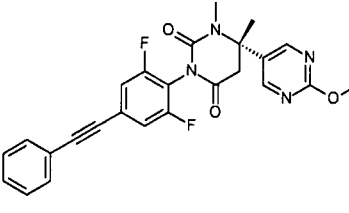
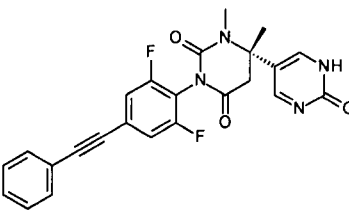
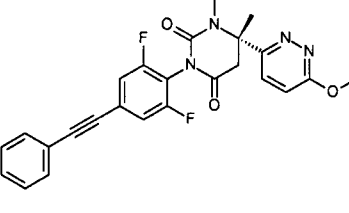
52		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-ethyl-6-methyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	48	99
53		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	80	110
54		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(6-methyl-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	70	98
55		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyrimidin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dione;	44	106
56		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyrimidin-5-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dione;	79	99

57		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyrazin-2-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	117	102
58		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyridazin-3-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	49	99
59		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(5-flo-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	75	89
60		(6S)-6-(2-Clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	38	113
61		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyridazin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	84	136

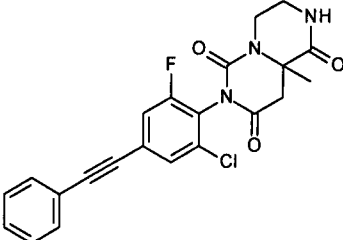
62		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-methyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	56	102
63		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(6-methoxy-3-pyridyl)-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	42	109
64		(6S)-6-(2-Chloro-4-pyridyl)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	124	119
65		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	36	123
66		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(1-methyl-6-oxo-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	43	114

67		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(1-ethyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	56	106
68		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(1-isopropyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	44	113
69		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(6-isopropoxy-3-pyridyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	97	95
70		(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	73	106
71		(6S)-3-[2-Cllo-6-flo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	148	105

72		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1-methyl-6-phenyl-6-(trifluoromethyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	82	91
73		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(2-methoxy-4-pyridyl)-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	47	120
74		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	42	116
75		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(1-methyl-2-oxo-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	55	108
76		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	103	111

77		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-ethyl-6-methyl-6-(2-methyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	68	111
78		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	68	111
79		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	46	105
80		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-oxo-1H-pyrimidin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;	185	105
81		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;	28	100

82		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(6-oxo-1H-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	18	115
83		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(1-methyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	42	116
84		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(1-methylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;	40	114
85		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;	57	88

86		(9aRS)-7-[2-Chloro-6-fluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-9a-methyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trione;	108	100
----	---	---	-----	-----

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

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

Ngoài ra, các chế phẩm thuốc có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm ổn định, các chất tạo ẩm, các chất nhũ tương, các chất làm ngọt, các chất màu, các chất tạo hương, muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, các dung dịch đệm, các tác nhân

che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể còn chứa các chất có giá trị về mặt điều trị khác.

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

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

Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn rộng và và tất nhiên, sẽ điều chỉnh phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, liều lượng hữu hiệu để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/kg/ngày, với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg/ngày là được ưu tiên cho tất cả các chỉ định được mô tả. Liều hằng ngày cho người lớn có trọng lượng là 70 kg là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1400 mg trong một ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 đến 700 mg trong một ngày.

Bào chế được phẩm chứa hợp chất của sáng chế:

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

thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactosa DTG khan	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450

Magie Stearat	1	1	1	1
Tổng cộng	167	167	167	831

Quy trình bào chế

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

Viên nang chứa thành phần dưới đây được bào chế:

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

Quy trình bào chế

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

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

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

thành phần	mg/dung dịch thuốc tiêm.
Hợp chất có công thức I	3
Polyetylen Glycol 400	150
Axit axetic	điều chỉnh vừa đủ đến pH= 5,0
Nước cho các dung dịch thuốc tiêm	điều chỉnh đến 1,0 ml

Quy trình bào chế

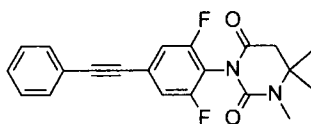
Hợp chất có công thức I được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen Glycol 400 và nước cho thuốc tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước còn lại. Dung dịch này được lọc, nạp vào lọ nhỏ bằng cách sử dụng cái đựng thích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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần thử nghiệm:

Ví dụ 1

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



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

Bis-(triphenylphosphin)-paladi(II)diclorua (826 mg, 1,18 mmol, 0,02 đương lượng) được hòa tan trong 100 ml THF. Bổ sung 2,6-diflo-4-iodoanilin (15 g, 58,8 mmol) và phenylaxetylen (7,2 g, 7,8 ml, 70,6 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung trietylamin (29,8 g, 41 ml, 0,29 mol, 5 đương lượng), triphenylphosphin (617 mg, 2,35 mmol, 0,04 đương lượng) và đồng(I)iodua (112 mg, 0,58 mmol, 0,01 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 60°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này và chiết bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ

ba lần bằng nước, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 40:60. Thu được 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin mong muốn (12,6 g, hiệu suất 93%) là chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 230,1$ ($M+H^+$).

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

2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) (150 mg, 0,65 mmol) được hòa tan trong toluen (3,0 ml) và bổ sung CDI (117 mg, 0,72 mmol, 1,1 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Bổ sung metyl 3-amino-3-metylbutanoat (86 mg, 0,65 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này và được tải nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 60:40. Thu được metyl 3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-3-metyl-butanoat mong muốn (248 mg, hiệu suất 98%) là chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 387,3$ ($M+H^+$).

Bước 3: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

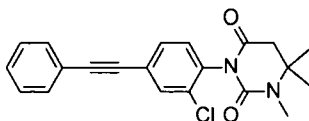
(248 mg, 0,64 mmol) Metyl 3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-3-metyl-butanoat (*Ví dụ 1, bước 2*) được hòa tan trong THF (3 ml) và bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (31 mg, 0,77 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 100:0. Thu được 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion; mong muốn (90 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 355,2$ ($M+H^+$).

Bước 4: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6,6-trimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

(45 mg, 0,127 mmol) 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 1, bước 3*) được hòa tan trong DMF (1 ml) và bổ sung xesi cacbonat (83 mg, 0,25 mmol, 2 đương lượng) và iodometan (27 mg, 12 μ l, 0,19 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi với isolate®. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 60:40. Thu được 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6,6-trimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion; mong muốn (28 mg, hiệu suất 60%) là chất rắn màu trắng, MS: m/e = 369,2 (M+H⁺).

Ví dụ 2

3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6,6-trimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



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

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

Bước 2: 3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

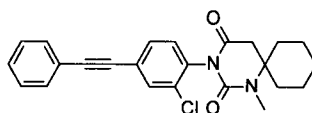
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 353,1/355,1 (M+H⁺), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (*Ví dụ 2, bước 1*) và methyl 3-amino-3-methylbutanoat.

Bước 3: 3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6,6-trimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 367,2/369,2 (M+H⁺), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bằng cách sử dụng K₂CO₃ thay cho Cs₂CO₃ bắt đầu từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 2, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 3

3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;



Bước 1: Metyl 2-[1-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]xyclohexyl]axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 425,3/427,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (*Ví dụ 2, bước 1*) và metyl 2-(1-aminoxyclohexyl)axetat hydroclorua.

Bước 2: 3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

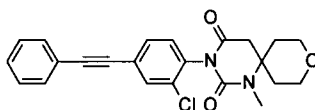
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 393,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bằng cách sử dụng K_{OT}Bu thay cho NaH bắt đầu từ metyl 2-[1-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]xyclohexyl]axetat (*Ví dụ 3, bước 1*).

Bước 3: 3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu, MS: $m/e = 407,3/409,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bằng cách sử dụng K₂CO₃ thay cho Cs₂CO₃ bắt đầu từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (*Ví dụ 3, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 4

3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-9-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;



Bước 1: Metyl 2-[4-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]tetrahydropyran-4-yl]axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 427,3/429,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2-clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (*Ví dụ 2, bước 1*) và etyl 2-(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetat hydroclorua.

Bước 2: 3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

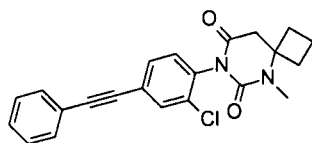
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 395,2/397,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bằng cách sử dụng K_{OT}Bu thay cho NaH bắt đầu từ metyl 2-[4-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]tetrahydropyran-4-yl]axetat (*Ví dụ 4, bước 1*).

Bước 3: 3-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-9-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 409,2/411,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bằng cách sử dụng NaH thay cho Cs₂CO₃ bắt đầu từ 3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (*Ví dụ 4, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 5

7-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5-metyl-5,7-diazaspiro[3,5]nonan-6,8-dion;



Bước 1: Metyl 2-[1-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]xyclobutyl]axetat

2-Clo-4-(2-phenyletynyl)anilin (*Ví dụ 2, bước 1*) (300 mg, 1,32 mmol) được hòa tan trong toluen (5,0 ml) và bổ sung bis(triclometyl) cacbonat (156 mg, 0,53 mmol, 0,4 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Bổ sung Et₃N (667 mg, 0,91 ml, 6,59 mmol, 5 đương lượng) và metyl 2-(1-aminoxyclobutyl)axetat (171 mg, 0,94 mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp này và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được được tải nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 100:0. Thu được metyl 2-[1-[[2-

clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino] xyclobutyl]axetat mong muốn (385 mg, hiệu suất 74%) là chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 397,3/399,3$ ($M+H^+$).

Bước 2: 7-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5,7-diazaspiro[3,5]nonan-6,8-dion;

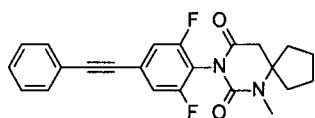
Xử lý hợp chất methyl 2-[1-[[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]xyclobutyl]-axetat (*Ví dụ 5, bước 1*) bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bằng cách sử dụng K_{OT}Bu thay cho NaH tạo thành axit tương ứng chất này được biến đổi bằng cách xử lý với SOCl₂ thành clorua axit tương ứng, chất này đóng vòng tạo thành hợp chất nêu ở đề mục, chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 365,2/367,3$ ($M+H^+$).

Bước 3: 7-[2-Clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5-metyl-5,7-diazaspiro[3,5]nonan-6,8-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 379,2/381,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bằng cách sử dụng NaH thay cho Cs₂CO₃ bắt đầu từ 7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5,7-diazaspiro[3,5]nonan-6,8-dion (*Ví dụ 5, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 6

8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-6,8-diazaspiro[4.5]decan-7,9-dion;



Bước 1: Metyl 2-[1-[(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)carbamoylamino]xyclopentyl] axetat

Axit 4-bromo-2,6-diflobenzoic (300 mg, 1,27 mmol) được hòa tan trong toluen (3,0 ml) và bổ sung Et₃N (141 mg, 0,194 ml, 1,39 mmol, 1,1 đương lượng) và DPPA (348 mg, 0,27 ml, 1,27 mmol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 100°C. Bổ sung hợp chất methyl 2-(1-aminoxyclopentyl)axetat (199 mg, 1,27 mmol, 1 đương lượng) vào hỗn hợp này và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được được tải nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 60:40. Thu được methyl 2-[1-[(4-bromo-

2,6-diflo-phenyl)carbamoylamino]xyclopentyl]axetat mong muốn (275 mg, hiệu suất 56%) là chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 391,1/393,1$ ($M+H^+$).

Bước 2: 8-(4-Bromo-2,6-diflo-phenyl)-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 359,0/361,0$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ metyl 2-[1-[(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)carbamoylamino] xyclopentyl] axetat (*Ví dụ 6, bước 1*).

Bước 3: 8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;

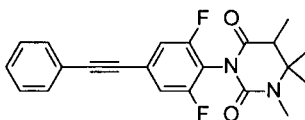
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 381,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 từ 8-(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion (*Ví dụ 6, bước 2*) và phenylaxetylen.

Bước 4: 8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 395,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ 8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion (*Ví dụ 6, bước 3*) và iodometan.

Ví dụ 7

(5RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5,6,6-tetrametyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (2RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-2,3-dimetyl-butanoat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 401,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt

đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (2RS)-3-amino-2,3-dimetyl-butanoat hydroclorua.

Bước 2: (5RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5,6,6-trimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

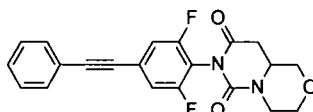
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 369,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ metyl (2RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl] carbamoylamino]-2,3-dimetyl-butanoat (*Ví dụ 7, bước 1*).

Bước 3: (5RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5,6,6-tetrametyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 383,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (5RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5,6,6-trimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 7, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 8

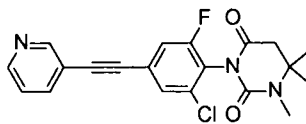
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-1H-pyrimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 383,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl 2-[(3RS)-morpholin-3-yl]axetat hydroclorua.

Ví dụ 9

3-[2-Clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6,6-trimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



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

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

Bước 2: 3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

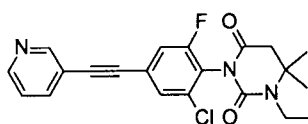
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 372,2/374,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 9, bước 1*) và metyl 3-amino-3-metylbutanoat.

Bước 3: 3-[2-Clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6,6-trimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 386,2/388,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ 3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 9, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 10

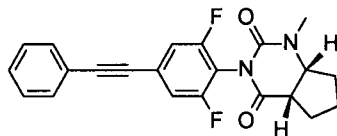
3-[2-Clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-etyl-6,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu sáng, MS: $m/e = 400,3/402,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ 3-[2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 9, bước 2*) và iodoetan.

Ví dụ 11

(4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-xyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Etyl (1RS,2SR)-2-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]xyclopentancarboxylat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 413,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và etyl (1RS,2SR)-2-aminoxyclopentancarboxylat hydroclorua.

Bước 2: (4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,4a,5,6,7,7a-hexahydroxyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion;

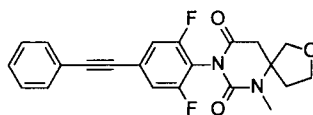
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 367,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ etyl (1RS,2SR)-2-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]xyclopentancarboxylat (*Ví dụ 11, bước 1*).

Bước 3: (4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-xyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 381,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,4a,5,6,7,7a-hexahydroxyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 11, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 12

(5RS)-8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;



Bước 1: Metyl 2-[(3RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]tetrahydrofuran-3-yl]axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 415,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl 2-[(3RS)-3-aminotetrahydrofuran-3-yl]axetat.

Bước 2: (5RS)-8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;

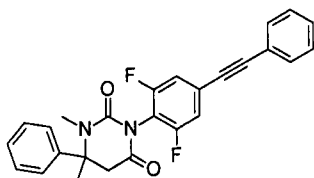
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 383,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ metyl 2-[(3RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoyl amino]tetrahydrofuran-3-yl]axetat (*Ví dụ 12, bước 1*).

Bước 3: (5RS)-8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 397,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (5RS)-8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5] decan-7,9-dion (*Ví dụ 12, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 13

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



Bước 1: Ethyl (3RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-3-phenyl-butanoat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu nâu, MS: $m/e = 463,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và ethyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Bước 2: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

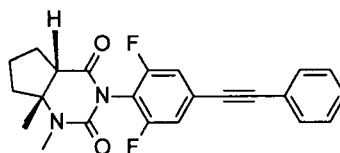
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 417,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ ethyl (3RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-3-phenyl-butanoat (*Ví dụ 13, bước 1*).

Bước 3: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 431,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 13, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 14

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



Bước 1: (4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7a-metyl-4a,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 381,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước

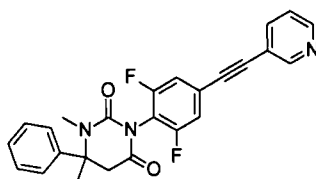
2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và hydroclorua của axit (1RS,2SR)-2-amino-2-metylxcyclopentancarboxylic.

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

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 395,3 ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-7a-metyl-4a,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 14, bước 1*) và iodometan.

Ví dụ 15

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



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

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

Bước 2: Etyl (3RS)-3-[[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]carbamoylamino]-3-phenyl-butanoat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 464,2 ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 15, bước 1*) và etyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Bước 3: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 418,2 ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt

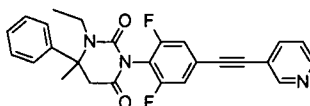
đầu từ etyl (3RS)-3-[[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl] carbamoylamino]-3-phenyl-butanoat (*Ví dụ 15, bước 2*).

Bước 4: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 15, bước 3*) và iodometan.

Ví dụ 16

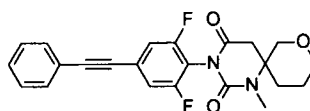
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 446,4$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 15, bước 3*) và iodoetan.

Ví dụ 17

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-8-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;



Bước 1: Metyl 2-[(3RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]tetrahydropyran-3-yl]axetat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 429,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl metyl 2-[(3RS)-3-aminotetrahydropyran-3-yl]axetat.

Bước 2: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

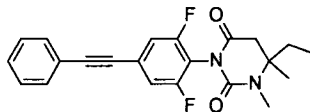
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 397,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ methyl methyl 2-[(3RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl] carbamoylamino] tetrahydropyran-3-yl]axetat (Ví dụ 17, bước 1).

Bước 3: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-methyl-8-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 411,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-8-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (Ví dụ 17, bước 2) và iodometan.

Ví dụ 18

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



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

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 401,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 1, bước 1) và methyl (3RS)-3-amino-3-metyl-pentanoat.

Bước 2: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-6-metyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 369,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước

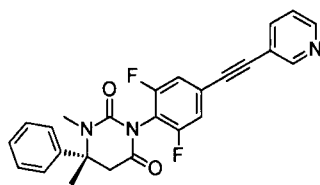
3 bắt đầu từ metyl (3RS)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl] carbamoylamino]-3-metyl-pentanoat (*Ví dụ 18, bước 1*).

Bước 3: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 383,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-6-metyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 18, bước 2*) và iodometan.

Ví dụ 19

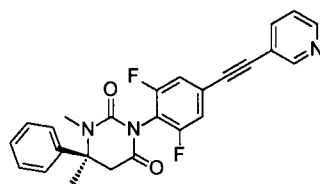
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục, chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), được điều chế bằng cách tách hợp chất (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 15*) bằng cách sử dụng cột không đối xứng (Chiralpak AD với heptan:isopropanol theo tỷ lệ 60:40 làm dung môi) thu gom đỉnh A.

Ví dụ 20

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

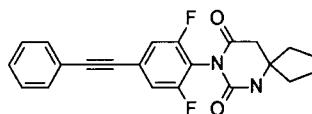


Hợp chất ở đề mục, chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), được điều chế bằng cách tách hợp chất (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-

6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 15*) bằng cách sử dụng cột không đối xứng (Chiralpak AD với heptan:isopropanol theo tỷ lệ 60:40 làm dung môi) thu gom đỉnh B.

Ví dụ 21

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-diethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl 3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-3-etyl-pentanoat

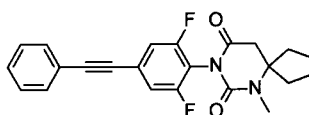
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 415,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl 3-amino-3-etyl-pentanoat.

Bước 2: 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dietyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 383,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ metyl 3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]carbamoylamino]-3-etyl-pentanoat (*Ví dụ 21, bước 1*).

Ví dụ 22

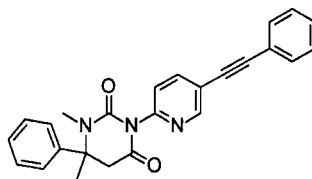
3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dietyl-1-metyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 397,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ 3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dietyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 21*) và iodometan.

Ví dụ 23

(6*RS*)-1,6-Dimetyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl] hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: 5-(2-Phenyletynyl)pyridin-2-amin

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 195,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 từ 5-iodopyridin-2-amin và phenylaxetylen.

Bước 2: Ethyl (3RS)-3-phenyl-3-[[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]carbamoylamino]butanoat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 428,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ 5-(2-phenyletynyl)pyridin-2-amin (*Ví dụ 23, bước 1*) và ethyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Bước 3: (6RS)-6-Metyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl] hexahydropyrimidin-2,4-dion;

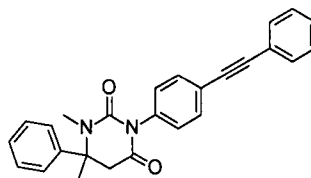
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 382,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 đến form the according axit và bằng cách sử dụng $SOCl_2$ để tạo thành sản phẩm mong muốn từ ethyl (3RS)-3-phenyl-3-[[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]carbamoylamino]butanoat (*Ví dụ 23 bước 2*).

Bước 4: (6RS)-1,6-Dimetyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl] hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 396,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-6-metyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 23, bước 3*) và iodometan.

Ví dụ 24

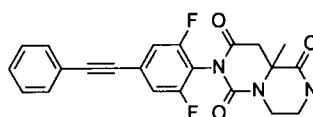
(6RS)-1,6-Dimetyl-6-phenyl-3-[4-(2-phenyletynyl)phenyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 395,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 4-(phenyletynyl)anilin và etyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Ví dụ 25

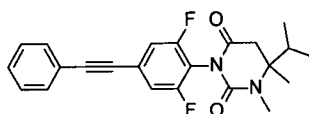
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 410,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl 2-[(2RS)-2-metyl-3-oxo-piperazin-2-yl]axetat.

Ví dụ 26

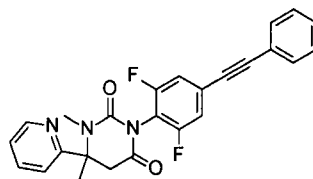
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-isopropyl-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 397,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và etyl (3RS)-3-amino-3,4-dimetyl-pentanoat.

Ví dụ 27

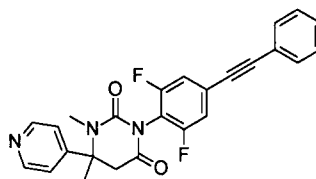
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(pyridin-2-yl).

Ví dụ 28

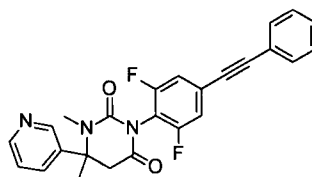
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(4-pyridyl) hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(pyridin-4-yl).

Ví dụ 29

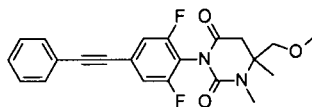
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl) hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(pyridin-3-yl).

Ví dụ 30

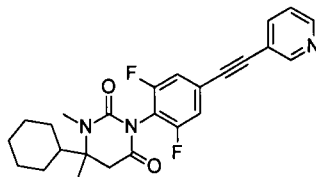
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(metoxymetyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 399,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-4-metoxi-3-metyl-butanoat.

Ví dụ 31

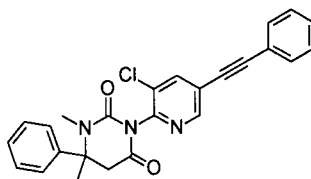
(6RS)-6-Xyclohexyl-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 438,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 15, bước 1*) và etyl (3RS)-3-amino-3-xyclohexylbutanoat.

Ví dụ 32

(6RS)-3-[3-Clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Etyl (3RS)-3-[(5-bromo-3-clo-2-pyridyl)carbamoilamino]-3-phenyl-butanoat

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 440,1/442,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 6, bước 1 bắt đầu từ axit 5-bromo-3-clopicolinic và etyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Bước 2: (6RS)-3-(5-Bromo-3-clo-2-pyridyl)-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 394,0/396,0$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 đến form the according axit và bằng cách sử dụng $SOCl_2$ để tạo thành sản phẩm mong muốn từ etyl (3RS)-3-[(5-bromo-3-clo-2-pyridyl)carbamoylamino]-3-phenyl-butanoat (Ví dụ 32, bước 1).

Bước 3: (6RS)-3-(5-Bromo-3-clo-2-pyridyl)-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

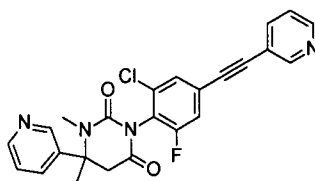
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 408,1/410,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-3-(5-bromo-3-clo-2-pyridyl)-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 32, bước 2) và iodometan.

Bước 4: (6RS)-3-[3-Clo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 430,2/432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 từ (6RS)-3-(5-bromo-3-clo-2-pyridyl)-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 32, bước 3) và phenylaxetylen.

Ví dụ 33

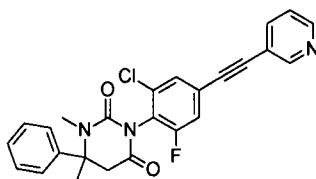
(6RS)-3-[2-Clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 449,2/451,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 9, bước 1) và methyl (3RS)-3-amino-3-(pyridin-3-yl).

Ví dụ 34

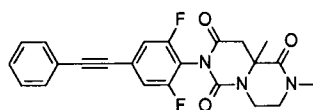
(6RS)-3-[2-Clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 448,2/450,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2-clo-6-flo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 9, bước 1) và etyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Ví dụ 35

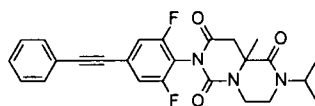
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,9a-dimetyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 424,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; (Ví dụ 25) và iodometan.

Ví dụ 36

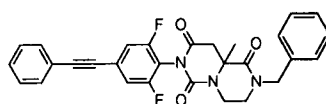
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-isopropyl-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 452,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bằng cách sử dụng NaH thay cho Cs_2CO_3 bắt đầu từ (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-9a-methyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; (Ví dụ 25) và 2-iodopropan.

Ví dụ 37

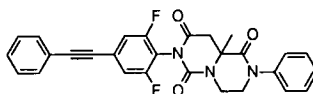
(9aRS)-2-Benzyl-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-9a-methyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 500,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-9a-methyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; (Ví dụ 25) và (bromomethyl)benzen.

Ví dụ 38

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-9a-methyl-2-phenyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

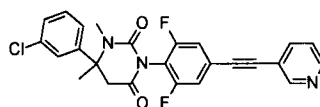


(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-9a-methyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; (Ví dụ 25) (80 mg, 0,195 mmol) được hòa tan trong dioxan (2,5 ml). Bổ sung Cs_2CO_3 (96 mg, 0,293 mmol, 1,5 đương lượng), iodobenzen (0,028 ml, 52 mg, 0,254 mmol, 1,3 đương lượng), paladi (II) axetat (8,8 mg, 0,039 mmol, 0,2 đương lượng) và Xantphos® (34 mg, 0,059 mmol, 0,3 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90 °C. Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi và được tải nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô

được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 100:0. Thu được (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-phenyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; mong muốn (19 mg, hiệu suất 20%) là chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 486,2$ ($M+H^+$).

Ví dụ 39

(6RS)-6-(3-Clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: rac-N-[1-(3-clophenyl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit

1-(3-Clophenyl)etanon (2 g, 13,1 mmol) được hòa tan trong 20 ml THF. Bổ sung rac-2-metylpropan-2-sulfinamit (CAS 146374-27-8) (1,74 g, 14,4 mmol, 1,1 đương lượng) và titan(IV) etoxit (4,48 g, 4,07 ml, 19,6 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 60°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này và bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa và etyl axetat. Huyền phù được tạo thành được lọc qua xelit và phần dịch lọc được chiết hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 60:40. Thu được rac-N-[1-(3-clophenyl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit mong muốn (2,73 g, hiệu suất 81%) là dầu màu vàng, MS: $m/e = 258,1/260,1$ ($M+H^+$).

Bước 2: Metyl (3RS)-3-[[(RS)-tert-butylsulfinyl]amino]-3-(3-clophenyl)butanoat

Kẽm hoạt tính (5,53 g, 84,6 mmol, 8 đương lượng) được tạo huyền phù trong 15 ml THF và bổ sung đồng (I) clorua (1,05 g, 10,6 mmol, 1 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 60°C và bổ sung từng giọt hỗn hợp của metyl 2-bromoaxetat (2,51 ml, 4,04 g, 26,4 mmol, 2,5 đương lượng) trong 5 ml THF. Sau 30 phút ở nhiệt độ 60°C, làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và bổ sung từng giọt hỗn hợp của rac-N-[1-(3-clophenyl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (Ví dụ 39, bước 1) (2,73 g, 10,6 mmol) trong 5 ml THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng

từ 0 đến 5°C. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và etyl axetat và huyền phù được tạo thành được lọc qua xelit®. Phần dịch lọc được chiết hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 100:0. Thu được metyl (3RS)-3-[[[(RS)-tert-butylsulfinyl]amino]-3-(3-clophenyl)butanoat mong muốn (2,44 g, hiệu suất 70%) là dầu không màu, MS: $m/e = 332,1/334,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 3: Metyl (3RS)-3-amino-3-(3-clophenyl)butanoat

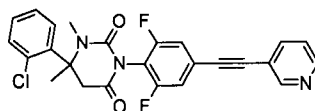
Metyl (3RS)-3-[[[(RS)-tert-butylsulfinyl]amino]-3-(3-clophenyl)butanoat (*Ví dụ 39, bước 2*) (2,44 g, 7,35 mmol) được hòa tan trong 20 ml dioxan và bổ sung HCl (4N trong dioxan) (9,2 ml, 36,8 mmol, 5 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi và chiết bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và ba lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Thu được metyl (3RS)-3-amino-3-(3-clophenyl)butanoat mong muốn (1,83 g, hiệu suất định lượng) là dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 228,1/230,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 4: (6RS)-6-(3-Clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 466,1/468,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 15, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(3-clophenyl)butanoat (*Ví dụ 39, bước 3*).

Ví dụ 40

(6RS)-6-(2-Clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3RS)-3-amino-3-(2-clophenyl)butanoat

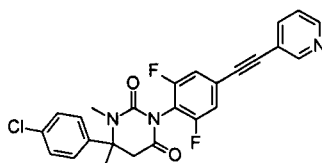
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu, MS: $m/e = 228,1/230,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 39, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(2-clophenyl)etanon.

Bước 2: (6RS)-6-(2-Clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 466,1/468,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 15, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(2-clophenyl)butanoat (*Ví dụ 40, bước 1*).

Ví dụ 41

(6RS)-6-(4-Clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3RS)-3-amino-3-(4-clophenyl)butanoat

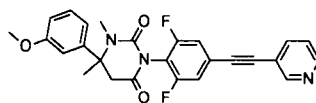
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu, MS: $m/e = 228,1/230,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 39, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(4-clophenyl)etanon.

Bước 2: (6RS)-6-(4-Clophenyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 466,1/468,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 15, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(4-clophenyl)butanoat (*Ví dụ 41, bước 1*).

Ví dụ 42

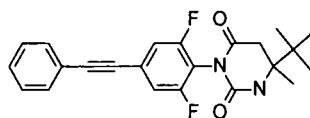
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-(3-metoxypheyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 462,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (*Ví dụ 15, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(3-metoxypheyl)butanoat.

Ví dụ 43

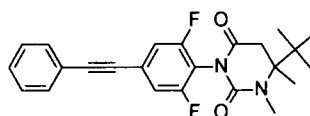
(6RS)-6-tert-Butyl-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 397,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, các bước 2 và 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3,4,4-trimethylpentanoat hydroclorua.

Ví dụ 44

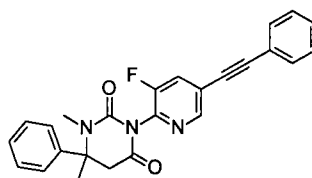
(6RS)-6-tert-Butyl-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 411,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (6RS)-6-tert-butyl-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 44*) và iodometan.

Ví dụ 45

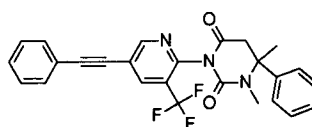
(6RS)-3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimetyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 414,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 32 bắt đầu từ axit 5-bromo-3-flopicolinic và etyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Ví dụ 46

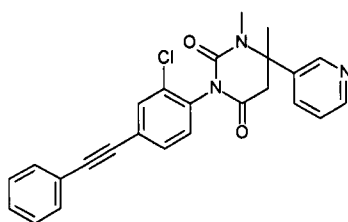
(6RS)-1,6-Dimetyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenylethynyl)-3-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 464,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 32 bắt đầu từ axit 5-bromo-3-(trifluoromethyl)picolinic và etyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanoat.

Ví dụ 47

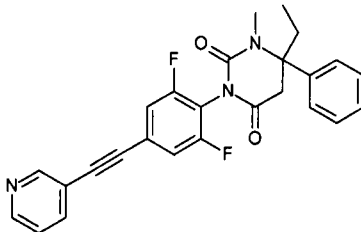
(6RS)-3-[2-Clo-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 430,2/432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2-clo-4-(2-phenylethynyl)anilin (Ví dụ 2, bước 1) và metyl (3RS)-3-amino-3-(pyridin-3-yl).

Ví dụ 48

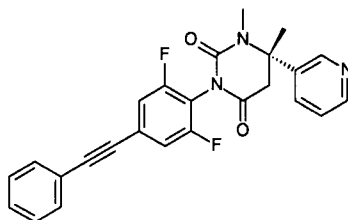
(6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-etyl-1-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 446,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 13 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 15, bước 1) và metyl (3RS)-3-amino-3-phenyl-pentanoat.

Ví dụ 49

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: (R,E)-2-Metyl-N-[1-(3-pyridyl)etyliden]propan-2-sulfinamit

1-(Pyridin-3-yl)etanon (10 g, 82,6 mmol) được hòa tan trong 200 ml THF. Bổ sung (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (CAS 196929-78-9) (10,0 g, 82,6 mmol, 1,0 đương lượng) và titan(IV) etoxit (37,7 g, 34,2 ml, 165 mmol, 2,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 65°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này và bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa và etyl axetat. Huyền phù được tạo thành được lọc qua xelit và phần dịch lọc được chiết hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 100:0 và gradien metanol:diclometan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 20:80. Thu được (R,E)-2-

metyl-N-[1-(3-pyridyl)etyliden]propan-2-sulfinamit mong muốn (10,5 g, hiệu suất 57%) là dầu màu vàng, MS: $m/e = 225,1$ ($M+H^+$).

Bước 2: Metyl (3S)-3-[[R)-tert-butylsulfinyl]amino]-3-(3-pyridyl)butanoat

Metyl axetat (10,4 g, 11,1 ml, 140 mmol, 3 đương lượng) được hòa tan trong 200 ml THF khô và làm lạnh dung dịch này xuống -70°C . Bổ sung từng giọt LDA (2,0 M trong THF/heptan/etylbenzen) (70,2 ml, 140 mmol, 3 đương lượng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -75°C đến -65°C và hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ -70°C . Bổ sung từng giọt clotitan triisopropoxit (36,6 g, 140 mmol, 3 đương lượng) được hòa tan trong 20 ml THF khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -75°C đến -65°C và hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ -70°C . Bổ sung từng giọt (R,E)-2-metyl-N-[1-(3-pyridyl)etyliden]propan-2-sulfinamit (*Ví dụ 49, bước 1*) (10,5 g, 46,8 mmol) được hòa tan trong 20 ml THF khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -75°C đến -65°C và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -70°C . Bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Bổ sung etyl axetat vào huyền phù được tạo thành và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Huyền phù được tạo thành được lọc qua xelit và phần dịch lọc được chiết hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 100:0. Thu được metyl (3S)-3-[[R)-tert-butylsulfinyl]amino]-3-(3-pyridyl)butanoat mong muốn (13,6 g, hiệu suất 97 %) là dầu màu vàng, MS: $m/e = 299,1$ ($M+H^+$).

Bước 3: Metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat

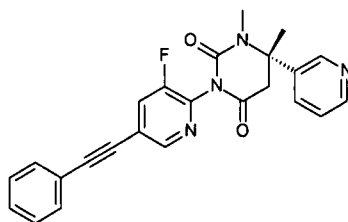
Metyl (3S)-3-[[R)-tert-butylsulfinyl]amino]-3-(3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 49, bước 2*) (8,5 g, 22,8 mmol) được hòa tan trong 35 ml MeOH và bổ sung HCl (4N trong dioxan) (110 ml, 440 mmol, 20 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi và chiết bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và ba lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien metanol:diclometan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 85:15. Thu được metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat mong muốn (4,1 g, hiệu suất 93%) là dầu màu nâu, MS: $m/e = 195,1$ ($M+H^+$).

Bước 4: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 49, bước 3*).

Ví dụ 50

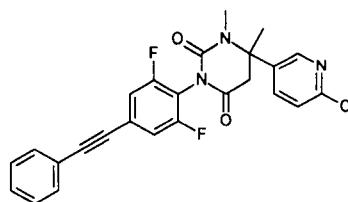
(6S)-3-[3-Flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 415,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 32 bắt đầu từ axit 5-bromo-3-flopicolinic và metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 49, bước 3*).

Ví dụ 51

(6RS)-6-(6-Clo-3-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetylhexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3RS)-3-amino-3-(6-clo-3-pyridyl)butanoat

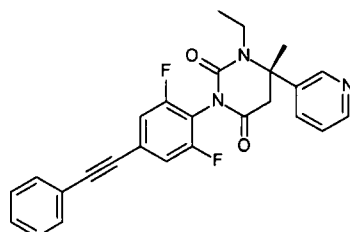
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 229,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 39, các bước 1, 2 và 3 bắt đầu từ 1-(6-clopyridin-3-yl)etanon.

Bước 2: (6RS)-6-(6-Clo-3-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 466,1/468,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3RS)-3-amino-3-(6-clo-3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 51, bước 1*).

Ví dụ 52

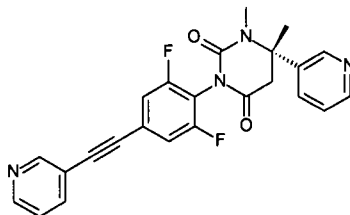
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 446,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng iodoetan thay cho iodometan bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 49, bước 3*).

Ví dụ 53

(6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: (6S)-3-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl) hexahydropyrimidin-2,4-dion;

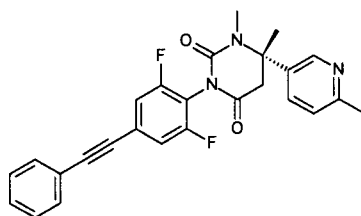
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 458,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-iodo-phenylamin và metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat (Ví dụ 49, bước 3).

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, các bước 1 bắt đầu từ (6S)-3-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 53, bước 1) và 3-etylnylpyridin.

Ví dụ 54

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-metyl-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(6-metyl-3-pyridyl)butanoat

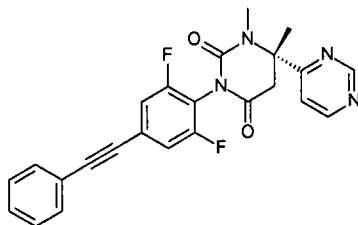
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 209,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(6-metylpyridin-3-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-metyl-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 446,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 1, bước 1) và metyl (3S)-3-amino-3-(6-metyl-3-pyridyl)butanoat (Ví dụ 54, bước 1).

Ví dụ 55

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrimidin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-pyrimidin-4-yl-butanoat

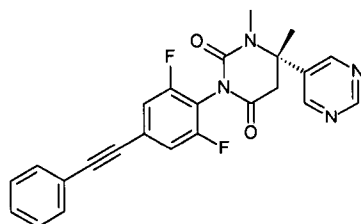
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 196,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-pyrimidin-4-yletanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrimidin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-pyrimidin-4-yl-butanoat (*Ví dụ 55, bước 1*).

Ví dụ 56

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrimidin-5-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-pyrimidin-5-yl-butanoat

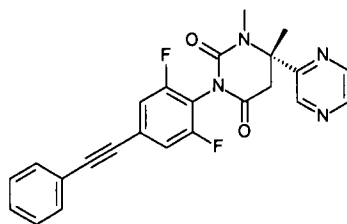
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 196,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-pyrimidin-5-yletanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrimidin-5-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-pyrimidin-5-yl-butanoat (*Ví dụ 56, bước 1*).

Ví dụ 57

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrazin-2-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-pyrazin-2-yl-butanoat

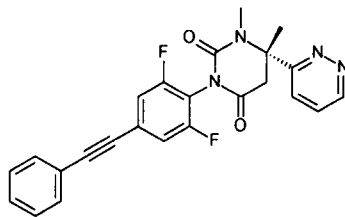
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất bán rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 196,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-pyrazin-2-yletanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrazin-2-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-pyrazin-2-yl-butanoat (*Ví dụ 57, bước 1*).

Ví dụ 58

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyridazin-3-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-pyridazin-3-yl-butanoat

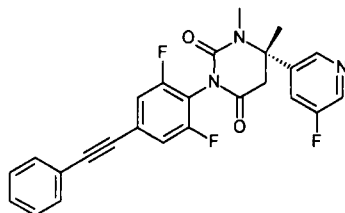
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu sẫm, MS: $m/e = 196,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(pyridazin-3-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyridazin-3-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-pyridazin-3-yl-butanoat (*Ví dụ 58, bước 1*).

Ví dụ 59

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(5-flo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(5-flo-3-pyridyl)butanoat

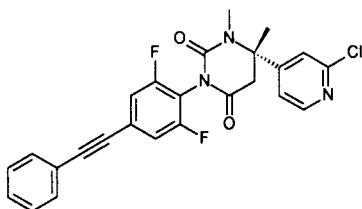
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 213,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(5-flopyridin-3-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(5-flo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 450,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(5-flo-3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 59, bước 1*).

Ví dụ 60

(6S)-6-(2-Clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(2-clo-4-pyridyl)butanoat

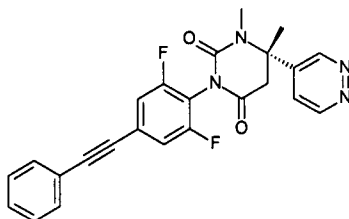
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 229,1/231,0$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(2-clopyridin-4-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-6-(2-Clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 466,2/468,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(2-clo-4-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 60, bước 1*).

Ví dụ 61

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyridazin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-pyridazin-4-yl-butanoat

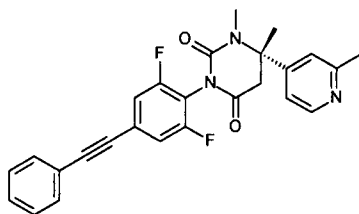
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 196,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(pyridazin-4-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyridazin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu, MS: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-pyridazin-4-yl-butanoat (*Ví dụ 61, bước 1*).

Ví dụ 62

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-metyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(2-metyl-4-pyridyl)butanoat

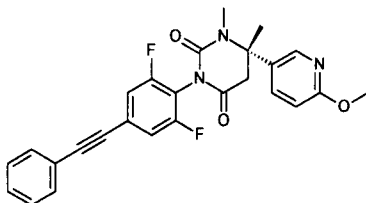
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 209,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(2-metylpyridin-4-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-metyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 446,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(2-metyl-4-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 62, bước 1*).

Ví dụ 63

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(6-metoxo-3-pyridyl)butanoat

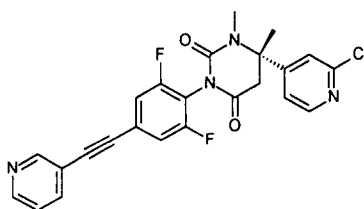
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 225,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 462,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 1, bước 1) và metyl (3S)-3-amino-3-(6-metoxo-3-pyridyl)butanoat (Ví dụ 63, bước 1).

Ví dụ 64

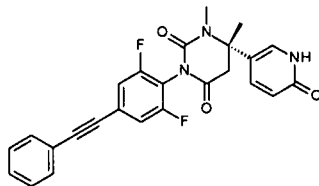
(6S)-6-(2-Clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu cam, MS: $m/e = 467,1/469,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 15, bước 1) và metyl (3S)-3-amino-3-(2-clo-4-pyridyl)butanoat (Ví dụ 60, bước 1).

Ví dụ 65

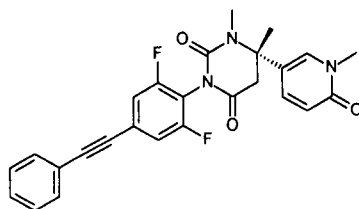
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 63*) (65 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong cloroform (1,0 ml) và bổ sung BBr₃ (1M trong diclometan) (170 μ l, 0,17 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ 60°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này và chiết bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ này được tải nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien metanol:diclometan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 10:90. Thu được (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion; mong muốn (41 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn màu trắng, MS: m/e = 448,2 (M+H⁺).

Ví dụ 66

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

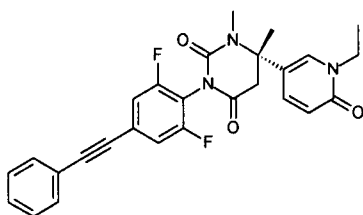


(40 mg, 0,089 mmol) (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 65*) được hòa tan trong DMF (1 ml) và bổ sung kali cacbonat (37 mg, 0,268 mmol, 3 đương lượng), tetrabutylamoni iodua (3,3 mg, 0,009 mmol, 0,1 đương lượng) và iodometan (25 mg, 11 μ l, 0,18 mmol, 2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi với isolate®. Sản phẩm thô

được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien metanol:diclometan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 10:90. Thu được (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion; mong muốn (35 mg, hiệu suất 85%) là dầu không màu, MS: $m/e = 462,2$ ($M+H^+$).

Ví dụ 67

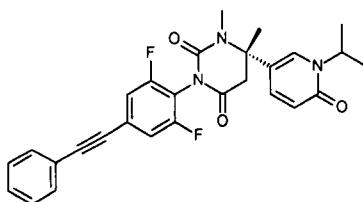
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(1-etyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 476,4$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 66 bằng cách sử dụng iodoetan thay cho iodometan bắt đầu từ (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 65).

Ví dụ 68

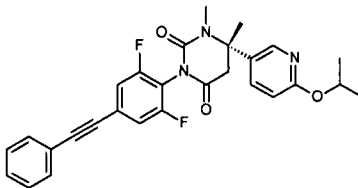
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(1-isopropyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 490,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 66 bằng cách sử dụng 2-iodopropan thay cho iodometan bắt đầu từ (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 65).

Ví dụ 69

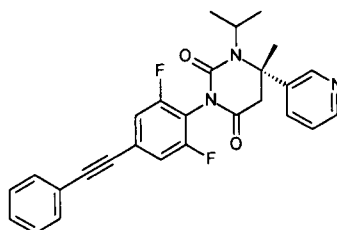
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-isopropoxy-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất bán rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 490,4 (M+H⁺), được tạo thành dưới dạng sản phẩm phụ trong Ví dụ 68.

Ví dụ 70

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-(isopropylamino)-3-(3-pyridyl)butanoat

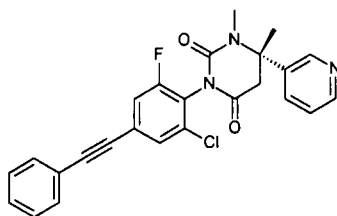
Metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 49, bước 3*) (200 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml) và bổ sung axit trifloaxetic (0,16 ml, 2,06 mmol, 2,0 đương lượng), axeton (0,23 ml, 3,09 mmol, 3 đương lượng) và tetrametylamoni triaxetoxylborohydrua (406 mg, 1,54 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 45°C. Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được thu gom và bốc hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng gradien metanol:etyl axetat theo tỷ lệ từ 0:100 đến 10:90. Thu được metyl (3S)-3-(isopropylamino)-3-(3-pyridyl)butanoat mong muốn (117 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt, MS: m/e = 237,2 (M+H⁺).

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-(isopropylamino)-3-(3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 70, bước 1*).

Ví dụ 71

(6S)-3-[2-Clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: (6S)-3-(4-Bromo-2-clo-6-flo-phenyl)-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

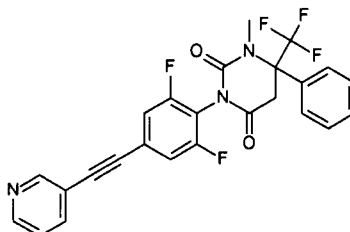
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 426,1/428,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 4-bromo-2-clo-6-flo-anilin và metyl (3S)-3-amino-3-(3-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 49, bước 3*).

Bước 2: (6S)-3-[2-Clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 448,2/450,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, các bước 1 bắt đầu từ (6S)-3-(4-bromo-2-clo-6-flo-phenyl)-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 71, bước 1*) và phenylaxetylen.

Ví dụ 72

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-6-phenyl-6-(triflometyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3RS)-3-amino-4,4,4-triflo-3-phenyl-butanoat

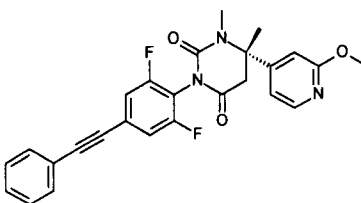
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt, MS: $m/e = 262,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 39, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 2,2,2-triflo-1-phenyletanon.

Bước 2: (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-6-phenyl-6-(triflometyl) hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được as a light red solid, MS: $m/e = 486,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]anilin (Ví dụ 15, bước 1) và metyl (3RS)-3-amino-4,4,4-triflo-3-phenyl-butanoat (Ví dụ 72, bước 1).

Ví dụ 73

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxi-4-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(2-metoxi-4-pyridyl)butanoat

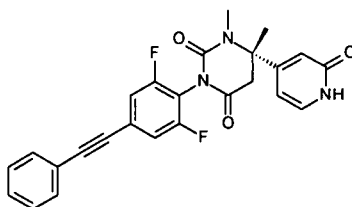
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 225,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(2-metoxypyridin-4-yl)etanon (CAS 764708-20-5).

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxi-4-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 462,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(2-metoxi-4-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 73, bước 1*).

Ví dụ 74

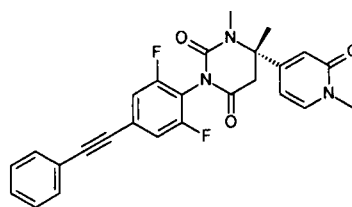
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 448,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 65 bắt đầu từ (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxi-4-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 73*).

Ví dụ 75

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-2-oxo-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

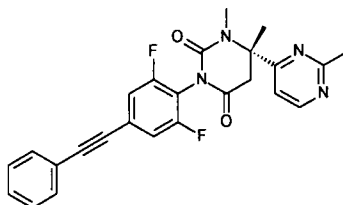


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 462,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 66 bắt đầu từ

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (*Ví dụ 74*).

Ví dụ 76

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(2-metylpyrimidin-4-yl)butanoat

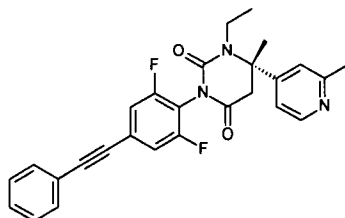
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 210,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(2-metylpyrimidin-4-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 447,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(2-metylpyrimidin-4-yl)butanoat (*Ví dụ 76, bước 1*).

Ví dụ 77

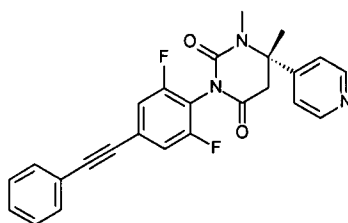
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-(2-metyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 5, bước 1, Ví dụ 1, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng iodoetan thay cho iodometan trong bước cuối cùng bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và methyl (3S)-3-amino-3-(2-metyl-4-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 62, bước 1*).

Ví dụ 78

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(4-pyridyl)butanoat

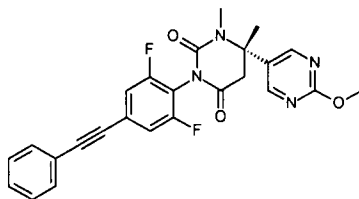
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng, MS: $m/e = 195,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(pyridin-4-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và methyl (3S)-3-amino-3-(4-pyridyl)butanoat (*Ví dụ 78, bước 1*).

Ví dụ 79

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,6-dimetylhexahydropyrimidin-2,4-dion



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)butanoat

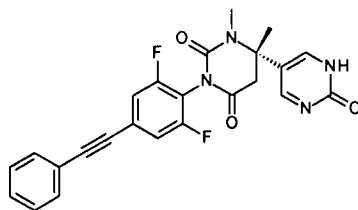
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 226,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(2-metoxypyrimidin-5-yl)etanon.

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 463,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 1, bước 1) và metyl (3S)-3-amino-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)butanoat (Ví dụ 79, bước 1).

Ví dụ 80

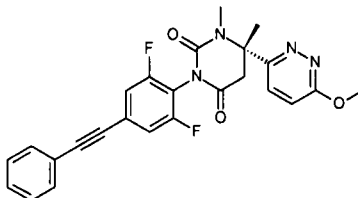
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-oxo-1H-pyrimidin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 449,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 65 bắt đầu từ (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 79).

Ví dụ 81

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-(6-metoxypyridazin-3-yl)butanoat

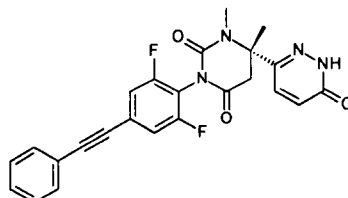
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt, MS: $m/e = 226,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(6-metoxypyridazin-3-yl)etanon (CAS 19194-98-0).

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 463,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (Ví dụ 1, bước 1) và metyl (3S)-3-amino-3-(6-metoxypyridazin-3-yl)butanoat (Ví dụ 81, bước 1).

Ví dụ 82

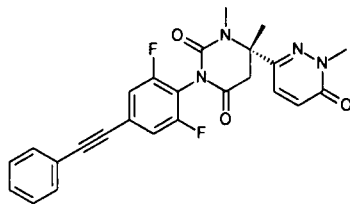
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(6-oxo-1H-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 449,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 65 bắt đầu từ (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 81).

Ví dụ 83

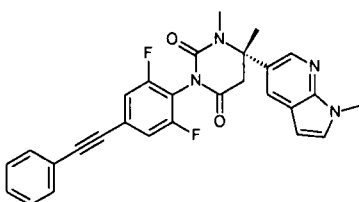
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 463,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 66 bắt đầu từ (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (Ví dụ 82).

Ví dụ 84

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion



Bước 1: 1-(1-Metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)etanon

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 175,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ 1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)etanon (CAS 83393-46-8).

Bước 2: Metyl (3S)-3-amino-3-(1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)butanoat

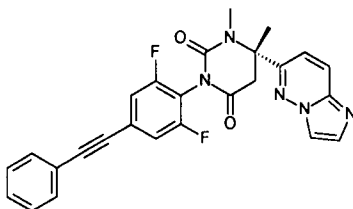
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: $m/e = 249,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)etanon (Ví dụ 84, bước 1).

Bước 3: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metylpyrolo [2,3-b]pyridin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 485,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-(1-methylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)butanoat (*Ví dụ 84, bước 2*).

Ví dụ 85

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion



Bước 1: Metyl (3S)-3-amino-3-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-butanoat

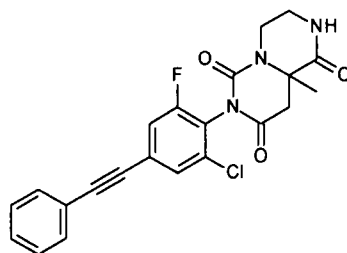
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu xanh da trời đậm, MS: $m/e = 235,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 49, các bước 1,2 và 3 bắt đầu từ 1-(imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)etanon (*CAS 1378816-95-5*).

Bước 2: (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 472,3$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, bước 3 và bước 4 bằng cách sử dụng DMF thay cho toluen trong bước 2 bắt đầu từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin (*Ví dụ 1, bước 1*) và metyl (3S)-3-amino-3-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-butanoat (*Ví dụ 85, bước 1*).

Ví dụ 86

(9aRS)-7-[2-Clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Bước 1: 2-Clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)anilin

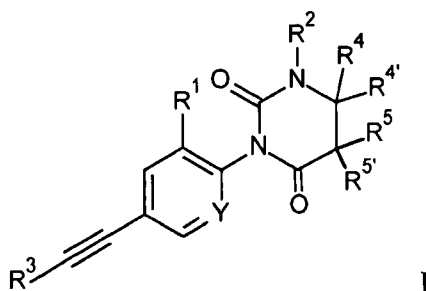
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng dầu màu cam, MS: $m/e = 246,1/248,1$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ 4-bromo-2-clo-6-floanilin và phenylaxetylen.

Bước 2: (9aRS)-7-[2-Clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 424,3/426,2$ ($M+H^+$), bằng cách sử dụng chất tương tự với chất được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ 2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)anilin (*Ví dụ 86, bước 1*) và metyl 2-[(2RS)-2-metyl-3-oxo-piperazin-2-yl]axetat.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R² là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

hoặc R² cùng với R⁴ tạo thành vòng dị vòng có 6 cạnh chứa -CH₂-CH₂-O-CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-NR-C(O)-;

R là hydro, C₁₋₇-alkyl, phenyl hoặc benzyl;

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

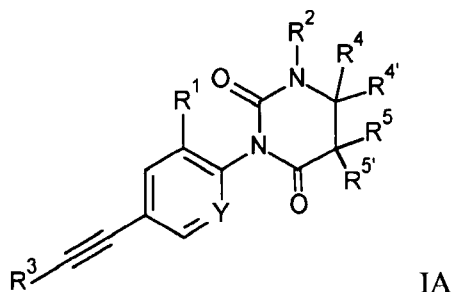
R^{4'} là hydro, C₁₋₇-alkyl hoặc C₁₋₇-alkoxyalkyl;

R⁴ là hydro, C₁₋₇-alkyl, phenyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc C₁₋₇-alkoxy, hoặc là xycloalkyl, hoặc là pyridinyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy hoặc =O, hoặc là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy hoặc =O, hoặc là 1-C₁₋₇-alkyl-pyridinyl, hoặc là pyrazinyl, hoặc là pyridazinyl tùy ý được thế bằng C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy hoặc =O, hoặc là 1-methylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, hoặc là 6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl; hoặc R⁴ cùng với R^{4'} tạo thành vòng dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa -(CH₂)₅-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂- hoặc CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂;

R^5 và $R^{5'}$ là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl; hoặc R^4 cùng với R^5 tạo thành vòng no có 5 cạnh chứa $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

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

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



trong đó:

Y là N hoặc $C-R^{1'}$;

$R^{1'}$ là hydro hoặc F;

R^1 là hydro, halogen hoặc C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen;

R^2 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

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

$R^{4'}$ là hydro, C_{1-7} -alkyl hoặc C_{1-7} -alkoxyalkyl;

R^4 là hydro, C_{1-7} -alkyl, phenyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc C_{1-7} -alkoxy, hoặc là xycloalkyl, hoặc là pyridinyl tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy hoặc $=O$, hoặc là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy hoặc $=O$, hoặc là 1- C_{1-7} -alkyl-pyridinyl, hoặc là pyrazinyl, hoặc là pyridazinyl tùy ý được thế bằng C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy hoặc $=O$, hoặc là 1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, hoặc là 6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl;

R^5 và $R^{5'}$ là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

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

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

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

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6,6-trimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

(5RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,5,6,6-tetrametyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

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

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

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

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

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

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

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

3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6,6-dietyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

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

(6RS)-1,6-dimethyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-1,6-dimethyl-6-phenyl-3-[4-(2-phenylethynyl)phenyl]hexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-isopropyl-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(2-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-6-(methoxymethyl)-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-6-cyclohexyl-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[3-chloro-5-(2-phenylethynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-phenylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-3-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-phenylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-6-(3-chlorophenyl)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-6-(2-chlorophenyl)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

(6RS)-6-(4-chlorophenyl)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-1,6-dimethylhexahydropyrimidin-2,4-dione;

- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-(3-metoxyphenyl)-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-tert-butyl-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-methyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-tert-butyl-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[3-flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-1,6-dimethyl-6-phenyl-3-[5-(2-phenyletynyl)-3-(triflometyl)-2-pyridyl]hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-6-etyl-1-metyl-6-phenyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[3-flo-5-(2-phenyletynyl)-2-pyridyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-6-(6-clo-3-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimethyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-(6-metyl-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimethyl-6-pyrimidin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

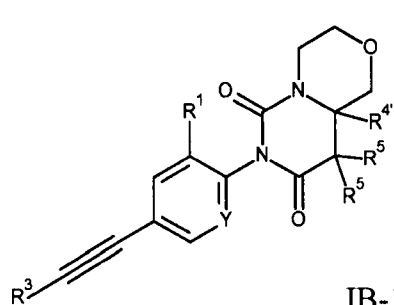
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrimidin-5-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyrazin-2-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyridazin-3-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(5-flo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-6-(2-clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-pyridazin-4-yl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-metyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-6-(2-clo-4-pyridyl)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(1-etyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(1-isopropyl-6-oxo-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-isopropoxy-3-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;

- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-isopropyl-6-metyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(3-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6RS)-3-[2,6-diflo-4-[2-(3-pyridyl)etynyl]phenyl]-1-metyl-6-phenyl-6-(triflometyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxi-4-pyridyl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-2-oxo-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-etyl-6-metyl-6-(2-metyl-4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(4-pyridyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(2-oxo-1H-pyrimidin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(6-oxo-1H-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;
- (6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion;

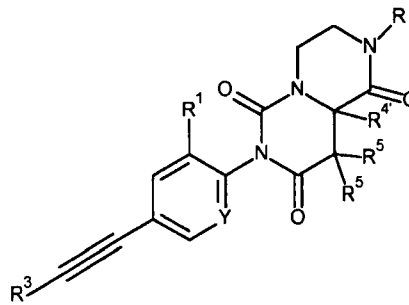
(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1,6-dimetyl-6-(1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)hexahydropyrimidin-2,4-dion; hoặc

(6S)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl-1,6-dimetyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IB-1 hoặc IB-2:



IB-1 hoặc



IB-2

trong đó:

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R là hydro, C₁₋₇-alkyl, phenyl hoặc benzyl;

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

R^{4'} là hydro, C₁₋₇-alkyl hoặc C₁₋₇-alkoxyalkyl;

R⁵ và R^{5'} là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

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

5. Hợp chất có công thức IB-1 hoặc IB-2 theo điểm 4, trong đó các hợp chất này là:

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-1H-pyrimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-dion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2,9a-dimetyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

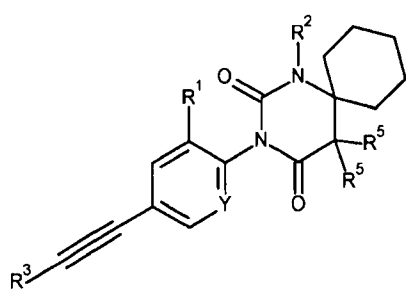
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-isopropyl-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-benzyl-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

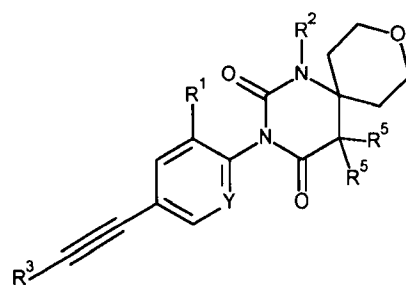
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-phenyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion.

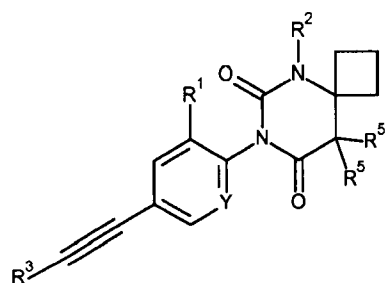
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 và IC-6:



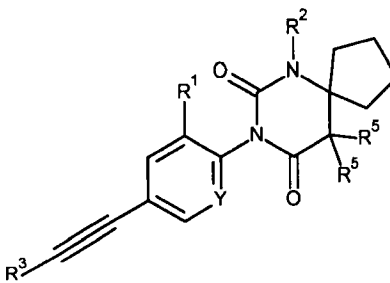
IC-1,



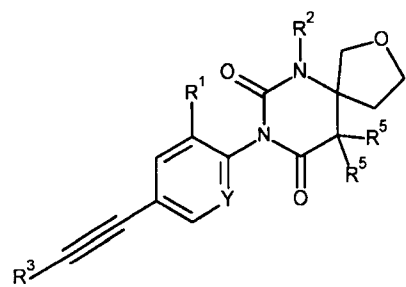
IC-2



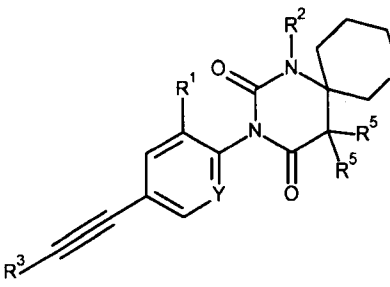
IC-3,



IC-4



IC-5,



IC-6

trong đó:

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R² là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

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

R⁵ và R^{5'} là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

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

7. Hợp chất có công thức IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 and IC-6 theo điểm 6, trong đó các hợp chất này là:

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-1,3-diazaspiro[5,5]undecan-2,4-dion;

3-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-9-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion;

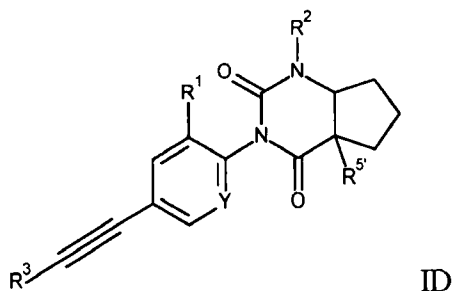
7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-5-metyl-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-6,8-dion;

8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-6,8-diazaspiro[4.5]decan-7,9-dion;

(5RS)-8-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-metyl-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5]decan-7,9-dion; hoặc

(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-8-oxa-1,3-diazaspiro[5.5]undecan-2,4-dion.

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



trong đó:

Y là N hoặc C-R^{1'};

R^{1'} là hydro hoặc F;

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

R² là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

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

R^{5'} là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

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

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

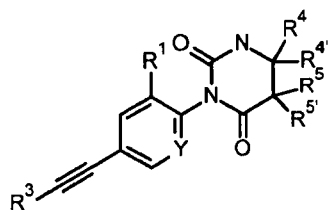
(4aRS,7aSR)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-1-metyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-xyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dion; hoặc

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

theo

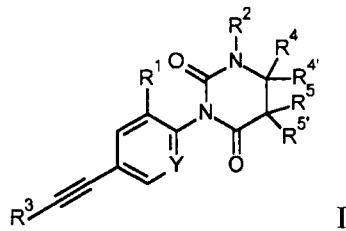
10. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I như được xác định ~~theo~~ điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, quy trình này bao gồm bước:

a) alkyl hóa hợp chất có công thức:



6

bằng R²-I với sự có mặt của NaH hoặc Cs₂CO₃ trong DMF để tạo ra hợp chất có công thức:



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

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

Fig.1

