



(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)



1-0029116

(51)⁷ C07D 495/04; A61K 31/5377; A61K 31/541; A61K 31/554; C07D 519/00; A61P 25/18; A61P 25/22; A61P 43/00; A61K 31/519; A61P 25/00 (13) B

(21) 1-2016-01382

(22) 17/10/2014

(86) PCT/JP2014/077653 17/10/2014

(87) WO 2015/056771 A1 23/04/2015

(30) 2013-216332 17/10/2013 JP

(45) 25/08/2021 401

(43) 26/09/2016 342A

(73) Astellas Pharma Inc. (JP)

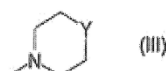
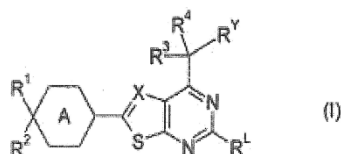
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan

(72) SHIRAISHI, Nobuyuki (JP); HOSHII, Hiroaki (JP); HAMAGUCHI, Wataru (JP); HONJO, Eriko (JP); TAKUWA, Tomofumi (JP); KONDO, Yuji (JP); GOTO, Takayuki (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT HAI VÒNG CHỨA LƯU HUỖNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hai vòng chứa lưu huỳnh hữu dụng làm dược phẩm có công thức dưới đây để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (cognitive impairment associated with schizophrenia - CIAS), chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện được chất, chứng đau, chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ mác (bệnh Charcot-Marie-Tooth), hoặc các bệnh tương tự. Các tác giả sáng chế đã phát triển sáng chế dựa trên việc nghiên cứu được phẩm có tác dụng để làm chất điều biến dị lập thể dương (positive allosteric modulator - PAM) (hoạt tính làm PAM) của thụ thể GABA_B, để ngăn ngừa/điều trị các bệnh như bệnh tâm thần phân liệt, và xác định được rằng hợp chất hai vòng chứa lưu huỳnh có hoạt tính làm PAM của thụ thể GABA_B. Hợp chất hai vòng chứa lưu huỳnh theo sáng chế có hoạt tính làm PAM của thụ thể GABA_B, và có thể được sử dụng làm thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt. (Trong công thức dưới đây, X là CH, R¹ là alkyl thấp, R² là alkyl thấp, R³ là -H, R⁴ là -H, vòng A là vòng xyclohexan, R^Y là nhóm có công thức (III), Y là NH, và các nhóm khác, và R^L là alkyl thấp). Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất nêu trên.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hai vòng chứa lưu huỳnh mà hữu dụng làm thành phần hoạt tính cho dược phẩm, đặc biệt là, dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (cognitive impairment associated with schizophrenia - CIAS), chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện dược chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit γ -aminobutyric (GABA) là chất dẫn truyền thần kinh gây ức chế điển hình mà hoạt hóa cả ionotropic GABA_A và thụ thể metabotropic GABA_B. Thụ thể GABA_B biểu hiện hầu hết cả phần khớp tế bào trước và khớp tế bào sau trong não của động vật có vú và điều chỉnh chất truyền đạt thần kinh ức chế, và do đó có phạm vi rộng đối với các hoạt tính về sinh lý học và tâm thần bệnh học. Thụ thể GABA_B là thụ thể bắt cặp với protein G (GPCR), có đoạn trong màng 7, và được phân loại theo cấu trúc thành Nhóm C. Nhóm C GPCRs này có vùng ngoại bào đặc biệt rộng và các chức năng để tạo thành (các) đồng lưỡng phân hoặc dị lưỡng phân (Neuropharmacology, 2011, Jan, tập 60 (1), trang 82-92). Thụ thể GABA_B tạo thành dị lưỡng phân của GABA_{B1} và GABA_{B2}, và sử dụng chức năng làm thụ thể bằng cách kết hợp giữa các cấu trúc siêu phân tử. Có nghĩa là, chỉ GABA_{B1} có chức năng cho phép phối tử của thụ thể GABA_B ở vị trí ortho để liên kết, và thúc đẩy chức năng bắt cặp và hoạt hóa của protein G của GABA_{B2}. Thụ thể GABA_B hoạt hóa ức chế adenylat cyclaza và kiểm soát việc mở ra của các kênh K⁺(GIRK) kết hợp với protein G và các kênh canxi phụ thuộc vào điện áp.

Từ các nghiên cứu gần đây, đã có báo cáo rằng các chứng rối loạn tâm thần như chứng suy giảm nhận thức và các chứng bệnh tương tự do sự rối loạn chức năng của các dây thần kinh qua trung gian GABA ở người bệnh (Trends in Neurosciences, 2012, tập 35 (1), trang 57-67; Molecular Psychiatry, 2003, tập 8 (8),

trang 721-737, 715; *Frontiers in Psychiatry*, 2012, tập 3, trang 51; và *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, tháng 10, tập 36 (9), trang 2044-2055).

Baclofen là chất chủ vận chọn lọc thụ thể GABA_B và được sử dụng trong lâm sàng. Trong các thử nghiệm tiền lâm sàng, đã có báo cáo rằng baclofen cải thiện chứng suy giảm nhận thức gây ra bởi metanephétamin ở chuột (*European Journal of Pharmacology*, 2009, tập 602 (1), trang 101-104); sự rối loạn của chứng ức chế sự giật mình khi có tín hiệu báo trước gây ra bởi metanephétamin và MK 801 (*Neuropsychopharmacology*, 2008, Dec, tập 33 (13), trang 3164-3175); và chứng rối loạn hành vi xã hội, chứng rối loạn ký ức không gian, và sóng não dài γ ở chuột bị biến đổi gen có giảm năng thụ thể NMDA (*Translational Psychiatry*, 2012, Jul 17, tập 2, trang e142). Đã có báo cáo rằng R-baclofen hữu hiệu cho người mắc hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy và hội chứng rối loạn phổ tự kỷ (*Science Translational Medicine*, 2012, Sep 19, tập 4 (152), trang 152ra127; và *Journal of Autism và Development Disorders.*, 2014, Apr, tập 44 (4), trang 958-964). Cũng đã có báo cáo rằng FMR1, gen gây hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, có tác dụng đáng kể trong biểu hiện của nhiều gen liên quan đến hội chứng rối loạn phổ tự kỷ (*Nature*, 2012, Dec, tập 492, trang 382-386; và *Cell*, 2011, Jul, tập 146 (2), trang 247-261).

Baclofen đã được sử dụng trong lâm sàng để điều trị bệnh co cứng cơ, contracture, hoặc rigidity, mà là nguyên nhân của bệnh thoái hóa dây sống tiểu não, bệnh tổn thương tủy sống, bệnh đa xơ cứng, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh bại não, đột quỵ, chấn thương đầu, hoặc các bệnh tương tự (*Neurology*, 2004, Oct 26, tập 63 (8), trang 1357-1363). Cũng đã có báo cáo rằng baclofen hữu hiệu trong chứng rối loạn lo âu (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2004, tập 310, trang 952-963); chứng nghiện dược chất, ví dụ, nghiện các dược chất như nicotin, cocain, morphin, và tương tự, hoặc chứng nghiện rượu (*Advances in Pharmacology*, 2010, tập 58, trang 373-396; *Drug và Alcohol Dependence*, 2002, Feb1, tập 65 (3), trang 209-220; và *Synapse*, 2003, Oct, tập 50 (1), trang 1-6); triệu chứng đau, ví dụ, đau do căn nguyên thần kinh (*European Journal of Pain*, 2004, Aug, tập 8(4), trang 377-383); và bệnh viêm thực quản trào

ngược (Neurogastroenterology and Motility, 2012, Jun, tập 24 (6), trang 553-559, e253).

Có báo cáo rằng axit γ -hydroxybutyric (GHB), chất chủ vận $GABA_B$, còn cải thiện sự mệt mỏi cho người mắc hội chứng đau cơ xơ hóa và do đó hữu hiệu đối với hội chứng đau cơ xơ hóa (Pain, 2011, tập 152, trang 1007-1017). Triệu chứng của hội chứng đau cơ xơ hóa tương tự như hội chứng mệt mỏi mãn tính. Chất chủ vận $GABA_B$ được mong đợi là hữu hiệu đối với hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Đã có báo cáo rằng khi các tín hiệu $GABA_B$ được kích hoạt, thì sự biểu hiện quá mức của các gen PMP22 gây bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth) loại 1A bị ức chế (European Journal of Neuroscience, 2004, May, tập 19(10), trang 2641-2649; and Nature Reviews Drug Discovery, 2012, tập 11, trang 589).

Đã có báo cáo rằng thụ thể $GABA_B$ cũng có mặt trong các cơ quan ngoại vi, như là lách, phổi, gan, ruột, dạ dày, thực quản, bàng quang, và các cơ quan tương tự (Neuroscience, 2000, tập 100 (1), trang 155-170; và The Journal of Biological Chemistry, 2000, Oct 13, tập 275 (41), trang 32174-32181). Do đó, phối tử thụ thể $GABA_B$ được mong đợi để ứng dụng trong điều trị các bệnh về các cơ quan ngoại vi.

Do đó, tin tưởng rằng hợp chất kích hoạt thụ thể $GABA_B$ hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện được chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Mặt khác, baclofen có khoảng trị liệu hẹp do các tác dụng phụ có hại như an thần, yếu cơ, và tương tự, và do đó, việc sử dụng nó bị giới hạn. Việc giảm sự phối hợp vận động, việc giảm thân nhiệt, và tương tự cũng là các tác dụng phụ trong điều trị baclofen.

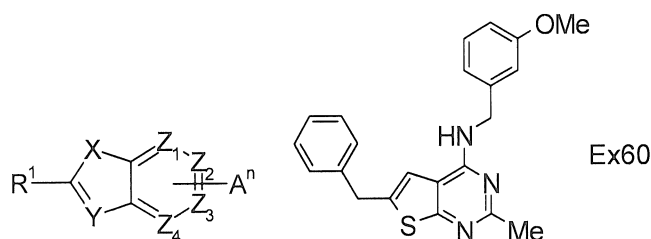
Có nhiều báo cáo về chất điều biến dị lập thể dương (PAM) (Molecular Pharmacology, 2001, tập 60 (5), trang 963-971; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, Sep, tập 310 (3), trang 952-963; và

Psychopharmacology (Berl), 2011, May, tập 215(1), trang 117-128). PAM của thụ thể GABA_B liên kết với thụ thể ở vị trí khác với vị trí để liên kết với phối tử nội sinh, do đó cải thiện chức năng của thụ thể. PAM của thụ thể GABA_B không biểu hiện hoạt tính chủ vận riêng, nhưng làm tăng ái lực đối với thụ thể của GABA nội sinh, và do đó, có hoạt tính để làm tăng tính hiệu nghiệm và tính hiệu quả của thụ thể GABA_B. Được tin rằng do các tính chất này, PAM của thụ thể GABA_B không biểu hiện các tác dụng phụ của chất chủ vận GABA_B (ví dụ, các tác dụng phụ của baclofen được nêu trên) và có các tác dụng điều trị hữu hiệu.

Do đó, PAM của thụ thể GABA_B có một số tác dụng phụ và được mong đợi để hữu dụng cho sự ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện dược chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Tài liệu Patent 1 bộc lộ hợp chất có công thức chung sau đây, mà bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi Ex60 làm thuốc để điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

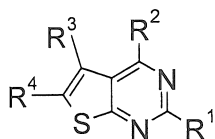
[Công thức cấu tạo 1]



(Trong công thức, xác định R¹ bao gồm nhiều nhóm. Về một trong số các nhóm, R¹ là nhóm xycloalkyl mà có thể được thế, hoặc tương tự. Xác định Aⁿ bao gồm nhiều nhóm. Về một trong số các nhóm, Aⁿ là nhóm alkyl mà có thể được thế, hoặc tương tự. Về các ký tự khác trong công thức, tham khảo trong Tài liệu Patent 1.)

Tài liệu Patent 2 bộc lộ rằng chất ức chế mGluR1 được biểu diễn bởi công thức chung sau đây hữu dụng cho bệnh Parkinson, chứng đau nửa đầu, hoặc tương tự.

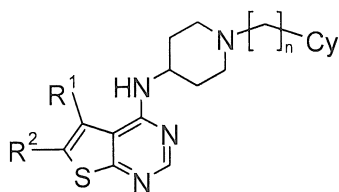
[Công thức cấu tạo 2]



(Trong công thức, R^2 biểu diễn $-N(R^{2a})R^{2b}$, $-O-R^{2a}$, hoặc $-S-R^{2a}$. Về các ký tự khác trong công thức, tham khảo trong Tài liệu Patent 2.)

Tài liệu Patent 3 bộc lộ rằng chất đối kháng 5-HT được biểu diễn bởi công thức chung sau đây hữu dụng làm thuốc để điều trị bệnh thần kinh học.

[Công thức cấu tạo 3]



(Về các ký tự trong công thức, tham khảo trong Tài liệu Patent 3.)

Danh mục trích dẫn

Tài liệu patent

Tài liệu Patent 1: Công bố đơn Quốc tế WO 2006/030031

Tài liệu Patent 2: Công bố đơn Quốc tế WO 02/062803

Tài liệu Patent 3: Công bố đơn Quốc tế WO 2004/089312

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

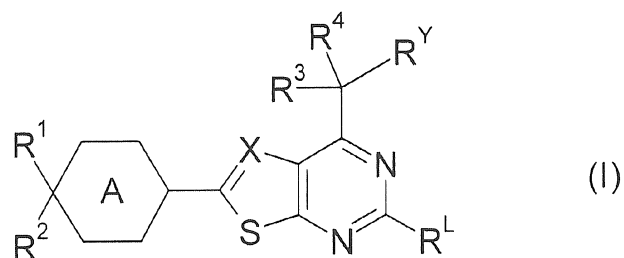
Mục đích của sáng chế là tìm ra hợp chất hai vòng chứa lưu huỳnh mà hữu dụng làm thành phần hoạt tính cho dược phẩm, đặc biệt, dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện dược chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả của sáng chế đã được tiến hành nghiên cứu sâu rộng trên PAM của thụ thể GABA_B, và kết quả là, họ đã tìm ra rằng hợp chất hai vòng chứa lưu huỳnh là PANM của thụ thể GABA_B, do đó hoàn thành sáng chế.

Có nghĩa là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, cũng như dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng và tá dược.

[Công thức cấu tạo 4]



(trong công thức,

X là CH,

R¹ là alkyl bậc thấp,

R² là alkyl bậc thấp,

trong đó R¹ và R² có thể tạo thành xycloalkan cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào,

R³ là -H,

R⁴ là -H,

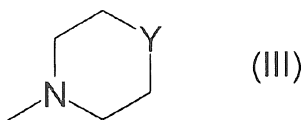
vòng A là vòng xyclohexan,

R^Y là -NR^AR^B,

R^A và R^B tạo thành xyclic amin mà có thể được thế, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào,

trong đó xyclic amin là nhóm được biểu diễn bởi công thức sau đây (III):

[Công thức cấu tạo 5]



Y là NH, O, S, S (=O)₂, hoặc CH₂, và

R^L là alkyl bậc thấp).

Ngoài ra, trừ khi được mô tả khác, khi các ký tự trong công thức hóa học đã biết trong bản mô tả sáng chế cũng được sử dụng trong công thức hóa học khác, các ký tự giống nhau biểu diễn ý nghĩa như nhau.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất:

(1) dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện dược chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, hoặc bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng; mà dược phẩm này bao gồm các tác nhân để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện dược chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, hoặc bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng;

(2) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện dược chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, hoặc bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth);

Trong đó, thuật ngữ “đối tượng” là con người hoặc các động vật khác có nhu cầu ngăn ngừa hoặc điều trị, và theo phương án đã biết, con người có nhu cầu ngăn ngừa hoặc điều trị.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có hoạt tính PAM của thụ thể GABA_B, và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện được chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

“Alkyl bậc thấp” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (sau đây thường được gọi là C₁₋₆), ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, hoặc tương tự, theo phương án khác, C₁₋₄ alkyl, và theo phương án hơn nữa, metyl.

“Alkylen bậc thấp” là C₁₋₆ alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, methylmetylen, etyletylen, 1,2-dimetyletylen, 1,1,2,2-tetrametyletylen, hoặc tương tự, theo phương án khác, C₁₋₄ alkylen, và theo phương án hơn nữa, etylen.

“Halo-alkyl bậc thấp” là C₁₋₆ alkyl được thế bởi 1 hoặc nhiều nguyên tử halogen, theo phương án khác, alkyl bậc thấp được thế bởi từ 1 đến 5 nguyên tử halogen, theo phương án hơn nữa, alkyl bậc thấp được thế bởi từ 1 đến 3 các nguyên tử halogen, và vẫn theo phương án hơn nữa, -CF₃.

“Halogen” là F, Cl, Br, hoặc I.

“Xycloalkan” là vòng hydrocacbon C₃₋₈ no, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, hoặc xyclooctan, theo phương án khác, C₅₋₆ xycloalkan, theo phương án hơn nữa, xyclohexan, và vẫn theo phương án hơn nữa, xyclopropan.

“Xycloalkyl” là nhóm vòng hydrocacbon C_{3-8} no, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, hoặc xyclooctyl, theo phương án khác, C_{5-6} xycloalkyl, theo phương án hơn nữa, xyclohexyl, và vẫn theo phương án hơn nữa, xyclopropyl.

Theo bản mô tả sáng chế, cụm từ "mà có thể được thế" có nghĩa là “không được thế” hoặc "được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế”, và theo phương án khác, “không được thế” hoặc "được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế”. Hơn nữa, nếu nó có nhiều nhóm thế, thì các nhóm thế có thể giống hoặc khác nhau.

Theo bản mô tả sáng chế, đối với cụm từ “ R^A và R^B tạo thành xyclic amin mà có thể được thế, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào”, các ví dụ về nhóm thế mà có thể được sử dụng để thế trong xyclic amin bao gồm các nhóm được chọn từ Nhóm Z sau đây.

Nhóm Z:

- (1) =O,
- (2) -OH,
- (3) -O-alkyl bậc thấp,
- (4) halogen,
- (5) -CN,
- (6) alkyl bậc thấp,
- (7) halo-alkyl bậc thấp,
- (8) alkylen bậc thấp-OH,
- (9) alkylen bậc thấp-O-alkyl bậc thấp,
- (10) -C(=O)-alkyl bậc thấp,
- (11) -C(=O)-alkylen bậc thấp-OH,

(12) -C(=O)-alkylen bậc thấp-CN, và

(13) xycloalkyl.

Theo khía cạnh đã biết, các ví dụ về “nhóm được chọn từ Nhóm Z” bao gồm các nhóm được chọn từ Nhóm Z1 sau đây.

Nhóm Z1:

(1) -OH,

(2) alkyl bậc thấp, và

(3) -C(=O)-alkylen bậc thấp-OH.

Các khía cạnh đã biết theo sáng chế được thể hiện dưới đây.

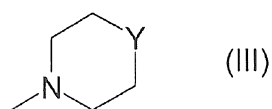
[1] Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^Y là $-NR^A R^B$,

R^A và R^B tạo thành xyclic amin mà có thể được thế bởi R^0 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào,

trong đó xyclic amin là nhóm được biểu diễn bởi công thức (III) sau đây:

[Công chức cấu tạo 6]



, và

R^0 là nhóm được chọn từ Nhóm Z sau đây:

Nhóm Z:

(1) =O,

(2) -OH,

- (3) -O-alkyl bậc thấp,
- (4) halogen,
- (5) -CN,
- (6) alkyl bậc thấp,
- (7) halo-alkyl bậc thấp,
- (8) alkylen bậc thấp-OH,
- (9) alkylen bậc thấp-O-alkyl bậc thấp,
- (10) -C(=O)-alkyl bậc thấp,
- (11) -C(=O)-alkylen bậc thấp-OH,
- (12) -C(=O)-alkylen bậc thấp-CN, và
- (13) xycloalkyl.

[2] Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong mục [1], trong đó nhóm được chọn từ Nhóm Z là nhóm được chọn từ:

Nhóm Z1:

- (1) -OH,
- (2) alkyl bậc thấp, và
- (3) -C(=O)-alkylen bậc thấp-OH.

[3] Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó Y là O, S, hoặc S(=O)₂.

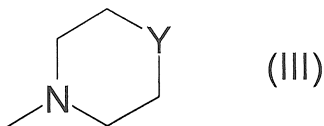
[4] Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^L là CH₃.

[5] Hợp chất hoặc muối của chúng, mà là sự kết hợp của hai hoặc nhiều nhóm của các nhóm được mô tả theo các phương án từ [1] đến [4].

Các ví dụ về sự kết hợp theo sáng chế được thể hiện dưới đây.

[6] Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó X là CH, Vòng A là vòng xyclohexan, R¹ là alkyl bậc thấp, R² là alkyl bậc thấp, R³ là -H, R⁴ là -H, R^Y được biểu diễn bởi công thức (III) sau đây có thể được thế:

[Công chức cấu tạo 7]



Y là O, S, hoặc S(=O)₂, và R^L là alkyl bậc thấp.

Các ví dụ về các hợp chất cụ thể trong sáng chế bao gồm các hợp chất sau đây hoặc muối của chúng:

6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin,

trans-1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl}piperidin-3,4-diol,

1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl}piperidin-4-ol,

6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methyl-4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin,

6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(3,3-dimethylmorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin, hoặc

1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl}-2,2-dimethylpiperidin-4-ol.

Nhóm “1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl” nhóm giống như “1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl”.

Theo bản mô tả sáng chế, “PAM” là hợp chất mà liên kết với thụ thể ở vị trí khác nhau từ vị trí để liên kết với phối tử nội sinh, do đó cải thiện chức năng của thụ thể. Hợp chất không biểu hiện hoạt tính chủ vận riêng, nhưng có hoạt tính làm tăng tính hiệu nghiệm và tính hiệu quả của thụ thể.

Theo bản mô tả sáng chế, “hoạt tính PAM” là hoạt tính mà PAM nêu trên có. Ví dụ, trong Ví dụ thử nghiệm 1, có nghĩa là hợp chất mà dịch chuyển bên trái và dịch chuyển lên trên đường cong phản ứng đáp ứng liều lượng GABA có trục hoành là liều lượng và trục tung là sự đáp ứng. Khi thuốc thử có “tính hiệu nghiệm”, hợp chất dịch chuyển bên trái phía trái đường cong đáp ứng liều lượng

GABA, ngược lại khi thuốc thử có “tính hiệu quả”, hợp chất dịch chuyển lên trên đường cong đáp ứng liều lượng GABA.

Theo bản mô tả sáng chế, các triệu chứng của bệnh không hoàn toàn độc lập và có thể chồng chéo lên nhau. Ví dụ, các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, và chứng suy giảm nhận thức có chồng chéo lên nhau.

Hơn nữa, theo bản mô tả sáng chế, tên bệnh dựa vào các tài liệu tham khảo "ICD10", là tài liệu Phân loại các loại bệnh Quốc tế (the International Classification of Diseases) của WHO (Tổ chức Y tế thế giới - World Health Organization), xuất bản lần thứ 4 (DSM-4) và xuất bản lần thứ 5 (DSM-5) Cẩm nang thống kê các rối loạn tâm thần - Statistical Manual of Mental Diagnosis của Hiệp hội tâm thần học Hoa Kỳ - American Psychiatric Association (APA), và/hoặc Hướng dẫn của Hiệp hội Nhật Bản về các hướng dẫn thần kinh học - Guidelines của Japanese Society of Neurology guidelines, hoặc tương tự.

Hợp chất có công thức (I) có thể có dạng chất hỗn biến hoặc đồng phân hình học tùy thuộc vào kiểu nhóm thế. Theo bản mô tả sáng chế, hợp chất có công thức (I) có thể chỉ được mô tả ở một dạng đồng phân, nhưng sáng chế bao gồm đồng phân này, các dạng cô lập của đồng phân, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể có các nguyên tử cacbon bất đối xứng hoặc bất đối xứng trực trong một số trường hợp, và do đó, có thể có dạng đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm dạng cô lập của các đồng phân quang học của hợp chất có công thức (I) hoặc hỗn hợp của chúng.

Tuy nhiên, sáng chế cũng bao gồm tiền chất được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I). Tiền chất được dụng là hợp chất có nhóm mà có thể được chuyển đổi thành nhóm amin, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, hoặc tương tự qua sự phân ly trong dung môi hoặc dưới các điều kiện sinh lý học. Các ví dụ về nhóm tạo thành tiền chất bao gồm các nhóm được mô tả trong Progress in Medicine, 1985, trang 2157-2161 và “Pharmaceutical Research and Development” (Hirokawa Publishing Company) 1990, Tập 7, Drug Design, trang 163-198.

Tuy nhiên, muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dùng của hợp chất có công thức (I) và có thể tạo thành muối cộng axit tùy thuộc vào kiểu nhóm thế. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm các muối cộng axit với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit lưu huỳnhic, axit nitric, và axit phosphoric; và các muối cộng axit với các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditolyltartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, và axit glutamic.

Sáng chế hơn nữa bao gồm các hydrat hoặc solvat khác nhau, và các chất dạng tinh thể đa hình của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm hợp chất được dán nhãn với chất đồng vị phóng xạ hoặc đồng vị không phóng xạ khác nhau.

(Phương pháp điều chế)

Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể được điều chế sử dụng các đặc điểm dựa trên cấu trúc cơ bản hoặc kiểu nhóm thế của chúng và bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp khác nhau. Tại thời điểm này, tùy thuộc vào kiểu của nhóm chức, hữu hiệu trong một số trường hợp, từ quan điểm về các kỹ thuật điều chế, đến việc thế các nhóm chức bằng nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm có khả năng chuyển đổi dễ dàng thành nhóm chức), ở giai đoạn vật liệu đầu đến bán thành phẩm. Các ví dụ về nhóm bảo vệ này bao gồm các ví dụ được mô tả trong P. G. M. Wuts và T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (xuất bản lần thứ 4), 2006", và tương tự, và một trong số này có thể được chọn thích hợp và được sử dụng khi cần thiết tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng. Theo kiểu phương pháp này, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách đưa vào nhóm bảo vệ để thực hiện phản ứng, và tiếp theo loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần thiết.

Ngoài ra, tiền chất của hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng cách đưa vào nhóm đặc hiệu hoặc bằng cách nữa là thực hiện phản ứng sử dụng hợp chất thu được có công thức (I) ở giai đoạn từ vật liệu đầu đến bán thành phẩm, chỉ trong trường hợp của nhóm bảo vệ nêu trên. Phản ứng có thể được thực hiện sử

dụng các phương pháp đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực chuyên ngành, như phương pháp este hóa, amit hóa, khử nước thông thường, và các phương pháp thông thường.

Sau đây, phương pháp điều chế tiêu biểu cho hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả. Mỗi quy trình sản xuất cũng có thể được thực hiện dựa vào các tài liệu tham khảo được kèm theo trong phần mô tả. Hơn nữa, phương pháp điều chế theo sáng chế không bị giới hạn với các ví dụ như được thể hiện dưới đây.

Các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong một số trường hợp theo bản mô tả sáng chế, các Ví dụ, các ví dụ điều chế, và các Bảng dưới đây.

PAM = chất điều biến dị lập thể dương, hoạt tính PAM = hoạt tính điều biến dị lập thể dương, CIAS = chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt.

AcOH = axit axetic, BINAP = 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphthyl, dung dịch nước muối = dung dịch muối sinh lý bão hòa, CBB = Coomassie Brilliant Blue (thuốc nhuộm màu xanh sáng Coomassie), CHAPS = 3-[(3-cloramidopropyl)dimetylammoni]propansulfonat, DABCO = 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan, DCE = 1,2-dicloroetan, DCM = diclorometan, CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol, D-MEM = Dulbecco's Modified Eagle's Medium (Môi trường cơ bản dùng cho nhiều dòng tế bào khác nhau), DIBAL = diisobutyl nhôm hydrua, DIBOC = di-tert-butyl bicarbonat, DIPEA = N,N-diisopropyletylamin, DME = dimetoxietan, DMF = N,N-dimetylformamit, DMSO = dimetylsulfoxit, DPPA = diphenylphosphoryl azit, DPPF = 1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrophen, EGTA = glycol ete diamin tetraaxit axetic, Et₂O = dietylete, EtOAc = etyl axetat, EtOH = etanol, GABA = axit γ -aminobutyric, HATU = 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat, HCl/EtOAc = dung dịch hydroclorua/EtOAc, HCl/dioxan = dung dịch hydroclorua/dioxan, HBSS = Hanks' balanced muối solution (dung dịch muối cân bằng của Hank), Hepes = axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazineetansulfonic, HOBt = 1-hydroxybenzotriazol, IPE = diisopropyletylete, KOBu^t = kali tert-butoxit, LAH = liti nhôm hydrua, MeCN = axetonitril, MeOH = metanol, MgSO₄ = magie

sulfat khan, Ms = metansulfonyl, MsCl = metansulfonyl clorua, NaOEt = natri metoxit, Na₂SO₄ = natri sulfat khan, NaBH(OAc)₃ = natri triaxetoxymorohydrua, NaOBu^t = natri tert-butoxit, NBS = N-bromosuccinimit, NCS = N-clorosuccinimit, n-BuLi = n-butylliti, NMO = N-metylmorfolin, NMP = N-metyl-2-pyrrolidon, ORF = open reading frame (khung đọc mở), Pd(OAc)₂ = paladi (II) axetat, Pd/C = paladi trên cacbon, Pd₂dba₃ = tris(dibenzylideneaxeton) dipaladi (0), Pd(PPh₃)₄ = tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0), Red-Al = natri bis(2-metoxietoxy)nhôm hidrua, TEA = trietylamin, THF = tetrahydrofuran, TTIP = titan (IV) isopropoxit, WSC = 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimitt, cột silica gel = cột silica gel sắc ký, cột silica gel khi bazơ = cột silica gel sắc ký khí bazơ, siêu sắc ký khí = siêu sắc ký khí, natri bicacbonat chứa nước bão hòa = dung dịch chứa nước bão hòa NaHCO₃.

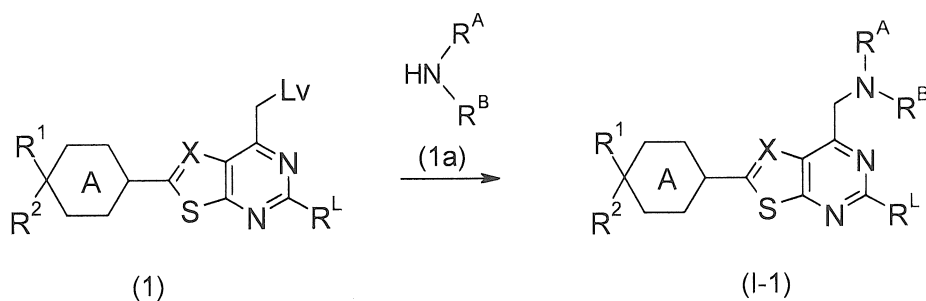
Theo công thức cấu tạo, các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong một số trường hợp.

Ac = axetyl, Bn = benzyl, Boc = tert-butoxycarbonyl, Et = etyl, Me = metyl, Ms = SO₂CH₃, Ph = phenyl, ^tBu hoặc Bu^t = tert-butyl.

Hơn nữa, để thuận tiện, nồng độ mol/L được biểu diễn là M. Ví dụ, dung dịch NaOH chứa nước 1M nghĩa là dung dịch NaOH chứa nước 1mol/L.

(Quy trình sản xuất 1)

[Công thức cấu tạo 8]



(Trong công thức, Lv biểu diễn nhóm rời chuyển. Giống như sẽ được áp dụng sau đây.)

Hợp chất (I-1) theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất (1) và hợp chất (1a).

Nhóm rời chuyển là, ví dụ, halogen, nhóm OMs, hoặc tương tự. Phản ứng có thể được thực hiện sử dụng hợp chất (1) và hợp chất (1a) với lượng tương đương, hoặc một trong hai hợp chất này với lượng dư, bằng cách khuấy hỗn hợp của chúng dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ làm lạnh đến làm nóng, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 0°C đến 80°C, thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi trơ đối với phản ứng hoặc không có dung môi. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là không cản trở phản ứng, nhưng các ví dụ của chúng bao gồm các hydrocarbon thơm như toluen, xylen và tương tự, các ete như Et₂O, THF, DME, dioxan và tương tự, các hydrocarbon được halogen hóa như DCM, DCE, clorofom và tương tự, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và dung môi hỗn hợp của chúng. Nó có thể thuận lợi trong một số trường hợp cho tiến trình trôi chảy của phản ứng để thực hiện phản ứng trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như TEA, DIPEA, và NMO, hoặc bazơ vô cơ như K₂CO₃, Na₂CO₃, và KOH.

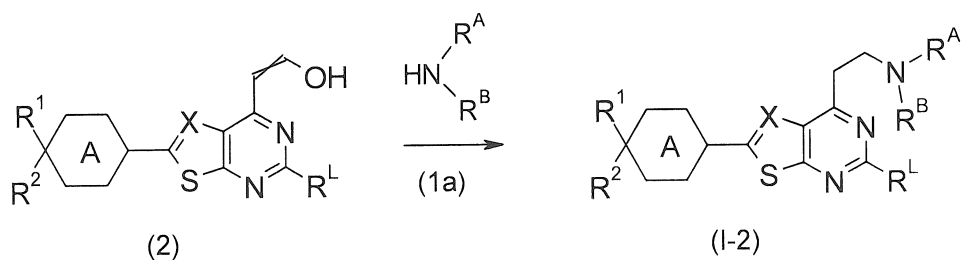
[Các tài liệu tham khảo]

S. R. Sandler và W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", xuất bản lần thứ hai, Tập 1, Academic Press Inc., 1991

"Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (xuất bản lần thứ năm)", Tập 14 (2005), được biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Maruzen.

(Quy trình sản xuất 2)

[Công thức cấu tạo 9]



(Trong công thức, các liên kết chéo chỉ cấu hình cis hoặc trans)

Hợp chất (I-2) theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất (2) và hợp chất (1a).

Trong phản ứng này, hợp chất (2) và hợp chất (1a) được sử dụng với lượng tương đương, hoặc một trong hai hợp chất này với lượng dư, và hỗn hợp của chúng được khuấy dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ -30°C đến nhiệt độ hồi lưu, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng, trong sự có mặt của chất khử. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng các ví dụ của chúng bao gồm các rượu như MeOH và tương tự, các ete, và dung môi hỗn hợp của chúng. Về chất khử, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_4 , hoặc tương tự có thể được sử dụng. Nó có thể thuận lợi trong một số trường hợp cho tiến trình trôi chảy của phản ứng để bổ sung chất khử nước như rây phân tử, AcOH, axit clohydric, hệ phức hợp TTIP, hoặc tương tự. Imin được tạo ra bằng cách ngưng tụ hợp chất (2) với hợp chất (1a), và có thể được tách ra làm chất trung gian ổn định trong một số trường hợp. Chất trung gian imin này có thể được đưa vào khử để điều chế hợp chất (I-2). Hơn nữa, thay vì sử dụng chất khử, chất xúc tác khử (ví dụ, Pd/C và Niken raney) có thể được sử dụng ở áp suất thường đến 50 atm trong môi trường khí hydro, trong sự có mặt hoặc vắng mặt của axit như AcOH và axit clohydric trong dung môi như MeOH, EtOH, và EtOAc. Phản ứng này có thể được thực hiện dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ làm lạnh đến làm nóng.

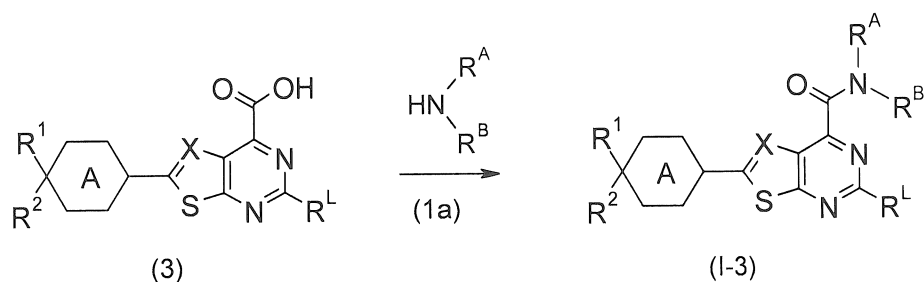
[Các tài liệu tham khảo]

“Comprehensive Organic Functional Group Transformations II”, A. R. Katritzky và R. J. K. Taylor, Tập 2, Elsevier Pergamon, 2005

“Courses in Experimental Chemistry (xuất bản lần thứ 5)”, được biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Tập 14 (2005) (Maruzen)

(Quy trình sản xuất 3)

[Công chức cấu tạo 10]



Hợp chất (I-3) theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất (3) và hợp chất (1a).

Trong phản ứng này, hợp chất (3) và hợp chất (1a) được sử dụng với lượng tương đương, hoặc một trong hai hợp chất này với lượng dư, và hỗn hợp của chúng được khuấy dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ làm lạnh đến làm nóng, tốt hơn là ở nhiệt độ từ -20°C đến 60°C , thường trong thời gian 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng, trong sự có mặt của chất làm ngưng tụ. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng các ví dụ của chúng bao gồm các hydrocarbon thơm, các hydrocarbon được halogen hóa như DCM và tương tự, etes, DMF, DMSO, EtOAc, CH_3CN , hoặc nước, và dung môi hỗn hợp của chúng. Chất làm ngưng tụ là, ví dụ, WSC, CDI, DPPA, HATU, phospho oxyclorea, hoặc tương tự. Với chất phụ gia như HOBt hoặc tương tự, tiến trình trôi chảy của phản ứng có thể được cho phép trong một số trường hợp. Với bazơ hữu cơ như pyridin, TEA, DIPEA, NMO hoặc tương tự, hoặc bazơ vô cơ như K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH hoặc tương tự, tiến trình trôi chảy của phản ứng có thể được cho phép trong một số trường hợp.

Hơn nữa, hợp chất (I-3) theo sáng chế cũng có thể được điều chế từ dẫn xuất phản ứng của axit carboxylic (3) và hợp chất (1a). Các ví dụ của dẫn xuất phản ứng bao gồm axit halogenua thu được bởi phản ứng với chất halogen hóa như phospho oxyclorea, thionyl clorua, và tương tự; các anhydrit axit hỗn hợp thu được bởi phản ứng với isobutyl clorofomat hoặc tương tự; và các este hoạt hóa thu được bằng cách ngưng tụ với HOBt hoặc tương tự. Trong phản ứng của dẫn xuất phản ứng với hợp chất (1a), hỗn hợp của chúng có thể được khuấy dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ làm lạnh đến làm nóng, tốt hơn là ở nhiệt độ từ -20°C đến 60°C thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, với bazơ hữu cơ như pyridin, TEA, DIPEA, NMO,

và tương tự, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng các hydrocarbon được halogen hóa, các hydrocarbon thơm, các ete, hoặc tương tự có thể được sử dụng. Hơn nữa, bazơ hữu cơ có thể được sử dụng với sự kết hợp dung môi.

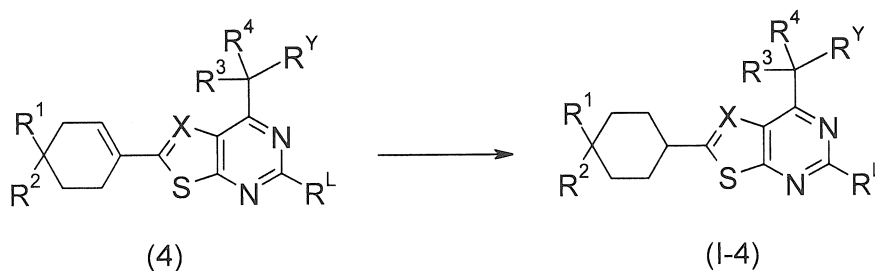
[Các tài liệu tham khảo]

S. R. Sandler và W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", xuất bản lần thứ hai, Tập 1, Academic Press Inc., 1991

"Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (xuất bản lần thứ năm)", Tập 16 (2005), được biên tập bởi The Chemical Society of Japan (Maruzen)

(Quy trình sản xuất 4)

[Công thức cấu tạo 11]



Hợp chất (I-4) theo sáng chế có thể được điều chế bằng phản ứng hydro hóa của hợp chất (4).

Trong phản ứng này, hợp chất (4) được khuấy dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ làm lạnh đến làm nóng, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng thường trong thời gian từ 1 giờ đến 5 ngày, với xúc tác kim loại, trong dung môi trơ với phản ứng dưới môi trường khí hydro. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng các ví dụ của chúng bao gồm các rượu, các ete, và tương tự. Xúc tác kim loại là, ví dụ, xúc tác paladi như $\text{Pd}(\text{OH})_2$ và tương tự. Thay vì khí hydro, axit formic hoặc amoni format với lượng tương đương hoặc với lượng dư có thể được sử dụng làm gốc hydro, liên quan đến hợp chất (4).

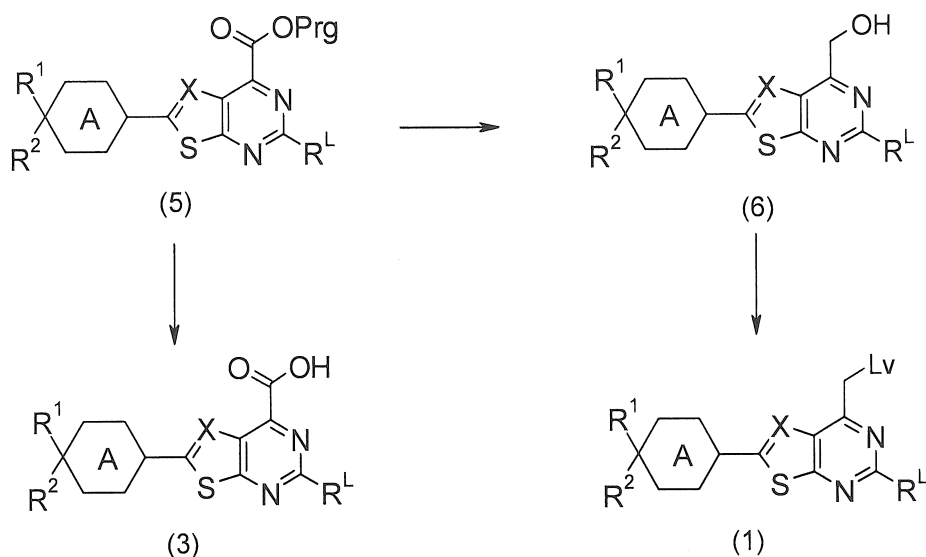
[Các tài liệu tham khảo]

M. Hudlicky, “Khử in Organic Chemistry, xuất bản lần thứ hai (ACS Monograph: 188)”, ACS, 1996

“Jikken Kagaku Koza” (Courses in Experimental Chemistry) (xuất bản lần thứ năm), được biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Tập 19 (2005) (Maruzen)

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 1)

[Công thức cấu tạo 12]



(Trong công thức, Prg là nhóm bảo vệ. Giống như sẽ được áp dụng sau đây.)

Hợp chất ban đầu (1) có thể được điều chế từ hợp chất (6).

(i) Hợp chất ban đầu (1) trong đó Lv là halogen có thể được điều chế bằng cách halogen hóa hợp chất (6). Phản ứng này có thể được thực hiện dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu với chất halogen hóa như SO_2Cl_2 , phospho oxychlorua hoặc tương tự, và DMF. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng toluen hoặc tương tự có thể được sử dụng. Về chất halogen hóa, PBr_3 , NBS, hoặc tương tự có thể được sử dụng.

(ii) Hợp chất ban đầu (1) trong đó Lv là nhóm OMs có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ và MsCl vào hợp chất (6) dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong dung môi trơ với phản ứng dưới

môi trường khí hydro. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng DCM hoặc tương tự có thể được sử dụng.

Hợp chất (6) có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất (5).

Trong phản ứng này, hợp chất (5) được xử lý với chất khử với lượng tương đương hoặc với lượng dư, dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ làm lạnh đến làm nóng, tốt hơn là ở nhiệt độ từ -20°C đến 80°C , thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng các ví dụ của chúng bao gồm các ete, các hydrocarbon thơm, các rượu, và dung môi hỗn hợp của chúng. Về chất khử, NaBH_4 , borane (BH_3), hoặc chất khử trong các tài liệu tham khảo được sử dụng sau đây. Khi chất khử này, ví dụ, NaBH_4 được sử dụng, canxi clorua có thể cho phép tiến trình trôi chảy của phản ứng trong một số trường hợp.

[Các tài liệu tham khảo]

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, xuất bản lần thứ hai (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", xuất bản lần thứ hai, VCH Publishers, Inc., 1999

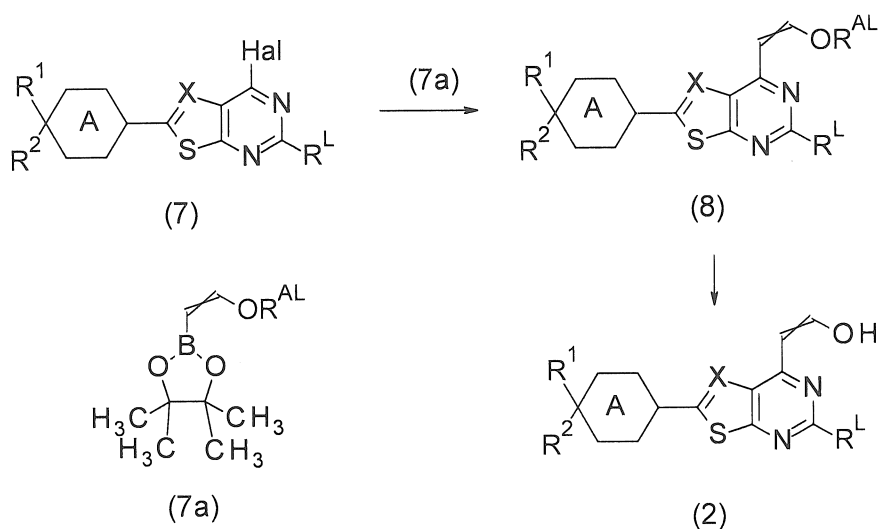
T. J. Donohoe, "Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)", Oxford Science Publications, 2000

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (xuất bản lần thứ năm), được biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Tập 14 (2005) (Maruzen)

Hợp chất ban đầu (3) có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất (5). Phản ứng này có thể được thực hiện dựa vào tài liệu tham khảo "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene và Wuts, xuất bản lần thứ ba, John Wiley & Sons Inc, 1999.

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 2)

[Công chức cấu tạo 13]



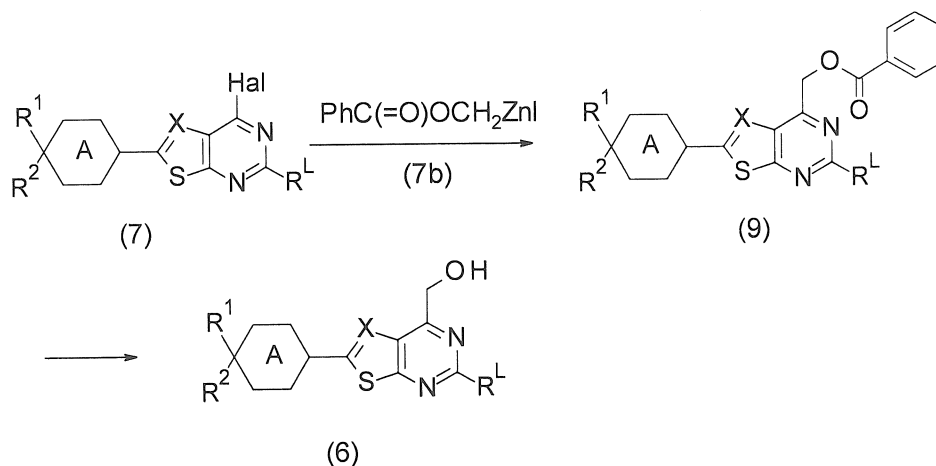
(Trong công thức, Hal biểu diễn halogen, R^{AL} biểu diễn alkyl bậc thấp, và $-OR^{AL}$ biểu diễn alkyloxy bậc thấp. Giống như được áp dụng sau đây.)

Hợp chất (2) có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất (8). Phản ứng này có thể được thực hiện dựa vào tài liệu tham khảo “Protective Groups in Organic Synthesis”, Greene và Wuts, xuất bản lần thứ ba, John Wiley & Sons Inc, 1999.

Hợp chất (8) có thể được điều chế từ hợp chất (7) và alkyl bậc thấp oxyetenboronic axit pinacol este (7a). Phản ứng này được gọi là phản ứng ghép Suzuki giữa hợp chất (7) và hợp chất axit boronic. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách bổ sung paladi, phối tử phosphin, và bazơ kim loại làm chất phản ứng dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng dung môi trơ đối với phản ứng, như các hydrocacbon thơm, các ete, các hydrocacbon được halogen hóa, các dung môi aprotic, và AcOH có thể được sử dụng hoặc dung môi không thể sử dụng. Về paladi, ví dụ, $Pd(OAc)_2$, Pd_2dba_3 , hoặc tương tự có thể được sử dụng. Về phối tử phosphin, ví dụ, BINAP, DPPF, $P(Bu^t)_3$, hoặc tương tự có thể được sử dụng. Về bazơ kim loại, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaOBu^t$, hoặc tương tự có thể được sử dụng.

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 3)

[Công chức cấu tạo 14]



Hợp chất ban đầu (6) có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất (9).

Hợp chất (9) có thể được điều chế từ hợp chất (7) và hợp chất (7b). Phản ứng này là phản ứng ghép Negishi, trong đó hợp chất kẽm hữu cơ và hợp chất halogen hữu cơ được cô đặc bằng xúc tác paladi hoặc niken để điều chế sản phẩm liên kết cacbon-cacbon. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng THF hoặc tương tự có thể được sử dụng. Về xúc tác, ví dụ, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ có thể được sử dụng. Phản ứng có thể thường được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

[Các tài liệu tham khảo]

Negishi, E. Acc. Công chức cấu tạo Res. 1982, tập 15, trang 340-348,

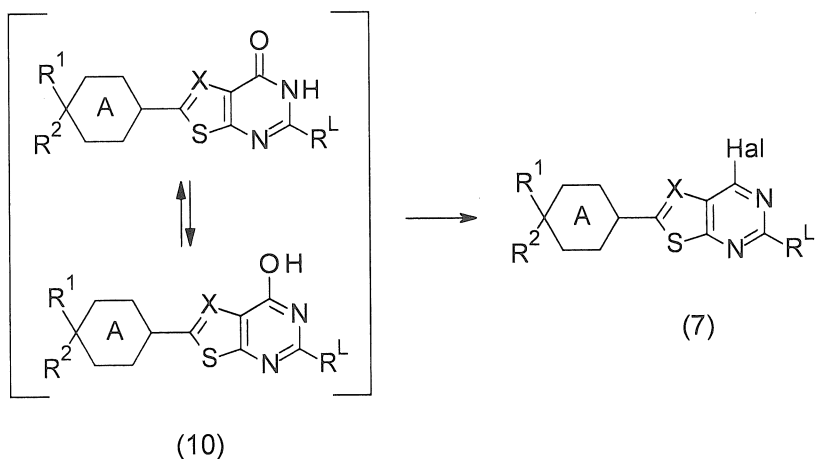
“Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, được biên tập bởi A. de Meijere và F. Diederich, xuất bản lần thứ hai, VCH Publishers Inc., 2004,

“Jikken Kagaku Koza” (Courses in Experimental Chemistry) (xuất bản lần thứ năm), được biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Tập 13 (2005) (Maruzen)

Organic Letters, 2004, trang 3225, Synlett, 2008, trang 543

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 4)

[Công chức cấu tạo 15]



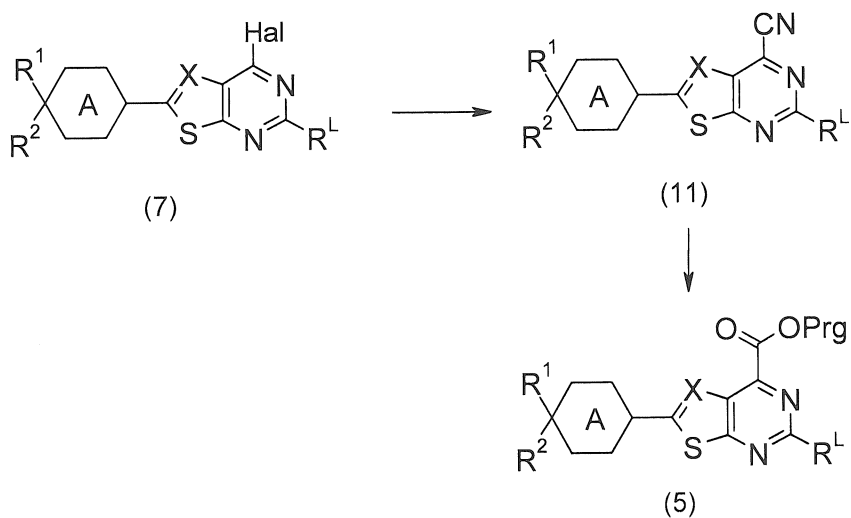
(Hợp chất (10) có mặt chất hỗ biến là ketoenol như được nêu trên. Theo bản mô tả sáng chế, hợp chất (10) và Ví dụ điều chế Pr 23 và vì vậy được mô tả dưới đây, để thuận tiện, được ký hiệu bởi một trong hai dạng keto hoặc dạng enol.)

Hợp chất (7) có thể được điều chế bằng cách halogen hóa hợp chất (10).

Phản ứng này có thể được thực hiện theo cách giống như phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 1 nêu trên.

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 5)

[Công thức cấu tạo 16]



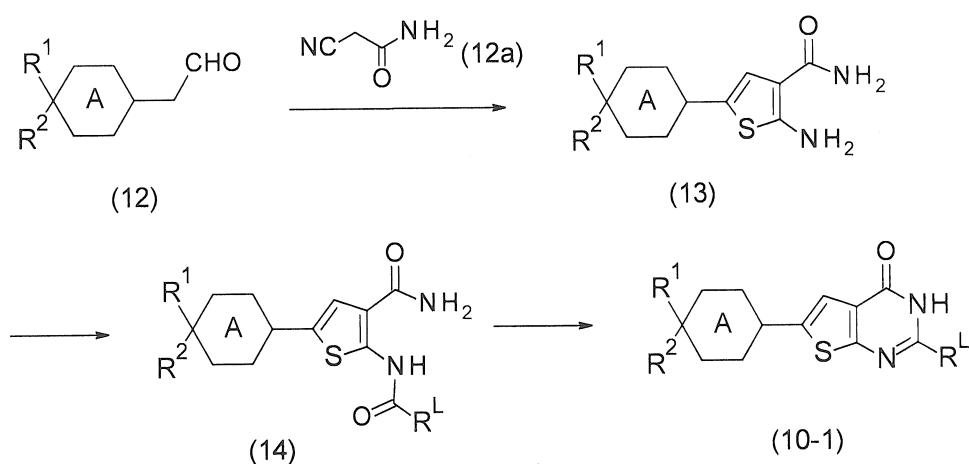
Hợp chất ban đầu (5) có thể được điều chế từ hợp chất (11). Prg là alkyl bậc thấp như Me và Et.

Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng rượu (Prg-OH) làm dung môi và chất phản ứng, và khuấy hỗn hợp của chúng với hợp chất (11) và hydro hydrua như HCl/dioxan và HCl/EtOAc, dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ làm nóng, trong thời gian từ nhiều giờ đến qua đêm.

Hợp chất (11) có thể được điều chế bằng cách xyanat hóa hợp chất (7). Phản ứng này có thể được thực hiện bằng gốc CN như NaCN, KCN, Zn (CN)₂ hoặc tương tự, và CH₃SO₂Na hoặc tương tự, dưới bất kỳ điều kiện nhiệt độ nào từ nhiệt độ 50°C đến 80°C, khuấy trong thời gian từ nhiều giờ đến qua. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng DMF hoặc tương tự có thể được sử dụng.

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 6)

[Công thức cấu tạo 17]



Hợp chất ban đầu (10-1) có thể được điều chế từ hợp chất (14).

Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách làm nóng và khuấy hợp chất (14) với dung dịch bazơ vô cơ chứa nước như dung dịch NaOH chứa nước hoặc tương tự, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng các rượu như EtOH và tương tự có thể được sử dụng.

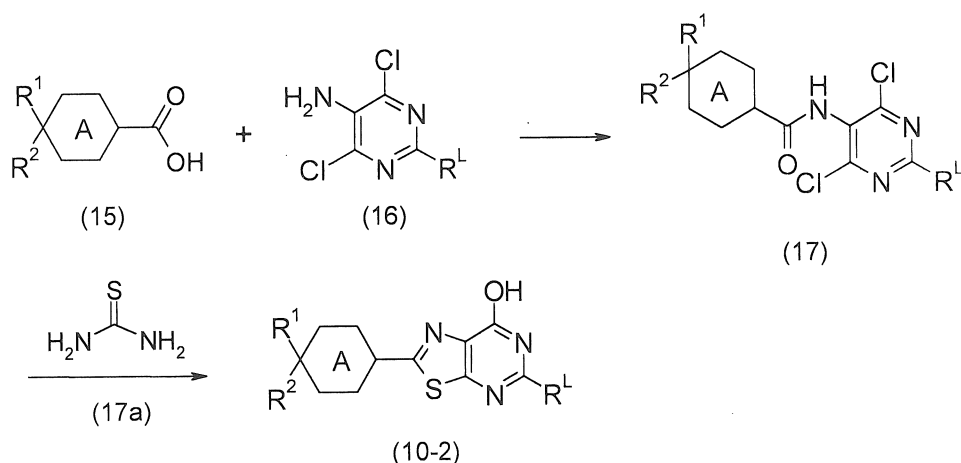
Hợp chất (14) có thể được điều chế từ hợp chất (13).

Phản ứng này là phản ứng amit hóa trong đó hợp chất (13) được phản ứng với axit halogenua có công thức $R^L-C(=O)-Hal$. Đối với phản ứng, phương pháp giống như Quy trình sản xuất 3 có thể được sử dụng.

Hợp chất (13) có thể được điều chế từ hợp chất (12) với bazơ hữu cơ như 2-xyanoaxetamid (12a), lưu huỳnh, TEA, và tương tự trong dung môi, thông thường bằng cách làm nóng. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng DMF hoặc tương tự có thể được sử dụng.

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 7)

[Công thức cấu tạo 18]



Hợp chất ban đầu (10-2) có thể được điều chế từ hợp chất (17) và hợp chất (17a).

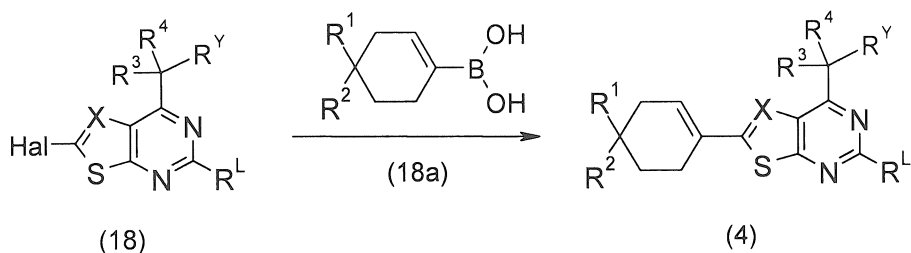
Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách bổ sung axit formic vào hợp chất (17) và hợp chất (17a), trong dung môi trơ với phản ứng, và làm nóng và khuấy. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không cản trở phản ứng, nhưng rượu hoặc tương tự có thể được sử dụng.

Hợp chất (17) có thể được điều chế bằng cách amit hóa hợp chất (15) và hợp chất (16).

Phản ứng này có thể được thực hiện theo cách giống như phương pháp được mô tả trong Quy trình sản xuất 3.

(Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 8)

[Công thức cấu tạo 19]



Hợp chất ban đầu (4) có thể được điều chế từ hợp chất (18) và hợp chất (18a).

Quy trình sản xuất này được gọi là ghép Suzuki, và có thể được thực hiện theo cách giống như phương pháp để điều chế hợp chất (7) từ hợp chất (8) của Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 2 như được nêu trên.

Hợp chất có công thức (I) được tách ra và được tinh chế làm hợp chất tự do, muối, hydrat, solvat, hoặc chất tinh thể đa hình của chúng. Muối của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách thực hiện phản ứng tạo muối thông thường.

Việc tách và tinh chế được thực hiện bằng cách dùng các công đoạn hóa học thông thường như tách chiết, kết tinh phân đoạn, các kiểu khác nhau của sắc ký phân đoạn, và tương tự.

Các đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách lựa chọn hợp chất ban đầu thích hợp hoặc bằng việc phân tách bằng cách sử dụng sự khác biệt về các tính chất lý hóa giữa các đồng phân. Ví dụ, các đồng phân quang học có thể thu được bằng các biện pháp là phương pháp chung cho độ phân giải quang học của các hợp chất triệt quang (ví dụ, kết tinh phân đoạn gây ra các muối đồng phân không đối quang với các bazơ hoặc các axit quang hoạt, phép sắc ký sử dụng cột thủ tính hoặc tương tự, và các cách khác), và hơn nữa, các đồng phân cũng có thể được điều chế từ vật liệu ban đầu quang hoạt thích hợp.

Hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng được xác nhận bởi các thử nghiệm dưới đây.

(Các vật liệu)

Hợp phần môi trường và hợp phần đệm được sử dụng trong các ví dụ thử nghiệm sau đây được thể hiện dưới đây (nồng độ của mỗi chất phản ứng biểu diễn nồng độ cuối).

Dung dịch đệm KH (dung dịch đệm Krebs-Henseleit): Dung dịch nước chứa NaCl 119 mM, KCl 4,8 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, MgSO_4 1,2 mM, CaCl_2 2,5 mM, NaHCO_3 25 mM, Glucoza 10 mM, và Tris-HCl 20 mM (pH = 7,4).

Dung dịch đệm A: Dung dịch nước chứa sucroza 0,32M, MgCl_2 1mM, và K_2HPO_4 1mM.

Dung dịch đệm B: Dung dịch nước chứa Tris-HCl 50 mM (pH = 7,7), NaCl 100 mM, MgCl_2 10mM, CaCl_2 2 mM, EGTA 0,2 mM, và GDP 30 μM .

Dung dịch đệm C: Dung dịch nước chứa Tris-HCl 20 mM (pH = 7,7) và MgCl_2 5 mM.

Dung dịch đệm bazơ: Dung dịch nước chứa probenecid 2,5mM, Hepes-NaOH 20mM (pH = 7,5), và dung dịch muối cân bằng của Hank (HBSS) chứa 0,02% CHAPS.

Dung dịch giàu Flo-4: Dung dịch đệm bazơ chứa 1 μM Flo-4 AM (Dojindo Molecular Technologies, Inc.), 0,067% DMSO và 0,0033% Pluronic F-127 (Life Technologies).

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác nhận hoạt tính PAM bằng thử nghiệm liên kết $\text{GTP}\gamma\text{S}$ Chức năng của thụ thể GABA_B của hợp chất theo sáng chế được đánh giá sử dụng thử nghiệm liên kết [^{35}S] $\text{GTP}\gamma\text{S}$. Phương pháp này được sử dụng để phát hiện hoạt tính PAM của hợp chất trên thụ thể GABA_B (Journal of Pharmacology và Experimental Therapeutics, 2003, tập 307(1), trang 322-330; và Molecular Pharmacology, 2001, tập 60(5), trang 963-971).

(Các chế phẩm màng)

Màng vỏ não của chuột được chuẩn bị dựa vào phương pháp chuẩn bị màng não của chuột (European Journal of Pharmacology, 1990, tập 187 (1), trang 27-38).

Cắt vỏ não (khoảng 30g) ra khỏi não của chuột 90 ddY (Japan SLC, Inc.). Bổ sung dung dịch đệm A vào vỏ não (vỏ não/dung dịch đệm A= khoảng 1:3 (wt/vol)), và được đồng nhất bằng thiết bị đồng nhất dòng Teflon bằng thủy tinh (Teflon: nhãn hiệu đã đăng ký) trong nước đá. Chất đồng nhất được ly tâm (750 g, 10 phút, 4°C) và sau đó thu được phần dịch nổi. Dung dịch đệm A (90mL) được bổ sung vào các viên nhỏ và được đồng nhất trong nước đá, và sau đó thu được phần dịch nổi (750 g, 10 phút, 4°C). Thu gom dịch nổi bằng cách lặp lại các công đoạn này.

Ly tâm dịch nổi (18000g, 15 phút, 4°C). Bổ sung nước siêu tinh khiết (54mL) vào các viên nhỏ, để lắng trong thời gian 30 phút trong nước đá, và tiếp theo ly tâm (39000g, 20 phút, 4°C). Các viên nhỏ được tạo huyền phù với dung dịch đệm KH (54mL), làm đông băng và làm tan băng lặp lại nhiều lần, và được ly tâm (18000g, 15 phút) ở nhiệt độ 4°C. Bổ sung dung dịch đệm vào các viên nhỏ và tiếp theo làm đông băng và làm tan băng, và công đoạn này được lặp lại cho đến khi ly tâm. Điều chế chất huyền phù đệm KH của viên nhỏ ở nồng độ protein là 10 mg/mL bằng phương pháp Bradford sử dụng thử nghiệm protein (Protein assay CBB solution; Nacalai Tesque, Inc.).

(Thử nghiệm liên kết GTP γ S)

Đánh giá hoạt tính PAM của thụ thể GABA_B trong vỏ não của chuột của thuốc thử. Bổ sung theo thứ tự thuốc thử được pha loãng với dung dịch đệm B ở mỗi nồng độ (từ 3 nM đến 30 μ M), màng vỏ não của chuột (4 μ g), [³⁵S] GTP γ S (nồng độ cuối là 0,34 nM, Muromachi Yakuhin Co., Ltd.; Institute of Isotopes Co., Ltd.), GABA (nồng độ cuối là 0,3 μ M; Sigma), vào mỗi giếng của khay vi thể có 96 giếng, tiếp theo giữ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bằng việc thu hoạch (Filtermate, Perkin-Elmer, Inc.), chất huyền phù được lọc hút qua bộ lọc bằng thủy tinh (các tấm lọc GF/B có 96 giếng UniFilter, Perkin-Elmer, Inc.). Làm sạch bộ lọc bằng thủy tinh bằng dung dịch đệm C đã được làm lạnh bằng nước đá. Sau khi làm khô bộ lọc bằng thủy tinh, bổ sung rượu cốc tai nhấp nháy lỏng (50 μ L,

MicroScinti-PS; PerkinElmer, Inc.) vào mỗi giếng. Lượng liên kết [^{35}S] GTP γ S đối với màng được đo bằng máy đọc đĩa (TopCount, PerkinElmer, Inc.).

(Phân tích dữ liệu)

Tốc độ phản ứng tối đa của GABA 100 μM được lấy là 100%. Tốc độ phản ứng khi không có GABA và thuốc thử được lấy là 0%. Ở thời gian không bổ sung thuốc thử, nồng độ của thuốc thử mà làm tăng tỷ lệ phản ứng từ 20% với GABA 0,3 μM đến 50% được lấy là tính hiệu nghiệm PAM (μM) của GABA_B của thuốc thử. Trong sự có mặt của GABA 0,3 μM , tỷ lệ phản ứng tối đa ảnh hưởng đến thụ thể GABA_B khi thuốc thử được dùng đến tối đa 30 μM được lấy là hiệu quả PAM (%) của GABA_B của thuốc thử.

Tính hiệu nghiệm và Tính hiệu quả của nhiều Hợp chất ví dụ tiêu biểu theo sáng chế được thể hiện trong Bảng dưới đây (Trong bảng, Ex biểu diễn Số hợp chất ví dụ. “Tính hiệu nghiệm” biểu diễn tính hiệu nghiệm PAM của GABA_B của thuốc thử, và “Tính hiệu quả” biểu diễn tính hiệu quả PAM (%) của GABA_B của thuốc thử. Số liệu này sẽ được áp dụng sau đây).

Bảng 1

No.	Tính hiệu nghiệm (μM)	Tính hiệu quả (%)	No.	Tính hiệu nghiệm (μM)	Tính hiệu quả (%)
Ex2	0,11	207	Ex55	0,25	175
Ex4	0,20	161	Ex61	0,24	160
Ex5	0,24	176	Ex72	0,089	289
Ex7	0,24	139	Ex73	0,085	272
Ex12	0,23	377	Ex74	0,19	244
Ex31	0,11	300	Ex79	0,046	230
Ex31-1	0,18	191	Ex101	0,38	134
Ex39	0,42	165	Ex102	0,40	127
Ex40	0,53	203	Ex104	0,079	218
Ex43	0,26	118	Ex108	0,20	176
Ex44	0,27	119	Ex127	0,11	338
Ex45	0,44	134	Ex132	0,15	218
Ex46	0,18	188	Ex142	0,0071	214
Ex47	0,12	240	Ex143	1,2	182
Ex48	0,26	238	Ex144	0,31	182
Ex50	0,54	222	Ex146	0,10	258
Ex51	0,15	249	Ex151	0,12	168
Ex52	0,17	259	Ex153	0,059	180
Ex54	0,32	88	Ex155	0,046	159

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác nhận hoạt tính PAM sử dụng các tế bào mà biểu hiện ổn định GABA_B

Thụ thể GABA_B tự nhiên có cấu trúc dị lượng phân bao gồm hai loại bộ con là GABA_{B1} và GABA_{B2} (Nature, 1997, tập 386, trang 239-246). Trong bộ con GABA_{B1}, có hai biến thể nổi chính được gọi là GABA_{B1a} và 1b. Tuy nhiên, hai biến thể không có sự khác biệt về tác dụng dược lý trong các tín hiệu xuôi dòng thụ thể (Nature, 1998, tập 396, trang 683-687).

Trong các tế bào HEK293 biểu hiện dị lượng phân của GABA_{B1b} và GABA_{B2}, hoạt tính PAM trong sự có mặt của GABA được đo qua thời gian với sự biến đổi nồng độ Ca²⁺ trong tế bào sử dụng RFU (đơn vị huỳnh quang tương đối) làm chỉ số, và được đánh giá.

(Sự thiết lập các dòng tế bào biểu hiện thụ thể GABA_B)

Tất cả các vật truyền, trong đó mỗi vật truyền được tạo thành bởi GABA_{B1b} ở người (NM_021903.2), GABA_{B2} (NM_005458.7), hoặc thể khảm Gαqo, được kết

hợp bằng phương pháp chuyển nhiễm liposom (lipofection) để tạo ra dòng tế bào thu được từ phôi ở thận người, các tế bào HEK293 (ATCC).

Thế khảm $G\alpha_q$ được tạo ra bằng phương pháp sau đây. Các gen mã hóa $G\alpha_q$ ở người (NM_002072,3) được tách dòng, và các cặp cơ sở 15 đầu C (1107-1121 bp) của ORF (41-1121 bp) của $G\alpha_q$ được thế bằng các cặp cơ sở 15 đầu C (1948-1962 bp) của ORF (898-1962 bp) của $G\alpha_o$ ở người (NM_138736. 2) thành thế khảm $G\alpha_{qo}$.

(Phép đo sự huy động Canxi trong tế bào do hoạt tính thụ thể $GABA_B$ bởi FLIPR)

Sự biến đổi nồng độ trong tế bào của canxi được huy động do hoạt tính của thụ thể $GABA_B$ được đo bằng thiết bị đọc tấm tạo hình ảnh huỳnh quang (FLIPR-Fluorometric Imaging Plate Reader, Thiết bị phân tử). Các tế bào biểu hiện ổn định được thiết lập nêu trên được tăng sinh trong môi trường D-MEM chứa chất chắn (0,5 mg/mL G418 Disulfat và dung dịch Hydromyxin B 0,2mg/mL), penixilin/streptomycin 1%, và FCS 10%. Pha loãng và gieo khoảng 1×10^4 tế bào/giếng trên thành đen, tấm được phủ poly-D-lyzin có 384 giếng (Becton Dickinson) trong môi trường D-MEM chứa FCS 10%, nhưng không phải là chất được chọn lọc và 1% penixilin/streptomycin. Sau 24 giờ, loại bỏ môi trường khỏi tấm, và dung dịch giàu Flo-4 (20 μ L) được bổ sung vào mỗi giếng, sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Loại bỏ dung dịch tải thuốc thử huỳnh quang khỏi mỗi giếng, làm sạch các tế bào bằng dung dịch đệm bazơ 3 lần, và tiếp theo bổ sung vào đó dung dịch đệm bazơ (20 μ L), sau đó thử nghiệm với FLIPR TETRA (Thiết bị phân tử). Bổ sung dung dịch đệm bazơ (10 μ L) của thuốc thử vào đó đến nồng độ cuối (từ 1 nM đến 30 μ M) và phép đo biến đổi huỳnh quang được bắt đầu. Sau đó, bổ sung vào đó GABA (1 μ M, 20 μ L) và phép đo được tiếp tục. Đo sự biến đổi huỳnh quang mỗi 2 hoặc 5 giây.

(Phân tích dữ liệu)

Tốc độ phản ứng tối đa của GABA 100 μ M được lấy là 100%. Tốc độ phản ứng khi không có GABA và thuốc thử được lấy là 0%. Ở thời gian không bổ sung

thuốc thử, nồng độ của thuốc thử mà làm tăng tỷ lệ phản ứng từ 5% với GABA $1\mu\text{M}$ đến 50% được lấy là tính hiệu nghiệm PAM (μM) của GABA_B của thuốc thử. Trong sự có mặt của GABA $1\mu\text{M}$, tỷ lệ phản ứng tối đa ảnh hưởng đến thụ thể GABA_B khi dùng thuốc thử đến tối đa $30\mu\text{M}$ được lấy là tính hiệu quả PAM (%) của GABA_B của thuốc thử.

Các kết quả thử nghiệm đánh giá trong FLIPR của nhiều Hợp chất ví dụ tiêu biểu theo sáng chế được thể hiện trong Bảng dưới đây.

Bảng 2

No.	Tính hiệu nghiệm (μM)	Tính hiệu quả (%)
Ex2	0,059	470
Ex31	0,22	273

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm mê cung chữ Y: Hiệu quả cải thiện chứng suy giảm nhận thức

Hiệu quả cho việc cải thiện chứng suy giảm trí nhớ ngắn hạn của hợp chất theo sáng chế được đánh giá sử dụng thử nghiệm mê cung chữ Y mà là hệ thử nghiệm về hành vi thay đổi tự phát.

(Thiết bị thí nghiệm)

Về mê cung chữ Y, mê cung, trong đó ba đường băng có độ dài một nhánh là 40 cm, độ cao thành là 13 cm, độ rộng của sàn là 3cm, và độ rộng của đỉnh là 10 cm được nối mỗi cái với nhau theo dạng chữ Y là 120 độ, được sử dụng.

(Phương pháp thử nghiệm)

Các thuốc thử được dùng qua đường miệng một lần ở chuột đực ddY từ 5 đến 6 tuần tuổi ($n=8$) trong thời gian 30 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm mê cung chữ Y, và hơn nữa, MK-801 (Sigma) mà là chất đối kháng thụ thể NMDA gây ra chứng suy giảm nhận thức được đưa vào trong màng bụng ở liều lượng là 0,15 mg/kg trong thời gian 20 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm mê cung chữ Y.

Hơn nữa, đối với chuột trong nhóm đối chứng, chất dẫn thuốc (0,5% methyl xenluloza) được sử dụng thay vì thuốc thử, và muối sinh lý được sử dụng thay vì MK-801.

Đối với chuột trong nhóm đối chứng MK-801, chất dẫn thuốc (0,5% methyl xenluloza) được sử dụng thay vì thuốc thử.

Chuột được đặt ở một đầu của vị trí nhất định trên đường băng trong mê cung chữ Y, và tiếp theo được khảo sát tùy ý trong thời gian 8 phút, và đường băng mà chuột xâm lấn vào và thứ tự của chúng được ghi lại. Số lần đi vào của chuột trong lần đo được đếm và được xác định bằng tổng số lần đi vào. Trong số này, sự kết hợp khi chuột xâm lấn vào 3 đường băng khác nhau (ví dụ, trong trường hợp mà 3 nhánh được gọi là a, b, và c, lần lượt, và thứ tự của các nhánh đi vào là abccbacab, số nhánh được đếm là 4, bao gồm lần lặp lại) được xác định là số hành vi thay đổi tự phát. Đối với tỷ lệ thay đổi tự phát, tỷ lệ thay đổi tự phát được tính bằng công thức sau đây được lấy là chỉ số về hành vi thay đổi tự phát:

Tỷ lệ thay đổi tự phát = số hành vi thay đổi tự phát / (tổng số lần đi vào - 2) × 100.

Trị số của chỉ số này cao hơn chỉ trí nhớ ngắn hạn hơn được duy trì.

(Phân tích dữ liệu)

Trị số đo được biểu hiện trị số trung bình ± sai số tiêu chuẩn. Thử nghiệm khác nhau đáng kể giữa nhóm đối chứng và nhóm đối chứng MK-801 được thực hiện bởi thử nghiệm t-test của Student. Hơn nữa, thử nghiệm so sánh nhiều loại Dunnett được thực hiện trong thử nghiệm khác nhau đáng kể giữa nhóm được dùng thuốc thử và nhóm đối chứng MK-801, và do đó được xác định là thuốc thử có hoạt tính để cải thiện chứng rối loạn học tập. Trong mỗi thử nghiệm, nếu đáp ứng $p < 0,05$, thì nó được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

MED (mg/kg) của các Hợp chất ví dụ tiêu biểu theo sáng chế được thể hiện trong bảng dưới đây.

[Bảng 3]

No.	MED (mg/kg)
Ex2	0,1
Ex31	1,0

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác dụng ngưỡng đau do áp lực trong mô hình với bệnh đau cơ được gây ra bởi Reserpin

Mô hình này là mô hình mà tương tự các điều kiện bệnh lý của hội chứng đau cơ xơ hóa. Thử nghiệm này được thực hiện trên cơ sở sự mô tả trong Pain, 2009, tập 146, trang 26-33. Reserpin (1 mg/kg) được đưa vào dưới da của chuột đực SD (Japan SLC, Inc.)) một lần một ngày trong thời gian 3 ngày. Sau thời gian 5 ngày, dung môi hoặc thuốc thử được dùng qua đường miệng. Sau thời gian 30 phút, trị số ngưỡng đau do áp lực được đo sử dụng dụng cụ Randall-Selitto (Muromachi Kikai Co., Ltd.) trong cơ bụng chân. Thử nghiệm khác nhau đáng kể giữa nhóm dung môi và nhóm được dùng thuốc thử được thực hiện bằng cách so sánh giữa các nhóm sử dụng thử nghiệm t-test của Student hoặc thử nghiệm so sánh nhiều loại Dunnett. Ở đây, trị số thu được bằng cách đưa dung môi vào chuột thường không được dùng Reserpin được lấy là 100%, và trị số của nhóm Reserpin được dùng dung môi được lấy là 0%. Trong mỗi thử nghiệm, nếu đáp ứng $p < 0,05$, nó được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

[Bảng 4]

No.	MED (mg/kg)
Ex2	0,03

Do các thử nghiệm nêu trên, đã phát hiện rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính PAM của thụ thể GABA_B. Do đó, hợp chất hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể GABA_B hoặc các chứng rối loạn, ví dụ, bệnh tâm thần phân liệt, CIAS, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng

nghiện được chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Dược phẩm chứa một hoặc hai hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng làm thành phần hoạt tính có thể được điều chế sử dụng các tá dược mà thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật, có nghĩa là, các tá dược cho việc điều chế được liệu, các chất mang cho việc điều chế được liệu, và tương tự theo các phương pháp thường được sử dụng.

Việc cho dùng thuốc có thể được thực hiện hoặc bằng cách cho dùng qua đường miệng theo dạng viên nén, viên tròn, viên nang, hạt nhỏ, bột, dung dịch, và tương tự, hoặc việc tiêm thuốc dùng qua đường ngoài ruột, như qua gian khớp, trong tĩnh mạch, hoặc việc tiêm trong cơ, và tương tự, thuốc đạn, dung dịch thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ tra mắt, chế phẩm lỏng thẩm thấu qua da, thuốc mỡ, miếng đắp thẩm thấu qua da, chế phẩm lỏng dùng qua niêm mạc, miếng đắp qua niêm mạc, thuốc hít, và tương tự.

Về chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, viên nén, bột, hạt nhỏ, hoặc tương tự được sử dụng. Trong chế phẩm dạng rắn này, một hoặc nhiều (các) thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược không có hoạt tính. Trong phương pháp thông thường, chế phẩm có thể chứa các chất phụ gia không có hoạt tính, như chất bôi trơn, chất phân hủy, chất làm ổn định, hoặc chất hỗ trợ hòa tan. Nếu cần thiết, viên nén hoặc viên tròn có thể được phủ bằng đường hoặc màng có chất phủ trong ruột hoặc dạ dày.

Chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng chứa các nhũ tương được dụng, các dung dịch, chất huyền phù, sirô, cồn ngọt, hoặc tương tự, và thông thường cũng được sử dụng các chất pha loãng trợ, ví dụ, được tinh chế nước hoặc etanol. Ngoài ra đối với chất pha loãng trợ, chế phẩm dạng lỏng cũng có thể chứa các chất phụ, như chất hỗ trợ hòa tan, chất làm ngọt, và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất gia vị, chất thơm, và chất khử trùng.

Việc tiêm dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa bao gồm hợp phần dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước khử trùng, chất huyền phù và các nhũ tương. Dung môi chứa nước bao gồm, ví dụ, nước được pha loãng dùng để tiêm và nước

muối sinh lý. Các ví dụ về dung môi không chứa nước bao gồm các rượu như EtOH. Chế phẩm này có thể chứa thêm chất trương lực, chất khử trùng, chất làm ngọt, chất nhũ tương hóa, chất làm phân tán, chất làm ổn định, hoặc chất hỗ trợ hòa tan. Các chất này được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc nhờ bộ lọc giữ vi khuẩn, hỗn hợp thuốc diệt vi khuẩn, hoặc chiếu xạ. Ngoài ra, các chất này cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế chế phẩm dạng rắn khử trùng, và hòa tan hoặc tạo huyền phù nó trong nước khử trùng hoặc dung môi khử trùng cho việc tiêm trước khi sử dụng.

Các ví dụ về chất để sử dụng bên ngoài bao gồm thuốc mỡ, thuốc cao, kem, chất đông, thuốc đắp, chất phun, thuốc xức ngoài da, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ tra mắt, và tương tự. Các chất thường sử dụng chứa các bazơ chứa thuốc mỡ, các bazơ dạng xức ngoài da, hợp phân lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, chất huyền phù, các nhũ tương, hoặc tương tự.

Như các chất qua niêm mạc như thuốc xông, các chất qua xoang mũi, và tương tự, các chất này ở dạng rắn, lỏng, hoặc trạng thái bán rắn được sử dụng, và có thể được điều chế theo phương pháp đã biết thông thường. Ví dụ, tá dược đã biết, và chất điều chỉnh pH nữa, chất khử trùng, chất có hoạt tính bề mặt, chất bôi trơn, chất làm ổn định, chất làm đặc, hoặc tương tự có thể được bổ sung thích hợp vào đó. Về việc dùng, có thể sử dụng dụng cụ thích hợp cho việc hít hoặc thổi. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng riêng hoặc là bột trong hỗn hợp làm thành công thức, hoặc là dung dịch hoặc chất huyền phù kết hợp với chất mang được dùng, sử dụng dụng cụ đã biết thông thường hoặc bình phun xịt, như dụng cụ xông đo sự dùng thuốc, và tương tự. Thuốc xông dạng bột khô hoặc tương tự có thể để sử dụng việc dùng thuốc đơn lẻ hoặc nhiều, và bột khô hoặc viên nang chứa bột có thể được sử dụng. Ngoài ra, đây có thể là dạng như phun sol khí áp lực mà sử dụng chất phun thích hợp, ví dụ, khí thích hợp như clorofloalkan, cacbon dioxit, và tương tự, hoặc các dạng khí khác.

Nói chung việc dùng qua đường miệng, liều lượng hàng ngày thích hợp nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 30 mg/kg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 10

mg/kg, cho mỗi thể trọng, được dùng theo một phần hoặc từ 2 đến 4 phần tách biệt. Trong trường hợp dùng qua đường tĩnh mạch, liều lượng hàng ngày thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 mg/kg đến 10 mg/kg cho mỗi thể trọng, một lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần một ngày. Ngoài ra, các chất qua niêm mạc được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg cho mỗi thể trọng, một lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần một ngày. Liều lượng được lựa chọn thích hợp đáp ứng từng trường hợp bằng cách xem xét các triệu chứng, độ tuổi, và giới tính, và tương tự.

Mặc dù sự biến đổi tùy thuộc vào lộ trình dùng, các dạng liều lượng, các vị trí dùng, hoặc các loại tá dược và các chất phụ gia, được phẩm theo sáng chế chứa từ 0,01% đến 100% theo trọng lượng, và theo phương án đã biết, là chữ từ 0,01% đến 50% theo trọng lượng của một hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, mà là thành phần hoạt tính.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp các chất khác nhau để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh mà hợp chất có công thức (I) được coi là hữu hiệu. Việc điều chế kết hợp có thể được dùng đồng thời, hoặc riêng biệt và liên tục, hoặc ở khoảng thời gian mong muốn. Việc điều chế phải được dùng đồng thời có thể là hỗn hợp, hoặc có thể được điều chế riêng lẻ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả chi tiết dựa vào các Ví dụ. Hơn nữa, sáng chế không bị giới hạn đối với các hợp chất được mô tả trong các ví dụ như được mô tả dưới đây. Hơn nữa, quy trình sản xuất các hợp chất ban đầu sẽ được mô tả trong các ví dụ điều chế. Hơn nữa, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) không bị giới hạn đối với phương pháp điều chế của đặc hiệu các ví dụ dưới đây, nhưng hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng bất kỳ sự kết hợp của phương pháp điều chế hoặc các phương pháp mà hiển nhiên đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Các hợp chất được thể hiện trong Bảng sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế nêu trên và các phương pháp mà hiển nhiên đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này, hoặc các phương pháp được cải biến của chúng. Các

bảng thể hiện cấu trúc và dữ liệu hóa lý của các Hợp chất ví dụ và các phương pháp để điều chế hợp chất. Hơn nữa, các ký tự trong các bảng biểu diễn các ý nghĩa sau đây.

No. = Ví dụ số hoặc Ví dụ điều chế số

No./Inf = (Ví dụ số hoặc Ví dụ điều chế của hợp chất số)/(thông tin muối của hợp chất). /Inf, ví dụ, /HCl có nghĩa là Hợp chất ví dụ là monohydroclorua. Hơn nữa, trường hợp mà /2HCl được mô tả có nghĩa là hợp chất là dihydroclorua. Ngoài ra, /FUM có nghĩa là hợp chất là fumarat. Trường hợp mà không có gì mô tả thì chỉ hợp chất là dạng tự do. Trong các bảng, Chiral có nghĩa là hợp chất là dạng quang hoạt.

Pr = Ví dụ điều chế số, Ex = Ví dụ số, Ref = phương pháp điều chế (số thể hiện là Hợp chất ví dụ được điều chế bằng phương pháp điều chế giống như hợp chất có số của nó là Ví dụ số. Hơn nữa, trong các bảng, ví dụ, trong Ex86, trường hợp nếu Pr8 + Ex85 được mô tả thì có nghĩa là vật liệu được điều chế bằng phương pháp giống như đối với điều chế Ví dụ điều chế Hợp chất 8 (Pr8), và sau đó, bằng cách sử dụng vật liệu thu được làm vật liệu đầu. Sản phẩm mong muốn được điều chế bằng phương pháp giống như điều chế Hợp chất ví dụ 85 (Ex85). Hơn nữa, trong các bảng, ví dụ, trong Pr26, trường hợp mà Pr8 + Ex1 được mô tả có nghĩa là vật liệu được điều chế bằng phương pháp giống như điều chế Ví dụ điều chế Hợp chất 8 (Pr8), và sau đó, bằng cách sử dụng vật liệu thu được làm vật liệu đầu. Sản phẩm mong muốn được điều chế bằng phương pháp giống như là điều chế Hợp chất ví dụ 1 (Ex1)).

Str = Công thức cấu tạo, Data = Dữ liệu hóa lý.

NMR (CDCl₃) = Trị số δ dịch chuyển hóa học trong phổ ¹H-NMR, được đo sử dụng CDCl₃ làm dung môi, NMR (DMSO-d₆) = Trị số δ dịch chuyển hóa học trong phổ ¹H-NMR, được đo sử dụng DMSO-d₆ làm dung môi, EI = trị số m/z được đo bằng phổ EI-MS, ESI = trị số m/z được đo bằng ESI-MS, APCI = trị số m/z được đo bằng phổ APCI-MS, APCI/ESI = trị số m/z được đo bằng APCI và ESI một lần, CI = trị số m/z được đo bằng CI-MS. Hơn nữa, trong trường hợp mà + hoặc -

được mô tả là hậu tố trong phổ ESI hoặc tương tự, + nghĩa là trị số MS được đo theo dạng ion dương và – nghĩa là trị số MS được đo theo dạng ion âm.

Ví dụ điều chế 3

Bổ sung dung dịch NaOH 2M chứa nước (200mL) vào hỗn hợp 2-axetamit-5-(4,4-dimethylxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit (37,3g) và EtOH (200mL), sau đó làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng được làm lạnh về nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, bổ sung vào đó axit clohydric 1M (500mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được thu gom bằng lọc để thu được 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (26,3g).

Ví dụ điều chế 4

Bổ sung phospho oxyclorea (14mL) và DMF (200 μ L) vào hỗn hợp 6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (25,0g) và toluen (300mL), sau đó làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 14 giờ. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom, nước, và natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào phần còn lại, sau đó khuấy. Chiết hỗn hợp phản ứng với clorofom. Làm sạch lần lượt lớp hữu cơ với nước và dung dịch nước muối. Bổ sung MgSO₄, cacbon hoạt tính (2g), và silica gel (100mL) vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 4-cloro-6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (27,4g).

Ví dụ điều chế 4-1

Bổ sung phospho oxyclorea (40mL) và DMF (1,0mL) vào hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (30,0g) và toluen (240mL), sau đó làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom và natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào phần còn lại, sau đó khuấy. Làm sạch lần lượt lớp hữu cơ với nước và dung dịch nước muối. Bổ sung MgSO₄, cacbon hoạt tính (10g), và silica gel (100mL) vào lớp hữu cơ, sau đó

khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 4-cloro-6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (31,3g).

Ví dụ điều chế 4-6

Bổ sung DMF (10mL) và phospho oxyclorea (11mL) vào hỗn hợp 2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-ol (16,2g) và toluen (160mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom vào phần còn lại, và trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch NaOH chứa nước 1M trong bể nước đá và chiết với clorofom. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 7-cloro-2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin (13,2g).

Ví dụ điều chế 5

Bổ sung CH₃SO₂Na (11g) và KCN (10g) vào hỗn hợp 4-cloro-6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (31,1g) và DMF (220mL), sau đó làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 15 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đến còn khoảng một nửa hỗn hợp dưới áp suất giảm, pha loãng với nước (300mL), và sau đó khuấy. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc. Bổ sung clorofom vào chất kết tủa, sau đó hòa tan hỗn hợp, và bổ sung vào đó MgSO₄, cacbon hoạt tính (10g), và silica gel (100mL), sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-cacbonitril (27,4g).

Ví dụ điều chế 6

Bổ sung 4 M HCl/dioxan (100mL) vào hỗn hợp 6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-cacbonitril (23,5g) và EtOH (100mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 ngày. Để hỗn hợp phản ứng được để làm lạnh về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom vào phần còn lại, sau đó hòa tan hỗn hợp, và bổ sung thêm vào đó cacbon hoạt tính (2g) và silica gel cơ bản (100mL), sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp

suất giảm để thu được hỗn hợp etyl 6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-carboxylat (30,8g).

Ví dụ điều chế 6-1

Bổ sung 4 M HCl/dioxan (200mL) vào hỗn hợp 6-(4,4-dimetylxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-cacbonitril (27,4g) và EtOH (200mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh về nhiệt độ trong phòng và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOH (200mL) và nước (200mL) vào phần còn lại, sau đó khuấy. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc. Bổ sung clorofom vào kết tủa thu được, sau đó hòa tan hỗn hợp, và bổ sung vào đó MgSO₄, cacbon hoạt tính (10g), và silica gel cơ bản (100mL), sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp etyl 6-(4,4-dimetylxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-carboxylat (23,3g).

Ví dụ điều chế 7

Bổ sung NaBH₄ (5,5g) với các phần được chia nhỏ vào hỗn hợp etyl 6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-carboxylat (29,3g), canxi clorua (18g), và THF (200mL) ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung từ từ EtOH (200mL) vào đó trong thời gian hơn 5 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước đá vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy, bổ sung axit clohydric 1M cho đến khi chất huyền phù trở về trạng thái dung dịch, và sau đó chiết với EtOAc. Làm sạch lần lượt lớp hữu cơ với nước, natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và dung dịch nước muối. Bổ sung MgSO₄, cacbon hoạt tính, và silica gel cơ bản vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/EtOAc) để thu được hỗn hợp (6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metanol (12,7g).

Ví dụ điều chế 7-1

Bổ sung canxi clorua (6,6g) vào hỗn hợp etyl 6-(4,4-dimetylxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-carboxylat (13,0g), THF (150mL), và EtOH (150mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó bổ

sung NaBH_4 (1,8g) với các phần được chia nhỏ trong thời gian hơn 15 phút dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4,5 giờ, bổ sung nước (100mL) và EtOAc (100mL) vào hỗn hợp phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung axit clohydric 1M (100mL) vào đó cho đến khi chất huyền phù trở thành dung dịch, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm và chiết với EtOAc. Bổ sung lần lượt nước, natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và dung dịch nước muối vào lớp hữu cơ, được làm khô qua MgSO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/EtOAc) để thu được hỗn hợp [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metanol (9,35g).

Ví dụ điều chế 8

Bổ sung nhỏ giọt MsCl (5,0mL) vào hỗn hợp [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metanol (16,0g), TEA (10mL) và DCM (200mL) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 1 giờ. Bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với clorofom. Làm sạch lần lượt lớp hữu cơ với natri bicacbonat chứa nước bão hòa và dung dịch nước muối. Bổ sung MgSO_4 , cacbon hoạt tính (5g), và silica gel cơ bản (20mL) vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl metansulfonat (18,9g).

Ví dụ điều chế 8-7

Bổ sung nhỏ giọt TEA (4,5mL) và MsCl (2,1mL) vào hỗn hợp [2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-metyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]metanol (6,42g) và EtOAc (65mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và sau đó bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào chất lỏng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp [2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-metyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]metyl metansulfonat (9,3g).

Ví dụ điều chế 9

Bổ sung thioure (6g) và axit formic (900 μ L) vào hỗn hợp N-(4,6-dicloro-2-methylpyrimidin-5-yl)-4,4-dimethylxyclohexanecarboxamid (23,8g) và EtOH (200mL), sau đó làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với clorofom. Làm khô lớp hữu cơ qua $MgSO_4$ và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH) để thu được hỗn hợp 2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-ol (16,2g).

Ví dụ điều chế 10

Dưới môi trường khí argon, bổ sung dibromoetan (200 μ L) và trimethylsilylclorua (200 μ L) vào dạng huyền phù của bột kẽm (7,5g) trong THF (50mL), và sau đó bổ sung vào đó dung dịch iodometyl benzoat (15g) trong THF (50mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, bổ sung vào đó dung dịch 7-cloro-2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin (10,9g) trong THF (50mL) và $Pd(PPh_3)_4$ (4,25g), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch NH_4Cl chứa nước 1M vào phần còn lại, sau đó tách chiết với EtOAc. Bổ sung $MgSO_4$ và silica gel cơ bản vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy, lọc, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp [2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]metyl benzoat (13,8g).

Ví dụ điều chế 11

Bổ sung dung dịch $NaOCH_3$ 28% (670 μ L) trong MeOH vào hỗn hợp [2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]metyl benzoat (13,8g) và MeOH (250mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng việc bổ sung HCl/EtOAc 4M (870 μ L), và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại, sau đó tách chiết với EtOAc. Bổ sung $MgSO_4$ và silica gel cơ bản vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột

silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp [2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]metanol (7,9g).

Ví dụ điều chế 12

Bổ sung nhỏ giọt axetyl clorua (18mL) và TEA (36mL) vào hỗn hợp 2-amino-5-xyclohexylthiophen-3-carboxamit (53,5g) và THF (500mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOH (500mL) và dung dịch NaOH chứa nước 1M (500mL) vào phần còn lại, sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó axit clohydric 1M(500mL), sau đó khuấy. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, làm sạch bằng nước, và làm khô bằng cách thổi không khí để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (57,0g).

Ví dụ điều chế 13

Bổ sung thionyl clorua(1mL) và DMF (50 µL) vào hỗn hợp (6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metanol (1,28g) và DCM (20mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, được đồng sôi với toluen, và làm khô. Bổ sung EtOAc vào phần còn lại. Làm sạch lần lượt lớp hữu cơ với natri bicacbonat chứa nước bão hòa và dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/EtOAc) để thu được hỗn hợp 4-(clorometyl)-6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin (663mg).

Ví dụ điều chế 14

Bổ sung (E)-1-etoxyeten-2-boronic axit pinacol este (900mg) vào hỗn hợp 4-cloro-6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin (1,0g) và DMF (40mL) và bổ sung vào đó K₃PO₄ (4,3g), và Pd(PPh₃)₄ (500mg) dưới môi trường khí argon, sau đó làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm, và tinh chế bằng

cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-4-[(E)-2-etoxyvinyl]-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin (885mg).

Ví dụ điều chế 15

Bổ sung HCl/EtOAc 4M (1,66mL) vào tert-butyl 4-{[6-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-3,3-dimetylpiiperazine-1-carboxylat (645mg) và dioxan (6,45mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOAc vào phần còn lại, sau đó khuấy. Lọc chất kết tủa và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 6-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-4-[(2,2-dimetylpiiperazin-1-yl)metyl]-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin (422mg).

Ví dụ điều chế 15-1

Bổ sung trifloaxit axetic (2,0mL) vào tert-butyl (1S,4S)-5-{[2-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-5-metyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (476mg) và DCM (10mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp 7-[(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]hept-2-ylmetyl]-2-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-5-metyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin (332mg).

Ví dụ điều chế 16

Bổ sung axit clohydric 1M(3mL) vào hỗn hợp 6-xyclohexyl-4-[(E)-2-etoxyvinyl]-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin (300mg) và THF (3mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH từ 8 đến 9, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH) để thu được hỗn hợp (Z)-2-(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)etenol (248mg).

Ví dụ điều chế 17

Bổ sung NaBH_4 (65mg) với các phần được chia nhỏ vào hỗn hợp (Z)-2-(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)etenol(430mg) và MeOH (10mL), sau đó khuấy trong thời gian 15 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với chứa nước bão hòa NH_4Cl dung dịch và dung dịch nước muối, và được làm khô qua Na_2SO_4 , và tinh chế phân còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 2-(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)etanol (315mg).

Ví dụ điều chế 18

Bổ sung dung dịch NaOH chứa nước 1M (3,9mL) vào hỗn hợp etyl 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-carboxylat (1,0g) và EtOH (10mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung vào đó axit clohydric 1M, sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, làm sạch bằng nước và sau đó bằng hexan, làm khô bằng cách phun không khí, và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-axit carboxylic (900mg).

Ví dụ điều chế 19

Bổ sung Dess-Martin periodinan (1,46g) vào hỗn hợp [2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-metyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]metanol (500mg) và DCM (10mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với DCM. Làm sạch lần lượt lớp hữu cơ với natri bicacbonat chứa nước bão hòa và dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-metyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-carbaldehit (492mg). Bổ sung NaClO_2 (231mg) vào hỗn hợp aldehit thu được, NaH_2PO_4 (245mg), 2-metyl-2-buten (542 μL), nước (5mL), và axeton (10mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và Na_2SO_4 chứa nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với hỗn hợp dung dịch (1:9) của 2-propanol và clorofom. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-axit carboxylic (870mg).

Ví dụ điều chế 20

Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (392mg) vào hỗn hợp 4-cloro-6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (1,0g), tributyl(1-etoxyvinyl)stannan (1,16mL), và toluen (10,8mL), sau đó làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp sản phẩm thô (1,12g) chứa hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-(1-etoxyvinyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin. Bổ sung EtOH (9,0mL) và axit clohydric 1M(10,2mL) sản phẩm thô này ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh và được cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp 1-[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethanon (820mg).

Ví dụ điều chế 22

Làm lạnh hỗn hợp dung dịch MeOH (2mL) và THF (15mL) trong bể nước đá, và bổ sung vào đó NaH (60% dầu, 600mg), sau đó khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung vào đó dung dịch of 6-bromo-4-cloro-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (2,0g) trong THF (5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 6-bromo-4-metoxi-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (1,8g).

Ví dụ điều chế 23

Bổ sung NCS (4,8g) vào hỗn hợp 2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (5,0g) và AcOH (50mL), sau đó làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 ngày. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại, sau đó khuấy, và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và sau đó làm khô để thu được hỗn hợp 6-cloro-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (5,5g).

Ví dụ điều chế 24

Bổ sung từ từ dung dịch nước(14mL) KCN (8g) vào hỗn hợp 4-cloro-6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (27,3g), DABCO(1,2g) và DMSO (150mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng (150mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và hòa tan trong clorofom. Bổ sung MgSO₄, cacbon hoạt tính(2g), và silica gel cơ bản (100mL) vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-cacbonitril (23,7g).

Ví dụ điều chế 25

Dưới môi trường khí agon, bổ sung NaH (60% dầu, 203mg) vào DME (12,5mL) mà đã được làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trong thời gian 10 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch etyl 3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-3-oxopropanoat (1,40g) trong DME (10mL) vào hỗn hợp này, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung vào đó 4-cloro-6-(4,4-dimetylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (750mg), sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh, và sau đó bổ sung vào đó dung dịch NH₄Cl chứa nước bão hòa, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, được làm khô qua MgSO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp etyl 2-[6-(4,4-dimetylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-3-oxopropanoat (559mg).

Ví dụ điều chế 28

Bổ sung hỗn hợp Pd_2dba_3 (25mg), dicyclohexyl (2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (50mg), K_3PO_4 (340mg), và nước (200 μL) vào hỗn hợp 6-bromo-4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (200mg), 4,4,5,5-tetramethyl-2-(spiro[2,5]octa-5-en-6-yl)-1,3,2-dioxaborolan (185mg), và dioxan (4mL), sau đó làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methyl-6-(spiro[2,5]octa-5-en-6-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin (167mg).

Ví dụ điều chế 31

Bổ sung CH_3I (100 μL) và DIPEA (200 μL) vào hỗn hợp N-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]xycloheptanamin (132mg) và CH_3CN (3mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp N-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]-N-methylxycloheptanamin (77mg).

Ví dụ điều chế 32

Bổ sung hỗn hợp 3-bromopropan-1-ol (100 μL) và Na_2CO_3 (110mg) vào hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl}xyclopentanamin (128mg) và DMF (3mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung nước vào đó, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 3-(xyclopentyl{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl}amino)propan-1-ol (88mg).

Ví dụ điều chế 33

Bổ sung xyclopentylamin (1,0mL) vào hỗn hợp (6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl metansulfonat (500mg) và CH₃CN (10mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) và cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp N-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]xyclopentanamin (326mg).

Ví dụ điều chế 34

Bổ sung DIPEA (200 µL) vào hỗn hợp (6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl metansulfonat (150mg), xyclopentylmetylamin (100mg), và CH₃CN (3mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO₄, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm, và tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp N-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]-N-metyl xyclopentanamin (131mg).

Ví dụ điều chế 37

Bổ sung 2-xyanoaxetamit (12g), lưu huỳnh (5g), và TEA (24mL) vào hỗn hợp (4,4-dimetyl xyclohexyl)axetaldehyt (27,3g) và DMF (100mL), sau đó làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, và sau đó bổ sung vào đó Na₂SO₄ và cacbon hoạt tính (2g), sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 2-amino-5-(4,4-dimetyl xyclohexyl)thiophen-3-carboxamit (33,0g).

Ví dụ điều chế 38

Bổ sung nhỏ giọt axetyl clorua (14mL) vào hỗn hợp 2-amino-5-(4,4-dimetyl xyclohexyl)thiophen-3-carboxamit (33g), pyridin (40mL), và DCM (200mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và sau đó bổ sung vào đó nước và

axit clohydric 1M, sau đó tách chiết với clorofom. Làm sạch lần lượt lớp hữu cơ với nước, natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và dung dịch nước muối. Bổ sung MgSO_4 , cacbon hoạt tính (2g), và silica gel cơ bản (100mL) vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 2-axetamid-5-(4,4-dimetylxclohexyl)thiophen-3-carboxamid (37,3g).

Ví dụ điều chế 39

Bổ sung difloaxit axetic (2mL) và 2-amino-5-xyclohexylthiophen-3-carboxamid (5,0g) vào hỗn hợp WSC hydroclorua (4,5g), HOBT (3,2g), và DMF (50mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung 50% dung dịch nước muối vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với natri bicacbonat chứa nước bão hòa, nước, và dung dịch nước muối. Bổ sung MgSO_4 vào lớp hữu cơ, và bổ sung vào đó silica gel cơ bản, sau đó khuấy. Lọc hỗn hợp qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 5-xyclohexyl-2-[(difloaxetyl)amino]thiophen-3-carboxamid (7,0g).

Ví dụ điều chế 40

Bổ sung thionyl clorua (19mL) vào hỗn hợp 4,4-dimetylxclohexan axit carboxylic (20,4g) và toluen (150mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 15 giờ. Cô đặc chất lỏng phản ứng dưới áp suất giảm. Bổ sung hỗn hợp 4,6-dicloro-2-metylpyrimidin-5-amin (23,3g) vào phần còn lại, sau đó khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 10 phút. Bổ sung vào đó DCE (207mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung nước vào đó, sau đó tách chiết với clorofom. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp N-(4,6-dicloro-2-metylpyrimidin-5-yl)-4,4-dimetylxclohexancarboxamid (23,8g).

Ví dụ điều chế 41

Bổ sung 1-cloro-N,N,2-trimetylpropenylamin (2,23mL) vào hỗn hợp adamantan-1-axit carboxylic (2,43g) và DCM (40mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau

đó khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung 4,6-dicloro-2-metylpyrimidin-5-amin (2,0g) và pyridin (2,71mL) vào hỗn hợp này, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, được làm khô qua MgSO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp N-(4,6-dicloro-2-metylpyrimidin-5-yl)adamantan-1-carboxamit (3,51g).

Ví dụ điều chế 42

Bổ sung etyl 3-cloro-3-oxopropanoat (2,0mL) vào hỗn hợp thiomorpholin-1,1-dioxit (3,22g) và DCM (48mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với clorofom. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, được làm khô qua MgSO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp sản phẩm thô (3,11g) của etyl 3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-3-oxopropanoat. Sử dụng sản phẩm thô như vậy cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

Ví dụ điều chế 43

Dưới môi trường khí agon, DMSO (50mL) và TEA (100mL) vào hỗn hợp 2-(4,4-dimetylxyclohexyl)etanol (25,3g) và DCM (200mL), và bổ sung lưu huỳnh trioxit-pyridin hệ phức hợp (77,7g) với các phần được chia nhỏ trong khi duy trì nhiệt độ bên trong đến 10°C hoặc thấp hơn dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, bổ sung nước đá vào hỗn hợp phản ứng, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm và sau đó tách chiết với clorofom. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với axit clohydric 1M và dung dịch nước muối. Bổ sung MgSO_4 vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy. Sau đó, lọc hỗn hợp và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp (4,4-dimetylxyclohexyl)axetaldehit (27,3g).

Ví dụ điều chế 44

Bổ sung NaOEt (20% EtOH dung dịch, 105mg) vào hỗn hợp etyl 1-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)piperidin-4-yl malonat (1,02g) và EtOH (5,1mL), sau đó

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, uộc làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp etyl 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-oxopropanpat (368mg).

Ví dụ điều chế 45

Bổ sung nhỏ giọt trifloaxetat anhydrit (4,4mL) vào hỗn hợp dung dịch hydrogen peroxit 30% (2,7mL) và DCM (100mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung vào đó dung dịch 1-benzyl-5-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (2,1g) trong DCM (5mL), sau đó khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch Na_2SO_3 chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với DCM. Làm sạch lớp hữu cơ với natri bicacbonat chứa nước bão hòa, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH) để thu được hỗn hợp trans-1-benzyl-3-metypiperidin-3,4-diol (2,0g).

Ví dụ điều chế 46

Bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20% (65mg) vào dung dịch 5-benzyl-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-3-one (400mg) trong EtOH (5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm ở áp suất thường dưới môi trường khí hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp 2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-3-one (219mg).

Ví dụ điều chế 47

Khuấy hỗn hợp trans-1-benzyl-4-metypiperidin-3,4-diolaxetat (256mg), 10% Pd/C (193mg), axit axetic (5mL), và EtOH (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ dưới môi trường khí hydro 3atm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp trans-4-metypiperidin-3,4-diol axetat (212mg), mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không tinh chế.

Ví dụ điều chế 48

Dưới môi trường khí hydro 3atm, khuấy hỗn hợp trans-1-benzyl-3-methylpiperidin-3,4-diol (460mg), DIBOC (907mg), 20% Pd(OH)₂/C (291mg), và EtOAc (28mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp tert-butyl trans-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidin-1-carboxylat (80mg).

Ví dụ điều chế 49

Bổ sung hỗn hợp amoni format (2,92g) và 1-(diphenylmetyl)-2,2-dimethylazetidin-3-ol (1,03g) trong MeOH (7mL) và THF (14mL) vào hỗn hợp 10% Pd/C (409mg) và MeOH (7mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (clorofom/MeOH) để thu được hỗn hợp 2,2-dimethylazetidin-3-ol (378mg).

Ví dụ điều chế 50

Bổ sung trifloaxetic anhydrit (6,0mL) ở 0°C vào hỗn hợp 30% hydrogen peroxit dung dịch (3,6mL) và DCM (120mL), và bổ sung thêm vào đó dung dịch 1-benzyl-4-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (2,9g) trong DCM (10mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C thêm 3 giờ. Bổ sung dung dịch Na₂SO₃ chứa nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy cho đến khi biến mất peroxit, và sau đó chiết với DCM. Làm sạch lớp hữu cơ với natri bicacbonat chứa nước bão hòa, được làm khô qua MgSO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH) để thu được hỗn hợp 3-benzyl-6-metyl-7-oxa-3-azabixyclo[4,1,0]heptan (1,8g).

Ví dụ điều chế 51

Bổ sung AcOH (10mL) vào hỗn hợp 3-benzyl-6-metyl-7-oxa-3-azabixyclo[4,1,0]heptan (700mg) trong THF (10mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH) để thu được hỗn hợp trans-1-benzyl-4-methylpiperidin-3,4-diolaxetat (256mg).

Ví dụ điều chế 52

Bổ sung HCl/EtOAc 4M (0,4mL) vào hỗn hợp tert-butyl trans-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidin-1-carboxylat (80mg) và EtOAc (5mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong thời gian 12 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp trans-3-methylpiperidin-3,4-diol hydroclorua (50mg).

Ví dụ 1

Bổ sung (6-cyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl metansulfonat (110mg) và TEA (150 μ L) vào hỗn hợp thiomorpholin-1,1-dioxit (65mg) và DMF (4mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 6-cyclohexyl-4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (94mg).

Ví dụ 2

Bổ sung [6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl metansulfonat (120mg) và TEA (150 μ L) vào hỗn hợp thiomorpholin-1,1-dioxit (70mg) và DMF (4mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (102mg).

Ví dụ 31, Ví dụ 31-1

Tinh chế hợp chất racemic trans-1-{[6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl}piperidin-3,4-diol (321mg) bằng phép sắc ký lỏng siêu chảy (cột: được sản xuất bởi Daicel Corporation, Chiralpak IC 10 $\times$ 250 mm, pha động: khí cacbon dioxid lỏng/MeOH chứa diethylamin 0,1% = 75/25, tốc độ dòng chảy là 10 mL/min, nhiệt độ cột: 40°C). Bổ sung IPE vào phần còn lại, sau đó khuấy, và sau đó thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được lần lượt hỗn

hợp quang hoạt trans-1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}piperidin-3,4-diol (110mg) có thời gian lưu giữ là 8,48 phút và quang hoạt trans-1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}piperidin-3,4-diol (112mg) có thời gian lưu giữ là 9,44 phút.

Ví dụ 33

Bổ sung HCl/EtOAc 4M (100 μ L) vào hỗn hợp 6-xyclohexyl-4-[(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (130mg) và EtOAc (2mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-4-[(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hydroclorua (90mg).

Ví dụ 52

Bổ sung piperidin-4-ol (70mg) và TEA (100 μ L) vào hỗn hợp [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl metansulfonat (120mg) và DMF (4mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với natri bicacbonat chứa nước bão hòa và dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc). Bổ sung EtOAc vào sản phẩm tinh chế thu được, và sau đó bổ sung vào đó HCl/EtOAc 4M (100 μ L), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp 1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}piperidin-4-ol hydroclorua (115mg).

Ví dụ 85

Khuấy chất huyền phù [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl metansulfonat (100mg), cis-pyrolidin-3,4-diol hydroclorua (57mg), và K_2CO_3 (75mg) trong DMF (3mL) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó nước, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH). Tạo

huyền phù sản phẩm tinh chế thu được với IPE, và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp cis-1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}pyrrolidin-3,4-diol (9mg).

Ví dụ 96

Khuấy chất huyền phù [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl metansulfonat (100mg), 2-(azetidin-3-yl)propan-2-ol hydroclorua (62mg) và K₂CO₃ (94mg) in DMF (1,0mL) ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 12 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH) để tạo thành muối với HCl/EtOAc 4M, và sau đó làm sạch với EtOAc để thu được hỗn hợp 2-(1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}azetidin-3-yl)propan-2-ol hydroclorua (32mg).

Ví dụ 105

Bổ sung NaH (60% dầu, 12mg) vào hỗn hợp 5-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]-2,5-diazabixclo[2,2,2]octan-3-one (113mg) và DMF dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 5 phút, và bổ sung vào đó CH₃I (38 µL), sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 20 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc). Hòa tan phần còn lại trong EtOAc, và bổ sung vào đó lượng dư HCl/EtOAc 4M, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung Et₂O vào sản phẩm tinh chế thu được, sau đó khuấy, và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp 5-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]-2-methyl-2,5-diazabixclo[2,2,2]octan-3-one hydroclorua (83mg).

Ví dụ 106

Bổ sung morpholin (400 μ L) và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (200mg) vào hỗn hợp (Z)-2-(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)etenol(120mg) và AcOH (12mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với clorofom. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]thieno[2,3-d]pyrimidin (53mg).

Ví dụ 107

Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (115mg) vào hỗn hợp 2-[(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-3-one (67mg), 1H-benzotriazole-1-metanol (54mg), và DCE ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) và sản phẩm tinh chế thu được was hòa tan trong EtOAc. Bổ sung vào đó lượng dư HCl/EtOAc 4M, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung Et_2O vào phần còn lại, sau đó khuấy, và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp 2-[(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-3-one hydroclorua (57mg).

Ví dụ 108

Cho hỗn hợp 4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)metyl]-2-metyl-6-(spiro[2,5]octa-5-en-6-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin (165mg), THF (5mL), và EtOH (5mL) chịu phản ứng sử dụng H-Cube (nhãn hiệu đã đăng ký, 10% Pd/C cartridge, Thalesnano) ở áp suất 50 bar và nhiệt độ 50°C dưới môi trường khí H_2 . Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột sắc ký silica gel (clorofom/MeOH) để thu được hỗn hợp 4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)metyl]-2-metyl-6-(spiro[2,5]octa-6-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin (59mg).

Ví dụ 109

Bổ sung NaH (60% dầu, 15mg) vào hỗn hợp {(3S)-4-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]morpholin-3-yl}metanol (132mg) và DMF dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 5 phút, và sau đó bổ sung vào đó CH₃I (17 μ L), sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, sau đó làm khô qua Na₂SO₄, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-4-{[(3S)-3-(metoxymetyl)morpholin-4-yl)metyl]-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin (102mg).

Ví dụ 112

Bổ sung NaH (60% dầu, 40mg) vào hỗn hợp piperidin-2-one (100mg), THF (4mL), và DMF (1mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó bổ sung vào đó (6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl metansulfonat (150mg), sau đó khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO₄, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 1-[(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]piperidin-2-one (13mg).

Ví dụ 116

Bổ sung 3-flopiperidinhydroclorua (107mg) và TEA (200 μ L) vào hỗn hợp (6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl metansulfonat (130mg) và CH₃CN (5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc). Bổ sung EtOH và axit fumaric (35mg) vào sản phẩm tinh chế thu được, sau đó hòa tan hỗn hợp và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung vào phần còn lại EtOH:axeton (1:5), sau

đó làm nóng và hòa tan trong đó, và để làm lạnh trong khi khuấy. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-4-[(3-flopiperidin-1-yl)metyl]-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin fumarat (105mg).

Ví dụ 126

Khuấy hỗn hợp [6-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl metansulfonat (100mg), 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanoxalat (67mg), K₂CO₃ (94mg), và DMF (1,0mL) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH), và bổ sung vào đó axit fumaric (10mg) để tạo thành muối, sau đó làm sạch với EtOAc, do đó thu được 6-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-2-metyl-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ylmetyl)thieno[2,3-d]pyrimidinofumarat (23mg).

Ví dụ 130

Bổ sung từ từ piperidin (800 µL) vào hỗn hợp 2-(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)etyl metansulfonat (64mg) và CH₃CN (2mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc). Bổ sung HCl/EtOAc 4M (150 µL) vào dung dịch của sản phẩm tinh chế thu được trong clorofom (3mL), sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOAc vào phần còn lại, sau đó làm nóng và làm sạch, và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp 6-xyclohexyl-2-metyl-4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]thieno[2,3-d]pyrimidin dihydroclorua (61mg).

Ví dụ 134

Bổ sung từ từ dung dịch (2S)-pyrrolidin-2-ylmetanol (100mg) trong CH₃CN (1mL) vào hỗn hợp (6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl metansulfonat (150mg) và CH₃CN (2mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với

EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc). Bổ sung EtOH và axit fumaric (39mg) vào sản phẩm tinh chế thu được, sau đó hòa tan hỗn hợp và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOH/axeton (1:10) vào phần còn lại, sau đó làm nóng và hòa tan trong đó. Sau khi để làm lạnh trong khi khuấy, thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp {(2S)-1-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]pyrrolidin-2-yl}metanolfumarat (76mg).

Ví dụ 150

Bổ sung 2,2-dimethylazetidin-3-ol (54mg) vào hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl metansulfonat (150mg), DIPEA (209 μL), và DMF (2,25mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc). Hòa tan sản phẩm tinh chế thu được trong EtOAc (1,5mL), và sau đó bổ sung vào đó hỗn hợp axit fumaric (38mg) và MeOH (300 μL). Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp 1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]-2,2-dimethylazetidin-3-ol fumarat (106mg).

Ví dụ 152

Bổ sung CDI(40mg) vào hỗn hợp 2-{[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino}-2-methylpropan-1-ol (55mg) và DCM, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp 3-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (54mg).

Ví dụ 153

Bổ sung axetic anhydrit (49 μL) vào hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(2,2-dimethylpiperazin-1-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (40mg), pyridin

(83 μ L), và DCM (1,2mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua $MgSO_4$, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel. Bổ sung nhỏ giọt 4 M HCl/dioxan vào dung dịch của sản phẩm tinh chế thu được trong EtOAc, và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hỗn hợp 1-(4-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}-3,3-dimethylpiperazin-1-yl)ethanon hydroclorua (35mg).

Ví dụ 155

Bổ sung HATU (306mg) và DIPEA (492 μ L) vào hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(2,2-dimethylpiperazin-1-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (222mg), axit glycolic (52mg), và NMP (3,2mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô qua $MgSO_4$, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp 1-(4-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}-3,3-dimethylpiperazin-1-yl)-2-hydroxyethanon (102mg).

Ví dụ 161

Hòa tan hợp chất (3S)-1-{[2-(4,4-Dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol (73mg) trong EtOH (3mL), và bổ sung vào đó axit fumaric (24mg), sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung IPE vào phần còn lại, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hỗn hợp (3S)-1-{[2-(4,4-dimethylxyclohexyl)-5-methyl[1,3]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol fumarat (81mg).

Ví dụ 163

Bổ sung 1-cloroetyl clorofomat (50 μ L) vào hỗn hợp 5-benzyl-2-[(6-xyclohexyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]-2,5-diazabicyclo[2,2,2]octan-3-one (140mg) và DCE (5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tinh chế dung dịch phản ứng bằng cột silica gel

(clorofom/MeOH/chứa nước bão hòa NH_3) mà không cô đặc. Hòa tan phần còn lại trong MeOH, và làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel (clorofom/MeOH/chứa nước bão hòa NH_3) để thu được hỗn hợp 2-[(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]-2,5-diazabixclo[2,2,2]octan-3-one (87mg).

Ví dụ 187

Bổ sung nhỏ giọt axetyl clorua (20 μL) và TEA (40 μL) vào hỗn hợp N-[(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]xyclohexanamin (47mg) và DCM (4mL) ở nhiệt độ 0°C , sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với axit clohydric 1M, natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp N-xyclohexyl-N-[(6-xyclohexyl-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)metyl]axetamit (50mg).

Ví dụ 188

Bổ sung axetic anhydrit (76 μL) vào hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimetylxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}tetrahydro-2H-pyran-4-amin (60mg), pyridin (129 μL), và DCM (1,8mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimetylxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamit (23mg).

Ví dụ 190

Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (182mg) vào hỗn hợp N-{[6-(4,4-difloxyxyclohexyl)-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-1-metoxi-2-metylpropan-2-amin (110mg), 1H-benzotriazole-1-metanol (86mg), và DCE, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô

qua Na_2SO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel cơ bản (hexan/EtOAc) để thu được hỗn hợp N-{[6-(4,4-difloxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-1-metoxi-N,2-dimetylpropan-2-amin (93mg). Hòa tan sản phẩm này trong MeOH, và bổ sung vào đó axit fumaric (27mg), sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp N-{[6-(4,4-difloxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-1-metoxi-N,2-dimetylpropan-2-amin fumarat (117mg).

Ví dụ 191

Bổ sung K_2CO_3 (60mg) vào hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}tetrahydro-2H-thiopyran-4-amin-1,1-dioxit hydroclorua (100mg), CH_3I (16 μL) và DMF (2,0mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh, và bổ sung vào đó dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, và làm khô qua MgSO_4 . Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel. Hòa tan sản phẩm tinh chế thu trong EtOAc, và bổ sung nhỏ giọt vào đó HCl/EtOAc 4M (55 μL). Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và sau đó làm khô để thu được hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-N-metyltetrahydro-2H-thiopyran-4-amin 1,1-dioxithydroclorua (69mg).

Ví dụ 196

Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (170mg) vào hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}tetrahydro-2H-pyran-4-amin (100mg), 1,4-dioxan-2,5-diol (64mg), DCE (2mL), và MeOH (1mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp 2-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]etanol (51mg).

Ví dụ 198

Bổ sung tetrahydro-2H-thiopyran-4-amin-1,1-dioxit (97mg) vào hỗn hợp [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl metansulfonat (200mg), DIPEA (139 μ L), và DMF (3,0mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel và hòa tan trong EtOAc, và bổ sung nhỏ giọt HCl/EtOAc 4M (137 μ L). Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và sau đó làm khô để thu được hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}tetrahydro-2H-thiopyran-4-amin-1,1-dioxit hydroclorua (165mg).

Ví dụ 205

Bổ sung nhỏ giọt lần lượt axit clohydric 1M (313 μ L) và dung dịch hydrogen peroxit 35% (56 μ L) vào chất huyền phù N-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-4-metyltetrahydro-2H-thiopyran-4-amin (55mg) và natri vonfamat (IV) dihydrat (9,0mg) trong MeOH (1,1mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ tương tự trong thời gian 10 phút, và khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Bổ sung dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước vào hỗn hợp phản ứng mà đã làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung vào đó natri bicacbonat chứa nước bão hòa, sau đó tách chiết với chloroform. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel. Hòa tan sản phẩm tinh chế thu được trong EtOAc, và bổ sung nhỏ giọt vào đó 4 M HCl/dioxan. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp N-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]metyl}-4-metyltetrahydro-2H-thiopyran-4-amin-1,1-dioxithydroclorua (22mg).

Ví dụ 206

Bổ sung DIPEA (244 μ L) vào hỗn hợp 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-axit carboxylic (150mg), 4-metylpiperidin-4-ol

(68mg), HATU(262mg), và NMP (2,1mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách chiết với EtOAc. Làm sạch lớp hữu cơ lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel. Tạo huyền phù sản phẩm tinh chế thu được trong IPE, thu gom bằng cách lọc, và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp [6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl](4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)methanon (120mg).

Ví dụ 229

Bổ sung MeOH (2,7mL) và dung dịch NaOH chứa nước 1M (3,9mL) vào hỗn hợp etyl 2-[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-3-oxopropanpat (520mg) và THF (16mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 8 giờ. Để hỗn hợp phản ứng làm lạnh, và sau đó bổ sung vào đó axit clohydric 1M, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOAc vào phần còn lại, sau đó tách chiết. Làm sạch lớp hữu cơ với dung dịch nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cột silica gel để thu được hỗn hợp 2-[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1-(1,1-dioxithiomorpholin-4-yl)ethanon (322mg).

Theo cách giống như các phương pháp của các ví dụ điều chế hoặc các ví dụ nêu trên, các hợp chất của các ví dụ điều chế và các ví dụ trong bảng dưới đây được điều chế.

Bảng 5

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
-------------	-----	-------------	-----

Pr1		Pr1-5	
Pr1-1		Pr1-6	
Pr1-2		Pr1-7	
Pr1-3 Chiral		Pr1-8	
Pr1-4		Pr1-9	

Bảng 6

No.	Str	No.	Str
-----	-----	-----	-----

/Inf		/Inf	
Pr1-10		Pr1-15	
Pr1-11		Pr1-16 Chiral	
Pr1-12		Pr1-17	
Pr1-13		Pr1-18 Chiral	
Pr1-14		Pr2	

Bảng 7

No.	Str	No.	Str
-----	-----	-----	-----

/Inf		/Inf	
Pr2-1		Pr3-1	
Pr2-2		Pr4	
Pr2-3		Pr4-1	
Pr2-4		Pr4-2	
Pr3		Pr4-3	

Bảng 8

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr4-4		Pr4-10	
Pr4-5		Pr5	
Pr4-6		Pr5-1	
Pr4-7		Pr6	
Pr4-8		Pr6-1	
Pr4-9		Pr6-2	

Bảng 9

No. /Inf	Str	No	Str
Pr6-3		Pr7-4	
Pr6-4		Pr8	
Pr7		Pr8-1	
Pr7-1		Pr8-2	
Pr7-2		Pr8-3	
Pr7-3		Pr8-4	

Bảng 10

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr8-5		Pr9	
Pr8-6		Pr9-1	
Pr8-7		Pr9-2	
Pr8-8		Pr9-3	
Pr8-9		Pr9-4	
Pr8-10		Pr10	

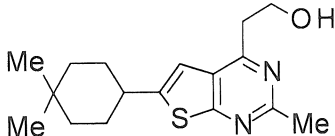
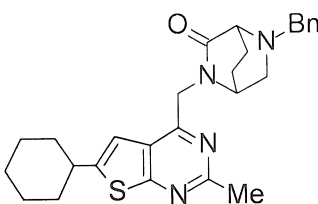
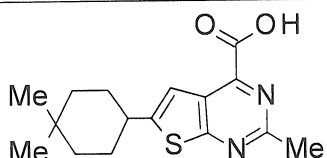
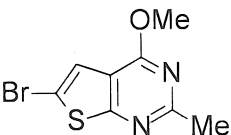
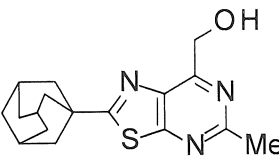
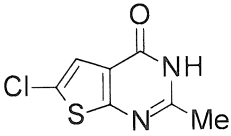
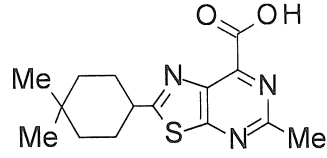
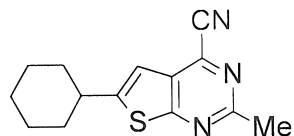
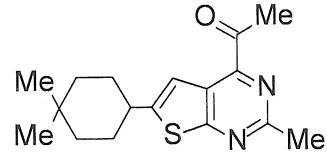
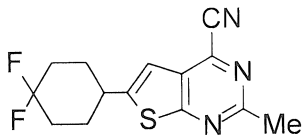
Bảng 11

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr10-1		Pr11-1	
Pr10-2		Pr11-2	
Pr10-3		Pr11-3	
Pr10-4		Pr12	
Pr11		Pr12-1	

Bảng 12

No. /Inf	Str	No	Str
Pr13		Pr15-2	
Pr14		Pr16	
Pr14-1		Pr16-1	
Pr15		Pr17	
Pr15-1 Chiral		Pr17-1	

Bảng 13

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr17-2		Pr21	
Pr18		Pr22	
Pr18-1		Pr23	
Pr19		Pr24	
Pr20		Pr24-1	

Bảng 14

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr24-2		Pr26-1	
Pr25		Pr27 /2HCl	
Pr25-1		Pr28	
Pr25-2		Pr29	
Pr26		Pr30	

Bảng 15

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr30-1		Pr31-3	
Pr30-2		Pr31-4	
Pr31		Pr32	
Pr31-1		Pr32-1	
Pr31-2		Pr32-2	

Bảng 16

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr32-3		Pr34-1	
Pr33		Pr34-2	
Pr33-1		Pr34-3	
Pr33-2		Pr34-4	
Pr34		Pr34-5	

Bảng 17

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr34-6		Pr37-2	
Pr34-7		Pr38	
Pr35 /HCl		Pr39	
Pr36 /HCl		Pr40	
Pr37		Pr40-1	
Pr37-1		Pr40-2	

Bảng 18

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr40-3		Pr46	
Pr41		Pr47 /AcOH	
Pr42		Pr48	
Pr42-1		Pr49	
Pr43		Pr50	
Pr44		Pr51 /AcOH	
Pr45		Pr52 /HCl	

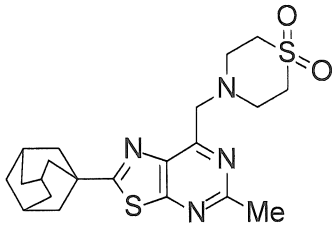
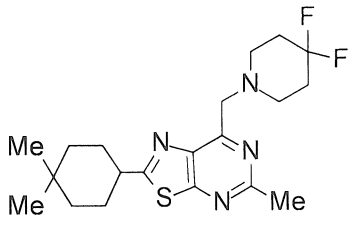
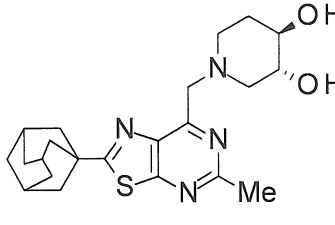
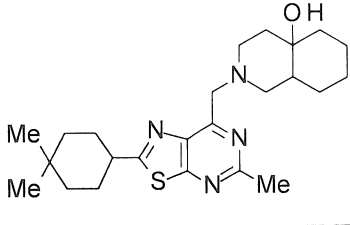
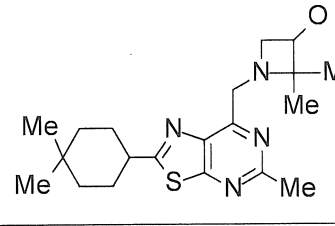
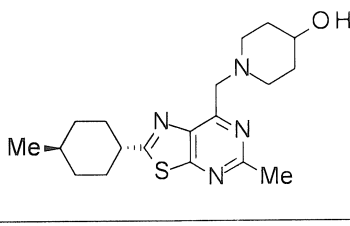
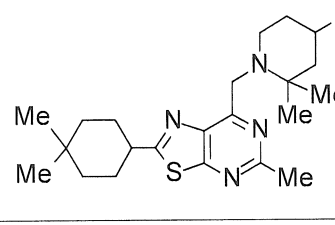
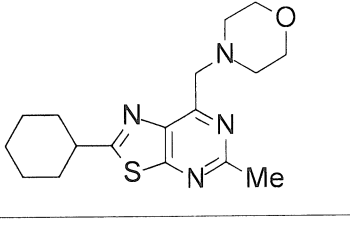
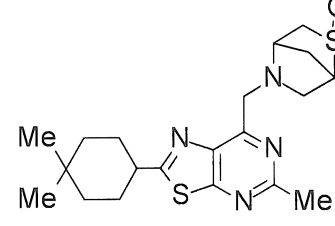
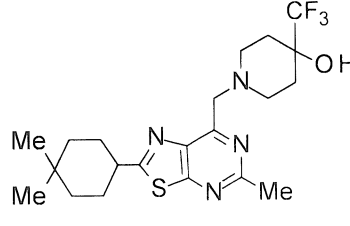
Bảng 19

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex1		Ex6	
Ex2		Ex7	
Ex3 Chiral		Ex8	
Ex4		Ex9	
Ex5		Ex10	

Bảng 20

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex11		Ex16	
Ex12		Ex17	
Ex13		Ex18	
Ex14		Ex19 Chiral	
Ex15		Ex20	

Bảng 21

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex21		Ex26	
Ex22		Ex27	
Ex23		Ex28	
Ex24		Ex29	
Ex25		Ex30	

Bảng 22

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex31 Chiral		Ex34 /HCl	
Ex31-1 Chiral		Ex35 /HCl Chiral	
Ex32 Chiral		Ex36 /HCl Chiral	
Ex32-1 Chiral		Ex37 /HCl	
Ex33 /HCl		Ex38 /HCl	

Bảng 23

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex39 /HCl		Ex44 /HCl	
Ex40 /HCl		Ex45 /HCl	
Ex41 /HCl		Ex46 /HCl	
Ex42 /HCl		Ex47 /HCl	
Ex43 /HCl		Ex48 /HCl	

Bảng 24

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex49 /HCl		Ex54 /HCl	
Ex50 /HCl		Ex55 /HCl	
Ex51 /HCl		Ex56 /HCl	
Ex52 /HCl		Ex57 /HCl	
Ex53 /HCl		Ex58 /HCl	

Bảng 25

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex59 /HCl Chiral		Ex64 /HCl	
Ex60 /HCl Chiral		Ex65 /HCl	
Ex61 /HCl		Ex66 /HCl	
Ex62 /HCl		Ex67 /2HCl	
Ex63 /HCl		Ex68 /HCl	

Bảng 26

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex69 /2HCl		Ex74 /HCl	
Ex70 /2HCl		Ex75 /HCl	
Ex71 /2HCl		Ex76 /HCl	
Ex72 /HCl Chiral		Ex77 /HCl	
Ex73 /HCl Chiral		Ex78 /HCl Chiral	

Bảng 27

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex79 /HCl		Ex8 4 /HCl	
Ex80 /HCl		Ex8 5	
Ex81 /HCl		Ex8 6	
Ex82 /2HCl 1		Ex8 7	
Ex83 /2HCl 1		Ex8 8	

Bảng 28

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex8 9		Ex94	
Ex9 0		Ex95	
Ex9 1		Ex96 /HCl	
Ex9 2		Ex97 /HCl	
Ex9 3		Ex98 /HCl	

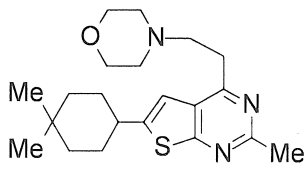
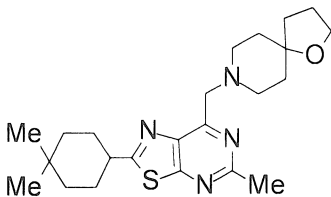
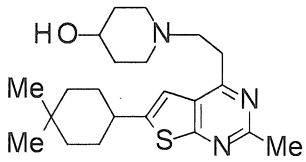
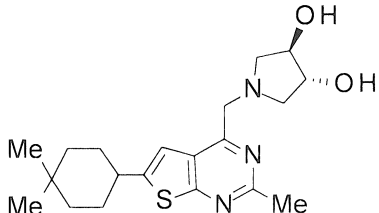
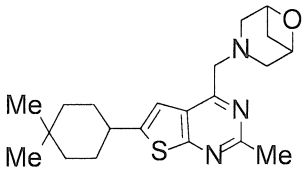
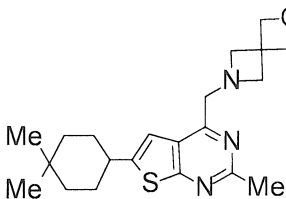
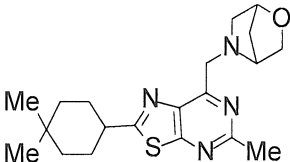
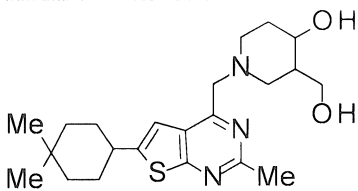
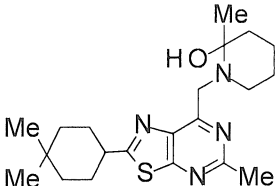
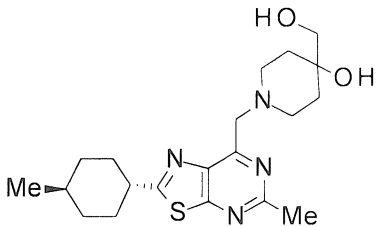
Bảng 29

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex99 /HCl		Ex10 4 /HCl	
Ex10 0 /HCl		Ex10 5 /HCl	
Ex10 1 /HCl Chiral		Ex10 6	
Ex10 2 /HCl Chiral		Ex10 7 /HCl	
Ex10 3 /HCl		Ex10 8	

Bảng 30

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex109 Chiral		Ex11 4	
Ex110 Chiral		Ex11 5	
Ex111 /HCl Chiral		Ex11 6 /FUM	
Ex112		Ex11 7 /FUM Chiral	
Ex113		Ex11 8 /FUM	

Bảng 31

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex119 /FUM		Ex124 /FUM	
Ex120 /FUM		Ex125 /FUM Chiral	
Ex121 /FUM		Ex126 /FUM	
Ex122 /FUM		Ex127 /FUM	
Ex123 /FUM		Ex128 /FUM	

Bảng 32

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex129		Ex134 /FUM Chiral	
Ex130 /2HCl		Ex135 /FUM Chiral	
Ex131 /HCl Chiral		Ex136 /FUM Chiral	
Ex132 /HCl		Ex137 /FUM Chiral	
Ex133 /2HCl		Ex138 /FUM Chiral	

Bảng 33

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex139 /FUM Chiral		Ex144	
Ex140 Chiral		Ex145 Chiral	
Ex141 Chiral		Ex146 /HCl	
Ex142		Ex147 /HCl	
Ex143 Chiral		Ex148 /HCl	

Bảng 34

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex149 /HCl		Ex154	
Ex150 /FUM		Ex155	
Ex151 /FUM		Ex156	
Ex152		Ex157	
Ex153 /HCl		Ex158	

Bảng 35

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex159 Chiral		Ex164 /HCl	
Ex160		Ex165 /HCl	
Ex161 /FUM Chiral		Ex166 /HCl	
Ex162 /FUM		Ex167 /HCl	
Ex163		Ex168	

Bảng 36

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex169		Ex174 /HCl	
Ex170		Ex175 /HCl	
Ex171 /HCl		Ex176 /HCl	
Ex172 /HCl		Ex177 /HCl	
Ex173 /HCl		Ex178 /HCl	

Bảng 37

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex179 /HCl		Ex184 /HCl	
Ex180 /HCl		Ex185 /HCl	
Ex181 /HCl		Ex186	
Ex182 /HCl		Ex187	
Ex183 /HCl		Ex188	

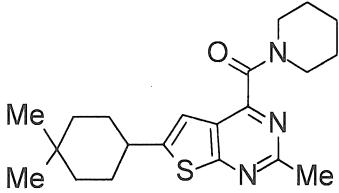
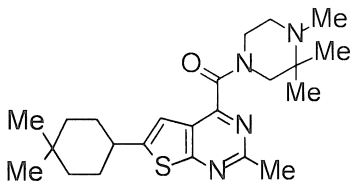
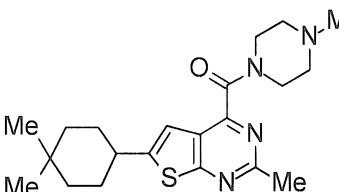
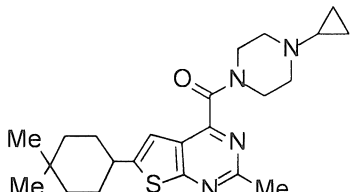
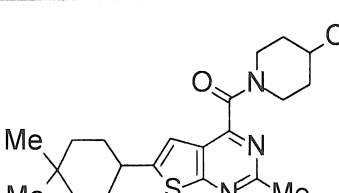
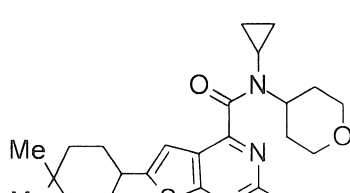
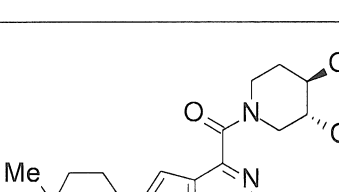
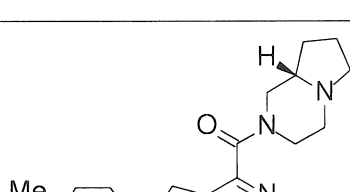
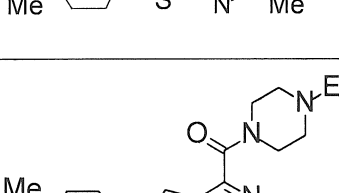
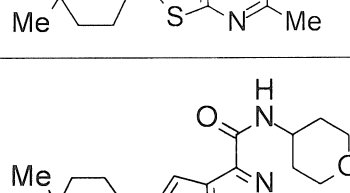
Bảng 38

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex189		Ex194	
Ex190 /FUM		Ex195	
Ex191 /HCl		Ex196	
Ex192 /HCl		Ex197 /HCl	
Ex193 /HCl		Ex198 /HCl	

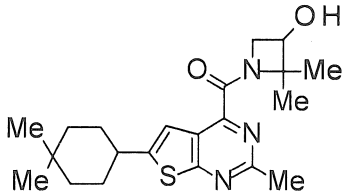
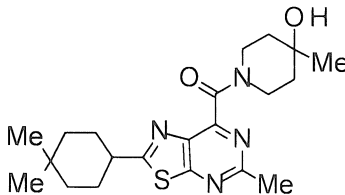
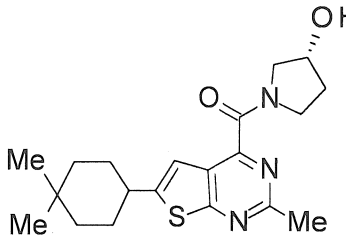
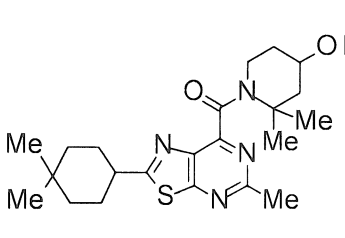
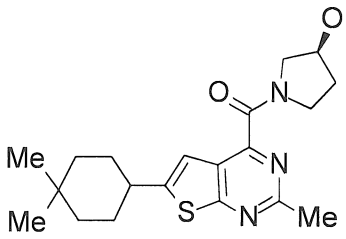
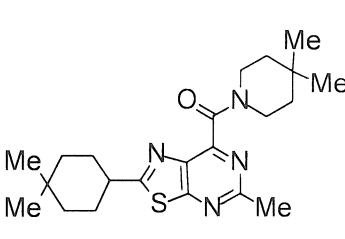
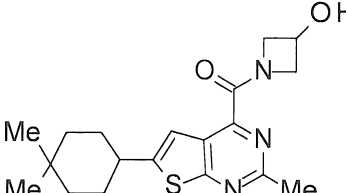
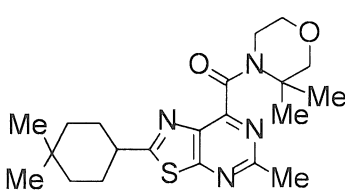
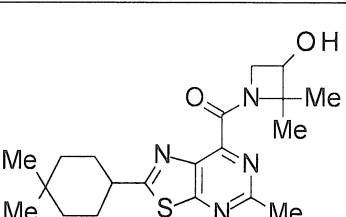
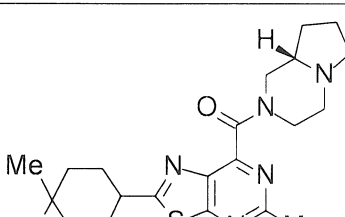
Bảng 39

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex199 /HCl Chiral		Ex204	
Ex200 /HCl Chiral		Ex205 /HCl	
Ex201		Ex206	
Ex202		Ex207	
Ex203		Ex208	

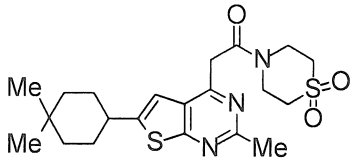
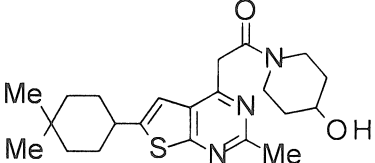
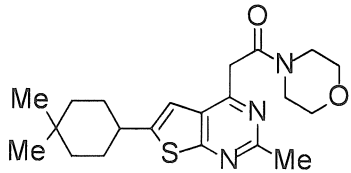
Bảng 40

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex209		Ex214	
Ex210		Ex215	
Ex211		Ex216	
Ex212		Ex217 Chiral	
Ex213		Ex218	

Bảng 41

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex219		Ex224	
Ex220 Chiral		Ex225	
Ex221 Chiral		Ex226	
Ex222		Ex227	
Ex223		Ex228 Chiral	

Bảng 42

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex229		Ex231	
Ex230			

Bảng 43

No.	Ref	Data
Pr1	Ex1	ESI+:418
Pr1-1	Ex1	ESI+:360
Pr1-2	Ex1	ESI+:360
Pr1-3	Ex1	
Pr1-4	Ex1	ESI+:358
Pr1-5	Ex1	ESI+:388
Pr1-6	Ex1	ESI+:388
Pr1-7	Ex1	ESI+:372
Pr1-8	Ex1	ESI+:344
Pr1-9	Ex1	ESI+:384
Pr1-10	Ex1	ESI+:386
Pr1-11	Ex1	ESI+:386
Pr1-12	Ex1	ESI+:418
Pr1-13	Ex1	ESI+:388
Pr1-14	Ex1	ESI+:402
Pr1-15	Ex1	ESI+:360
Pr1-16	Ex1	ESI+:361

Bảng 44

No.	Ref	Data
Pr1-17	Ex1	ESI+:361
Pr1-18	Ex1	ESI+:346
Pr2	Pr34	
Pr2-1	Pr34	ESI+:487
Pr2-2	Pr34	ESI+:392
Pr2-3	Pr34	ESI+:488
Pr2-4	Pr34	ESI+:472
Pr3	Pr3	ESI+:277
Pr3-1	Pr3	ESI+:285
Pr4	Pr4	ESI+:267
Pr4-1	Pr4-1	ESI+:295
Pr4-2	Pr4	ESI+:263,265
Pr4-3	Pr4	EI:218,220
Pr4-4	Pr4	ESI+:303,305
Pr4-5	Pr4	ESI+:303
Pr4-6	Pr4-6	ESI+:296,298
Pr4-7	Pr4	ESI+:268,270
Pr4-8	Pr4	ESI+:320
Pr4-9	Pr4-6	ESI+:336,338
Pr4-10	Pr4-6	ESI+:282,284
Pr5	Pr5	ESI+:286
Pr5-1	Pr5	ESI+:294
Pr6	Pr6	ESI+:305
Pr6-1	Pr6-1	ESI+:333
Pr6-2	Pr6	ESI+:301,303
Pr6-3	Pr6	ESI+:341
Pr6-4	Pr6	ESI+:341
Pr7	Pr7	ESI+:263
Pr7-1	Pr7-1	ESI+:291
Pr7-2	Pr7	ESI+:259,261
Pr7-3	Pr7	ESI+:299
Pr7-4	Pr7	APCI/ESI+:299
Pr8	Pr8	ESI+:369

Bảng 45

No.	Ref	Data
Pr8-1	Pr8	ESI+:341
Pr8-2	Pr8	
Pr8-3	Pr8	
Pr8-4	Pr8	
Pr8-5	Pr8	ESI+:377
Pr8-6	Pr8-7	ESI+:356
Pr8-7	Pr8-7	ESI+:370
Pr8-8	Pr8	
Pr8-9	Pr8-7	ESI+:342
Pr8-10	Pr8-7	ESI+:410
Pr9	Pr9	ESI+:278
Pr9-1	Pr9	ESI+:250
Pr9-2	Pr9	ESI+:302
Pr9-3	Pr9	ESI+:318
Pr9-4	Pr9	ESI+:264
Pr10	Pr10	ESI+:396
Pr10-1	Pr10	ESI+:368
Pr10-2	Pr10	ESI+:420
Pr10-3	Pr10	ESI+:436
Pr10-4	Pr10	ESI+:382
Pr11	Pr11	ESI+:292
Pr11-1	Pr11	ESI+:264
Pr11-2	Pr11	ESI+:278
Pr11-3	Pr11	ESI+:332
Pr12	Pr12	ESI+:249
Pr12-1	Pr12	ESI+:285
Pr13	Pr13	ESI+:281,283
Pr14	Pr14	ESI+:303
Pr14-1	Pr14	ESI+:331
Pr15	Pr15	ESI+:387
Pr15-1	Pr15-1	ESI+:372
Pr15-2	Pr15-1	ESI+:388
Pr16	Pr16	ESI+:275

Bảng 46

No.	Ref	Data
Pr16-1	Pr16	ESI+:303
Pr17	Pr17	ESI+:277
Pr17-1	Pr17	ESI+:305
Pr17-2	Pr17	ESI+:305
Pr18	Pr18	ESI+:305
Pr18-1	Pr18	ESI+:316
Pr19	Pr19	ESI+:306
Pr20	Pr20	
Pr21	Ex112	ESI+:461
Pr22	Pr22	ESI+:259,261
Pr23	Pr23	ESI+:201,203
Pr24	Pr24	ESI+:258
Pr24-1	Pr24	ESI+:294
Pr24-2	Pr24	ESI+:254,256
Pr25	Pr25	ESI+:508
Pr25-1	Pr25	APCI/ESI+:460
Pr25-2	Pr25	ESI+:474
Pr26	Pr8+Ex1	ESI+:376,378
Pr26-1	Pr8+Ex1	ESI+: 362
Pr27	Pr15	ESI+:371
Pr28	Pr28	ESI+:404
Pr29	Ex1	APCI/ESI+:344
Pr30	Ex85	ESI+:384
Pr30-1	Ex85	ESI+:388
Pr30-2	Ex85	ESI+:388
Pr31	Pr31	ESI+:372
Pr31-1	Pr31	ESI+:374
Pr31-2	Pr31	ESI+:388
Pr31-3	Pr31	ESI+:394
Pr31-4	Pr31	ESI+:388
Pr32	Pr32	ESI+:416
Pr32-1	Pr32	ESI+:402
Pr32-2	Pr32	ESI+:432

Bảng 47

No.	Ref	Data
Pr32-3	Pr32	ESI+:432
Pr33	Pr33	ESI+:330
Pr33-1	Pr33	ESI+:358
Pr33-2	Pr33	ESI+:358
Pr34	Pr34	ESI+:344
Pr34-1	Pr34	ESI+:360
Pr34-2	Pr34	ESI+:374
Pr34-3	Pr34	ESI+:380
Pr34-4	Pr34	APCI/ESI+:404
Pr34-5	Pr34	ESI+:358
Pr34-6	Pr34	ESI+:374
Pr34-7	Pr34	ESI+:346
Pr35	Ex130	ESI+:326
Pr36	Ex198	ESI+:394
Pr37	Pr37	ESI+:253
Pr37-1	Pr37	ESI+:261
Pr37-2	Pr37	ESI+:225
Pr38	Pr38	ESI+:295
Pr39	Pr39	ESI+:303
Pr40	Pr40	ESI+:316,318
Pr40-1	Pr40	ESI+:288,290
Pr40-2	Pr40	ESI+:356,358
Pr40-3	Pr40	ESI-:300,302
Pr41	Pr41	ESI+:340
Pr42	Pr42	
Pr42-1	Pr42	ESI+:330
Pr43	Pr43	CI+:155
Pr44	Pr44	ESI+:216
Pr45	Pr45	ESI+:222
Pr46	Pr46	ESI+:127
Pr47	Pr47	ESI+:132

Bảng 48

No.	Ref	Data
Pr48	Pr48	ESI+:254
Pr49	Pr49	NMR(CDCl ₃):4,20(1H,dd,J=6,8,6,8Hz),3,64(1H,dd,J=6,8,8,9Hz),3,31(1H,dd,J=6,8,8,9Hz),1,30(3H,s),1,27(3H,s)
Pr50	Pr50	
Pr51	Pr51	ESI+:222
Pr52	Pr52	ESI+:132

Bảng 49

No.	Ref	Data
Ex1	Ex1	ESI+:380
Ex2	Ex2	ESI+:408 NMR(DMSO-d ₆):7,56(1H,d,J=1,1Hz),4,03(2H,s),3,18-3,07(4H,m),3,04-2,97(4H,m),2,93-2,85(1H,m),2,66(3H,s),1,94-1,86(2H,m),1,71-1,59(2H,m),1,53-1,44(2H,m),1,42-1,30(2H,m),0,95(6H,s)
Ex3	Ex1	ESI+:360
Ex4	Ex1	ESI+:404
Ex5	Ex1	ESI+:390
Ex6	Ex1	ESI+:414
Ex7	Ex1	ESI+:418
Ex8	Ex1	ESI+:420
Ex9	Ex1	ESI+:422
Ex10	Ex1	ESI+:420
Ex11	Ex1	ESI+:360
Ex12	Ex1	ESI+:442
Ex13	Ex1	ESI+:375
Ex14	Ex1	ESI+:389
Ex15	Ex1	ESI+:403
Ex16	Ex1	ESI+:389
Ex17	Ex1	ESI+:389
Ex18	Ex1	ESI+:401

Bảng 50

No.	Ref	Data
Ex19	Ex1	ESI+:391
Ex20	Ex1	ESI+:405 NMR(DMSO- d ₆):4,45(1H,d,J=4,0Hz),4,15(1H,s),4,00(2H,s),3,21- 3,15(1H,m),3,13-3,05(1H,m),2,71(3H,s),2,70- 2,64(1H,m),2,55(1H,d,J=10,2Hz),2,30- 2,21(1H,m),2,07(1H,d,J=10,9Hz),2,03-1,94(2H,m),1,83- 1,65(3H,m),1,53- 1,28(5H,m),1,02(3H,s),0,96(3H,s),0,94(3H,s)
Ex21	Ex1	ESI+:433
Ex22	Ex1	ESI+:415
Ex23	Ex1	ESI+:375
Ex24	Ex1	ESI+:403
Ex25	Ex1	ESI+:421
Ex26	Ex1	ESI+:395
Ex27	Ex1	ESI+:429
Ex28	Ex1	ESI+:361
Ex29	Ex1	ESI+:333
Ex30	Ex1	ESI+:443
Ex31	Ex31	ESI+:390 NMR(DMSO- d ₆):7,56(1H,d,J=1,1Hz),4,67(2H,t,J=4,4Hz),3,85(1H,d,J= 14,0Hz),3,78(1H,d,J=14,0Hz),3,25-3,08(2H,m),2,91- 2,75(2H,m),2,74- 2,67(1H,m),2,65(3H,s),2,07(1H,td,J=11,6,2,4Hz),1,95- 1,85(3H,m),1,77-1,58(3H,m),1,51-1,44(2H,m),1,41- 1,31(3H,m),0,95(3H,s),0,94(3H,s)
Ex31-1	Ex31	ESI+:390
Ex32	Ex31	ESI+:391 NMR(CDCl ₃):4,19(1H,d,J=14,0Hz),4,15(1H,d,J=14,0Hz) ,3,68-3,60(1H,m),3,56-3,48(1H,m),3,15- 3,08(1H,m),3,04- 2,92(2H,m),2,83(3H,s),2,62(1H,brs),2,47- 2,36(1H,m),2,36-2,28(1H,m),2,07- 1,97(3H,m),1,89(1H,brs),1,88-1,75(2H,m),1,74- 1,62(1H,m),1,6-1,5(2H,m),1,43-1,32(2H,m),0,99(6H,s)
Ex32-1	Ex31	ESI+:391
Ex33	Ex33	ESI+:360
Ex34	Ex33	ESI+:360

Bảng 51

No.	Ref	Data
Ex35	Ex33	ESI+:346
Ex36	Ex33	ESI+:346
Ex37	Ex33	ESI+:358
Ex38	Ex33	ESI+:358
Ex39	Ex33	ESI+:388
Ex40	Ex33	ESI+:388
Ex41	Ex33	ESI+:372
Ex42	Ex33	ESI+:344
Ex43	Ex33	ESI+:384
Ex44	Ex33	ESI+:386
Ex45	Ex33	ESI+:386
Ex46	Ex33	ESI+:418
Ex47	Ex33	ESI+:388 NMR(DMSO- d ₆):10,1(1H,brs),7,55(1H,d,J=1,1Hz),4,83(2H,brs),4,08- 3,58(2H,m),3,46-3,20(3H,m),2,93- 2,82(1H,m),2,76(3H,s),1,96-1,82(4H,m),1,73- 1,61(4H,m),1,53-1,45(2H,m),1,43-1,33(2H,m),1,30- 1,16(3H,m),0,96(3H,s),0,95(3H,s)
Ex48	Ex33	ESI+:402
Ex49	Ex33	ESI+:360
Ex50	Ex33	ESI+:418
Ex51	Ex33	ESI+:392
Ex52	Ex52	ESI+:374 NMR(DMSO-d ₆):10,41(1H,brs),7,57(1H,s),5,25- 4,95(1H,brs),4,80(2H,brs),4,04-3,04(5H,m),2,94- 2,80(1H,m),2,76(3H,s),2,08-1,87(4H,m),1,82- 1,60(4H,m),1,54-1,44(2H,m),1,44- 1,31(2H,m),0,96(3H,s),0,95(3H,s)
Ex53	Ex52	ESI+:330
Ex54	Ex52	ESI+:390
Ex55	Ex198	ESI+:394
Ex56	Ex198	ESI+:356
Ex57	Ex52	ESI+:346
Ex58	Ex52	ESI+:366
Ex59	Ex52	ESI+:330
Ex60	Ex52	ESI+:330
Ex61	Ex52	ESI+:408
Ex62	Ex52	ESI+:360

Bảng 52

No.	Ref	Data
Ex63	Ex52	ESI+:402
Ex64	Ex52	ESI+:332 NMR(DMSO- d ₆):11,19(1H,brs),7,54(1H,d,J=1,1Hz),4,85(2H,brs),3, 91(4H,brs),3,64-3,25(4H,brs),3,01- 2,89(1H,m),2,75(3H,s),2,12-2,03(2H,m),1,86- 1,76(2H,m),1,76-1,67(1H,m),1,55-1,35(4H,m),1,32- 1,20(1H,m)
Ex65	Ex52	ESI+:359
Ex66	Ex52	ESI+:364
Ex67	Ex52	ESI+:365
Ex68	Ex52	ESI+:378
Ex69	Ex52	ESI+:379
Ex70	Ex52	ESI+:368
Ex71	Ex52	ESI+:368
Ex72	Ex52	ESI+:374
Ex73	Ex52	ESI+:374
Ex74	Ex52	ESI+:376
Ex75	Ex52	ESI+:356
Ex76	Ex52	ESI+:392
Ex77	Ex52	ESI+:384
Ex78	Ex52	ESI+:360
Ex79	Ex52	ESI+:388
Ex80	Ex52	ESI+:422
Ex81	Ex52	ESI+:346
Ex82	Ex52	ESI+:396
Ex83	Ex52	ESI+:396
Ex84	Ex52	ESI+:405
Ex85	Ex85	ESI+:376
Ex86	Pr8+Ex85	ESI+:371
Ex87	Ex85	ESI+:409
Ex88	Ex85	ESI+:419
Ex89	Ex85	ESI+:391
Ex90	Ex85	ESI+:391
Ex91	Ex85	ESI+:405
Ex92	Ex85	ESI+:445
Ex93	Ex85	ESI+:377

Bảng 53

No.	Ref	Data
Ex94	Ex85	ESI+:431
Ex95	Ex85	ESI+:395
Ex96	Ex96	ESI+:388
Ex97	Pr8+Ex96	ESI+:396
Ex98	Ex96	ESI+:366
Ex99	Pr8+Ex96	ESI+:396
Ex100	Ex96	ESI+:422
Ex101	Ex96	ESI+:390
Ex102	Ex96	ESI+:390
Ex103	Ex96	ESI+:372
Ex104	Ex96	ESI+:404
Ex105	Ex105	ESI+:385
Ex106	Ex106	ESI+:346
Ex107	Ex107	ESI+:385
Ex108	Ex108	ESI+:406
Ex109	Ex109	ESI+:376
Ex110	Ex109	ESI+:376
Ex111	Ex109	ESI+:360
Ex112	Ex112	APCI/ESI+:344
Ex113	Ex112	ESI+:346
Ex114	Ex112	APCI/ESI+:330
Ex115	Ex112	ESI+:370
Ex116	Ex116	ESI+:348
Ex117	Ex116	ESI+:346
Ex118	Ex116	ESI+:374
Ex119	Ex116	ESI+:374
Ex120	Ex116	ESI+:388
Ex121	Ex116	ESI+:372
Ex122	Ex116	ESI+:373
Ex123	Ex116	ESI+:389
Ex124	Ex116	ESI+:415
Ex125	Ex116	ESI+:376
Ex126	Ex126	ESI+:372
Ex127	Ex126	ESI+:404
Ex128	Ex126	ESI+:391

Bảng 54

No.	Ref	Data
Ex129	Pr33	ESI+:358
Ex130	Ex130	ESI+:344
Ex131	Ex130	ESI+:376
Ex132	Ex130	ESI+:360
Ex133	Ex130	ESI+:360
Ex134	Ex134	ESI+:346
Ex135	Ex134	ESI+:346
Ex136	Ex134	ESI+:360
Ex137	Ex134	ESI+:360
Ex138	Ex134	ESI+:332
Ex139	Ex134	ESI+:332
Ex140	Pr8+Pr34	ESI+:362
Ex141	Pr8+Pr34	ESI+:362
Ex142	Pr34	ESI+:402
Ex143	Pr34	ESI+:392
Ex144	Pr34	ESI+:392
Ex145	Pr34	ESI+:393
Ex146	Ex198	ESI+:402
Ex147	Ex198	ESI+:400
Ex148	Ex198	ESI+:348
Ex149	Ex198	ESI+:355
Ex150	Ex150	ESI+:374
Ex151	Ex150	ESI+:401
Ex152	Ex152	ESI+:360
Ex153	Ex153	ESI+:429
Ex154	Ex153	ESI+:413
Ex155	Ex155	ESI+:445
Ex156	Ex155	ESI+:429
Ex157	Ex155	ESI+:438
Ex158	Ex155	ESI+:446
Ex159	Ex155	ESI+:430
Ex160	Ex155	ESI+:455
Ex161	Ex161	ESI+:361
Ex162	Ex161	ESI+:361
Ex163	Ex163	ESI+:371
Ex164	Pr13+Ex52	ESI+:384

Bảng 55

No.	Ref	Data
Ex165	Pr13+Ex52	ESI+:402
Ex166	Pr13+Ex52	ESI+:368
Ex167	Pr13+Ex52	ESI+:402
Ex168	Ex1	ESI+:388
Ex169	Ex1	ESI+:414
Ex170	Ex1	ESI+:332
Ex171	Ex33	ESI+:358
Ex172	Ex33	ESI+:372
Ex173	Ex33	ESI+:394
Ex174	Ex33	ESI+:388
Ex175	Ex33	ESI+:374
Ex176	Ex33	ESI+:416
Ex177	Ex33	ESI+:402
Ex178	Ex33	ESI+:432
Ex179	Ex33	ESI+:360
Ex180	Ex33	ESI+:388
Ex181	Ex33	ESI+:432
Ex182	Ex33	ESI+:344
Ex183	Ex52	ESI+:318
Ex184	Ex130	ESI+:378
Ex185	Ex52	ESI+:346
Ex186	Pr8+Ex85	ESI+:334
Ex187	Ex187	APCI/ESI+:386
Ex188	Ex188	ESI+:416
Ex189	Ex190	ESI+:348
Ex190	Ex190	ESI+:398
Ex191	Ex191	ESI+:436
Ex192	Ex191	ESI+:408
Ex193	Ex191	ESI+:450
Ex194	Ex191	ESI+:466
Ex195	Ex191	ESI+:360
Ex196	Ex196	ESI+:418
Ex197	Ex130	ESI+:290
Ex198	Ex198	ESI+:422
Ex199	Ex198	ESI+:422
Ex200	Ex198	ESI+:422

Bảng 56

No.	Ref	Data
Ex201	Pr7-1	ESI+:291
Ex202	Ex187	ESI+:332
Ex203	Ex187	ESI+:398
Ex204	Ex187	ESI+:362
Ex205	Ex205	ESI+:436
Ex206	Ex206	ESI+:402
Ex207	Ex206	ESI+:414
Ex208	Ex206	ESI+:374
Ex209	Ex206	ESI+:372
Ex210	Ex206	ESI+:387 NMR(DMSO-d ₆):7,11(1H,d,1,1Hz),3,74- 3,67(2H,m),3,29-3,24(2H,m),2,94- 2,84(1H,m),2,70(3H,s),2,46-2,40(2H,m),2,27- 2,22(2H,m),2,20(3H,s),1,92-1,84(2H,m),1,71- 1,58(2H,m),1,51-1,43(2H,m),1,40-1,29(2H,m),0,94(6H,s)
Ex211	Ex206	ESI+:388
Ex212	Ex206	ESI+:404
Ex213	Ex206	ESI+:401
Ex214	Ex206	ESI+:415
Ex215	Ex206	ESI+:413
Ex216	Ex206	ESI+:428
Ex217	Ex206	ESI+:413
Ex218	Ex206	ESI+:388
Ex219	Ex206	ESI+:388
Ex220	Ex206	ESI+:374
Ex221	Ex206	ESI+:374
Ex222	Ex206	ESI+:360
Ex223	Ex206	ESI+:389
Ex224	Ex206	ESI+:403
Ex225	Ex206	ESI+:417
Ex226	Ex206	ESI+:401
Ex227	Ex206	ESI+:403
Ex228	Ex206	ESI+:414
Ex229	Ex229	ESI+:436
Ex230	Ex229	ESI+:388
Ex231	Ex229	ESI+:402

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

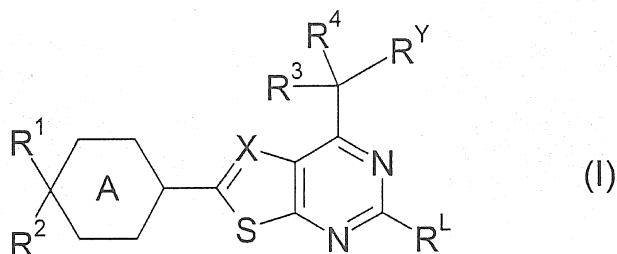
Hợp chất theo sáng chế là PAM của thụ thể $GABA_B$, và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện được chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Hơn nữa, dựa vào kiến thức thu được nhờ sáng chế, PAM của thụ thể $GABA_B$ thụ thể có thể được sử dụng làm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, chứng suy giảm nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh co cứng cơ, chứng rối loạn lo âu, chứng nghiện được chất, triệu chứng đau, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth), hoặc tương tự.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng:

[Công chức cấu tạo 20]



(trong công thức,

X là CH,

R¹ là C₁₋₆ alkyl,

R² là C₁₋₆ alkyl,

trong đó R¹ và R² có thể tạo thành xycloalkan cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào,

R³ là -H,

R⁴ là -H,

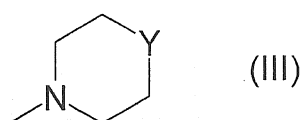
vòng A là vòng xyclohexan,

R^Y là -NR^AR^B,

R^A và R^B tạo thành xyclic amin mà có thể được thế, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào,

trong đó xyclic amin là nhóm được biểu diễn bởi công thức (III) sau đây:

Công chức cấu tạo 21



Y là NH, O, S, S (=O)₂, hoặc CH₂, và

R^L là C_{1-6} alkyl).

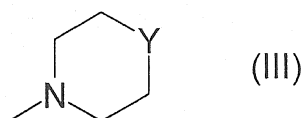
2. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó:

R^Y là $-NR^A R^B$,

R^A và R^B tạo thành xyclic amin mà có thể được thế bởi R^0 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào,

trong đó xyclic amin là nhóm được biểu diễn bởi công thức (III) sau đây:

[Công thức cấu tạo 22]



và

R^0 là nhóm được chọn từ nhóm Z sau đây:

Nhóm Z:

- (1) $=O$,
- (2) $-OH$,
- (3) $-O- C_{1-6}$ alkyl,
- (4) halogen,
- (5) $-CN$,
- (6) C_{1-6} alkyl,
- (7) halo- C_{1-6} alkyl,
- (8) C_{1-6} alkylen- $-OH$,
- (9) C_{1-6} alkylen- $-O- C_{1-6}$ alkyl,
- (10) $-C(=O)- C_{1-6}$ alkyl,
- (11) $-C(=O)- C_{1-6}$ alkylen- $-OH$,
- (12) $-C(=O)- C_{1-6}$ alkylen- $-CN$, và
- (13) xycloalkyl.

3. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 2, trong đó nhóm được chọn từ Nhóm Z là nhóm được chọn từ:

Nhóm Z1:

- (1) $-OH$,

(2) C₁₋₆ alkyl, và

(3) -C(=O)- C₁₋₆ alkylen-OH.

4. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 3, trong đó Y là O, S, hoặc S (=O)₂.

5. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 4, trong đó R^L là CH₃.

6. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm hợp chất sau đây:

6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin,

trans-1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}piperidin-3,4-diol,

1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}piperidin-4-ol,

6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methyl-4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin,

6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(3,3-dimethylmorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin, và

1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}-2,2-dimethylpiperidin-4-ol.

7. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, mà là hợp chất 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin.

8. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, mà là hợp chất trans-1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}piperidin-3,4-diol.

9. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, mà là hợp chất 1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}piperidin-4-ol.

10. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, mà là hợp chất 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methyl-4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin.

11. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, mà là hợp chất 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(3,3-dimethylmorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin.

12. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, mà là hợp chất 1-{[6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}-2,2-dimethylpiperidin-4-ol.

13. Dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1 và tá dược được dụng.