(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) **1-0030621**

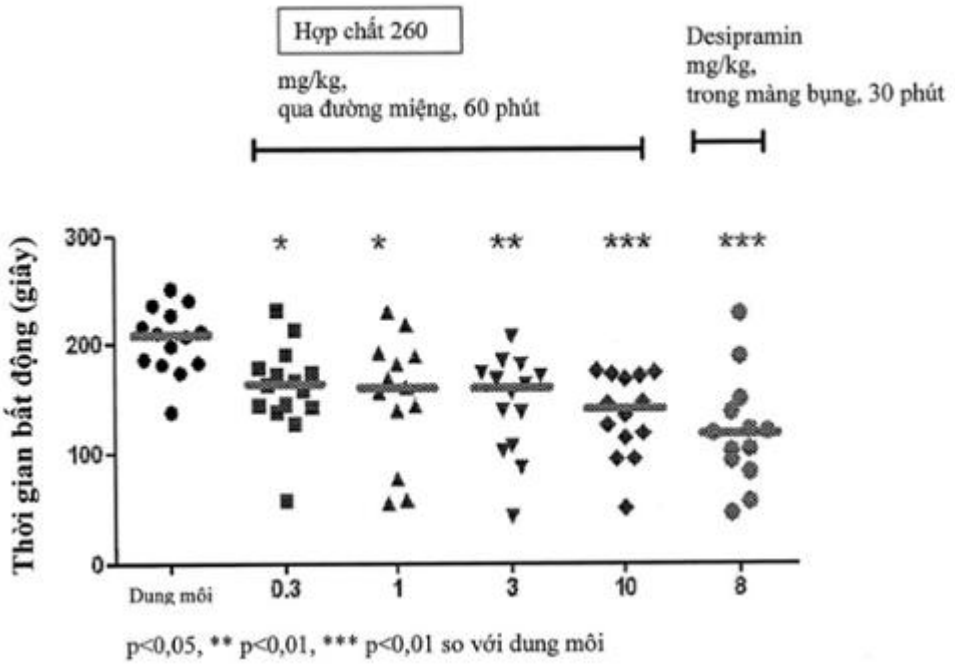
(51)[7] **C07D 487/04**; C07D 487/12; A61K 31/519; A61P 25/00

(13) **B**

(21) 1-2015-03627
(22) 14/03/2014
(86) PCT/US2014/027920 14/03/2014
(87) WO/2014/143799 18/09/2014
(30) 61/789,724 15/03/2013 US
(45) 25/01/2022 406
(43) 25/01/2016 334A
(73) HYDRA BIOSCIENCES, LLC (US)
405 Concord Avenue, p.o. Box 147, Belmont, MA 02478, U.S.A
(72) CHENARD, Bertrand (US); GALLASCHUN, Randall (US).
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT XANTIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế kênh ion TRPC5 dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến TRPC5 và dược phẩm chứa hợp chất này.



**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm có tác dụng ức chế kênh ion TRPC5 dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến TRPC5.

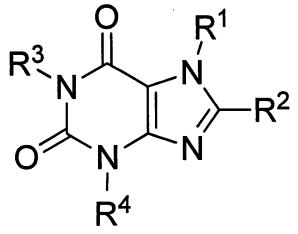
**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Có nhiều protein kênh ion khác nhau làm trung gian cho dòng ion qua màng tế bào. Sự biểu hiện và chức năng đúng của các protein kênh ion là cần thiết để duy trì chức năng tế bào, sự truyền thông tin trong tế bào, và chức năng tương tự. Nhiều bệnh là do sự điều hòa sai điện thế màng hoặc điều khiển sai dòng ion canxi gây ra. Dựa vào tầm quan trọng trung tâm của kênh ion trong việc điều biến điện thế màng và dòng ion trong tế bào, việc xác định các chất có thể hoạt hóa hoặc ức chế kênh ion cụ thể là rất được quan tâm để làm công cụ nghiên cứu và chất có thể điều trị bệnh. Ví dụ về các kênh ion được quan tâm là kênh điện thế thụ thể tạm thời (transient receptor potential: TRP). Theo WO 2011/114184, các hợp chất có hoạt tính của kênh điện thế thụ thể tạm thời ankyrin 1 (transient receptor potential ankyrin 1: TRPA1) được mô tả. Theo tài liệu Yoshida et al. (European Journal of Pharmacology 510(3), 2005, trang 217-222) và Kim et al. (Biochemical and Biophysical Research Communications 365(2), 2007, trang 239-245), chức năng của kênh TRPC1 và TRPC5 được nghiên cứu.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất và dược phẩm có tác dụng ức chế kênh ion TRPC5 dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến TRPC5.

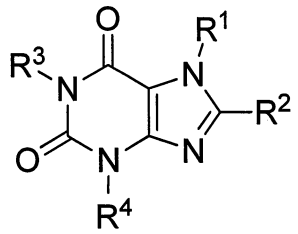
Theo một khía cạnh sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn trung gian bởi TRPC5 ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm trong công thức này được nêu ở đây.

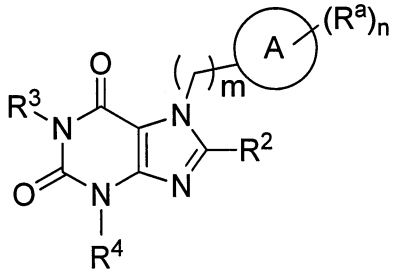
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I(a):



I(a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm trong công thức này được nêu ở đây.

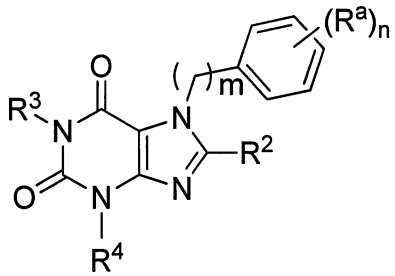
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm trong công thức này được nêu ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức III:



III

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm trong công thức này được nêu ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I(a), II hoặc III, và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn trung gian bởi TRPC5 ở đối tượng, ví dụ người, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức I(a), II hoặc công thức III, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp, hợp chất và dược phẩm để điều trị các tình trạng như rối loạn tâm thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh thận, và rối loạn động kinh bằng cách điều biến hoạt tính của kênh cation điện thế thụ thể tạm thời C5 (TRPC5), kênh này có thể tồn tại ở dạng đa tiểu phần giống nhau cũng như dạng đa tiểu phần khác nhau cùng với kênh ion khác như TRPC1 hoặc TRPC3 (tức là TRPC5-TRPC1 và TRPC1-TRPC3-TRPC5). Hợp chất được mô tả ở đây điều biến chức năng của TRPC5 bằng cách ức chế dòng ion trung gian bởi TRPC5 hoặc bằng cách ức chế dòng đi vào, dòng đi ra, hoặc cả hai dòng trung gian bởi TRPC5. Ức chế dòng cụ thể là khả năng ức chế hoặc làm giảm dòng này (ví dụ, dòng đi vào và/hoặc dòng đi ra) trong thử nghiệm in vitro hoặc in vivo. Hoạt hóa dòng cụ thể là khả năng hoạt hóa hoặc làm tăng dòng này (ví dụ, dòng đi vào và/hoặc dòng đi ra) trong thử nghiệm in vitro hoặc in vivo.

Theo một khía cạnh, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị tình trạng mà hoạt tính TRPC5 giảm đi có thể làm giảm mức độ nặng của tình trạng này bằng cách sử dụng chất đối kháng TRPC5 như hợp chất được mô tả ở đây có tác dụng ức chế dòng ion trung gian bởi TRPC5 và/hoặc dòng ion trung gian bởi TRPC5. Hợp chất được mô tả ở đây là chất đối kháng TRPC5 có tác dụng ức chế TRPC5 với $IC_{50}$ nhỏ hơn hoặc bằng 10 nanomol. Theo một số phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây là chất đối kháng TRPC5 có tác dụng ức chế một hoặc cả hai dòng ion đi vào và đi ra trung gian bởi TRPC5 với $IC_{50}$ nhỏ hơn hoặc bằng 10 nanomol. Theo một số phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây có tác dụng ức chế ít nhất 95% dòng điện trung gian bởi TRPC5 hoặc dòng ion trung gian bởi TRPC5 khi được sử dụng với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 1 micromol.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất được mô tả ở đây là chất đối kháng TRPC5 có thể được sử dụng để ức chế chức năng của TRPC5, ví dụ dòng điện trung gian bởi

TRPC5 và/hoặc dòng ion trung gian bởi TRPC5. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để ức chế dòng ion trung gian bởi TRPC5 in vitro, ví dụ ở các tế bào trong dịch nuôi cấy. Theo các phương án khác, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để ức chế dòng điện trung gian bởi TRPC5 in vivo. Theo một số phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây có tác dụng ức chế cả dòng điện đi vào và dòng điện đi ra trung gian bởi TRPC5.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm thích hợp để sử dụng cho người, hoặc để sử dụng trong thú y, chứa lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả ở đây (hoặc muối của nó, hoặc solvat, hydrat, sản phẩm chuyển hóa do oxy hóa hoặc tiền dược chất của hợp chất này hoặc muối của nó), và một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Sáng chế còn dự định việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây để sản xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều trị hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bất kỳ nêu trong bản mô tả. Hợp chất được mô tả ở đây là có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng cụ thể có thể được bào chế để sử dụng bằng đường thích hợp đối với bệnh hoặc tình trạng cụ thể này.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với chất điều trị khác. Ví dụ, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất kháng viêm, chất trị bệnh trứng cá, chất chống nhăn da, chất chống tạo sẹo, chất trị bệnh vảy nến, chất chống tăng sinh, chất kháng nấm, chất kháng virut, chất sát trùng, chất trị bệnh đau nửa đầu, chất làm tróc lớp sừng da, hoặc chất ức chế mọc lông.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng qua đường khu trú, qua đường miệng, qua chân bì, đường trực tràng, âm đạo, ngoài đường tiêu hóa, trong mũi, trong phổi, trong mắt, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong vỏ, trong bao, trong hốc mắt, trong tim, trong chân bì, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới bao, dưới màng nhện, trong cột sống, trong xương ức, dưới lưỡi, hoặc bằng cách xông.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng khu trú.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng qua đường miệng.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa.

**Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 là đồ thị thể hiện thời gian bất động của chuột NMRI sau khi sử dụng 0,5% metylxenluloza (MC) (4000 CPS) qua đường miệng, hoặc hợp chất 260 với liều dùng qua đường miệng bằng 0,3, 1, 3 và 10 mg/kg một giờ trước khi thử nghiệm, hoặc tiêm desipramin qua đường trong màng bụng với liều 30 mg/kg, 30 phút trước khi thử nghiệm.

Fig.2A và Fig.2B là đồ thị thể hiện hoạt tính trong mô hình thử nghiệm Vogel Conflict đối với Wistar-Kyoto sau khi sử dụng 0,5% metylxenluloza (4000 CPS), hoặc hợp chất 260 với liều 0,3, 1, 3 và 10 mg/kg qua đường miệng 1 giờ trước khi thử nghiệm, hoặc midazolam 1 mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng 30 phút trước khi thử nghiệm.

Fig.3A-Fig.3D là đồ thị thể hiện tác dụng giải lo âu ở chuột Wistar-Kyoto được sử dụng trong thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao khi sử dụng Midazolam với liều 1mg/kg và 0,5% metylxenluloza làm mẫu đối chứng dương và âm tương ứng cũng như hợp chất 260 với liều 0,3, 1, 3 và 10 mg/kg. Fig.3A và Fig.3B là đồ thị thể hiện tỷ lệ % số lần chuột đi vào các nhánh mở của mô hình. Fig.3C là đồ thị thể hiện số lần chuột đi vào nhánh đóng của mô hình. Fig.3D là đồ thị thể hiện khoảng cách chuột đã di chuyển (tính theo xentimet).

Fig.4A và Fig.4B là các đồ thị tuyến tính thể hiện tác dụng kích thích đối với chuột NMRI sau khi sử dụng phenxyclidin (PCP) với liều 5mg/kg qua đường dưới da hoặc sử dụng 0,5% metylxenluloza (MC) (chất dẫn thuốc) qua đường dưới da (Fig.4A), hoặc sử dụng hợp chất 260 với liều 0,3, 1, 3 và 10 mg/kg ở chuột NMRI (Fig.4B).

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Kênh cation như TRPC5 có tác dụng điều biến dòng ion canxi và natri qua màng tế bào. Dòng natri và canxi đi vào dẫn tới sự khử cực của tế bào. Điều này làm tăng khả năng kênh ion có cổng điện thế sẽ đạt tới ngưỡng cần thiết để hoạt hóa. Do đó, sự hoạt hóa kênh cation không chọn lọc có thể làm tăng khả năng kích thích điện và tăng tần suất các sự kiện phụ thuộc điện áp. Các sự kiện phụ thuộc điện áp bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, điện thế hoạt động của tế bào thần kinh, điện thế hoạt động của tim, co cơ trơn, co cơ tim và co cơ xương.

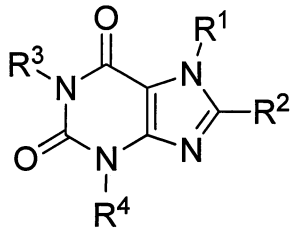
Dòng canxi đi vào gây bởi sự hoạt hóa không chọn lọc kênh cation như TRPC5 cũng làm thay đổi nồng độ canxi tự do trong tế bào. Canxi là phân tử truyền tin thứ cấp thường thấy trong tế bào và sự thay đổi mức canxi trong tế bào có ảnh hưởng rõ rệt đến sự truyền tín hiệu và biểu hiện gen. Do đó, sự hoạt hóa kênh cation không chọn lọc như TRPC5 có thể dẫn tới làm thay đổi quá trình biểu hiện gen và phenotyp tế bào. Các sự kiện biểu hiện gen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sản sinh mARN mã hóa thụ thể bề mặt tế bào, kênh ion, và kinaza. Các thay đổi trong quá trình biểu hiện gen này có thể dẫn tới sự tăng khả năng kích thích trong tế bào đó.

Kênh ion điện thế thụ thể tạm thời TRPC5 đồng nhất là kênh thấm $Ca^{2+}$ có cổng truyền tín hiệu được biểu hiện chủ yếu trong các tế bào thần kinh. TRPC5 tạo thành cấu trúc đa tiểu phần giống nhau như tetrame (tức là cấu trúc đa tiểu phần giống nhau TRPC5) và cấu trúc đa tiểu phần khác nhau như tetrame (tức là cấu trúc đa tiểu phần khác nhau TRPC5-TRPC1). Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, nếu thuật ngữ TRPC5 được sử dụng ở đây, ví dụ, khi xác định chất điều biến TRPC5 như chất đối kháng TRPC5, thuật ngữ TRPC5 thường được sử dụng để chỉ cấu trúc đa tiểu phần giống nhau TRPC5 hoặc cấu trúc đa tiểu phần khác nhau (ví dụ, cấu trúc đa tiểu phần khác nhau TRPC5-TPRC1 hoặc TRPC5-TRPC4) hoặc cả hai cấu trúc này. Ví dụ về TRPC5 trong tài liệu chuyên ngành bao gồm các tài liệu sau: Nature, 3.1.2008; 451 (7174):69-72; Mol Pharmacol., tháng 1.2008; 73 (1):42-9; J Biol Chem. 2007 Nov. 16; 282 (46): 33868-78; Biochem Biophys Res Commun., 11.1.2008; 365 (2):239-45; J Biol Chem, 3.11.2006; 281 (44):33487-96; Eur J Pharmacol., 14.3.2005; 510 (3):217-22; J Biol Chem., 24.2.2006; 281 (8):4977-82; Biochem Soc Trans., tháng 2.2007; 35 (Pt 1):101-4; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179):109-23; J Biol Chem., 25.3.2005; 280 (12):10997-1006; J Physiol., 15.1.2006; 570 (Pt 2):219-35; và Nat Neurosci. (2003) 6: 837-45.

Điều biến chức năng của protein TRPC5 là cách để điều biến sự nội cân bằng canxi, sự nội cân bằng natri, sự phân cực màng, và/hoặc mức canxi trong tế bào và các hợp chất có thể điều biến chức năng của TRPC5 là hữu ích theo nhiều khía cạnh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, duy trì sự nội cân bằng canxi, điều biến mức canxi

trong tế bào, điều biến sự phân cực tế bào và điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến sự nội cân bằng hoặc rối loạn nội cân bằng canxi và/hoặc natri.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn trung gian bởi TRPC5 ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$ alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm $R^5$;

$R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_3$-$C_7$ xycloalkyloxy, $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -S(O)-, -$S(O)_2$-, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, nitro, xyano, trong đó mỗi nhóm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_3$-$C_7$ xycloalkyloxy, $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -S(O)-, -$S(O)_2$-, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^6$;

$R^3$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl, hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm $R^7$;

$R^4$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$ alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm $R^8$;

mỗi nhóm $R^5$, $R^6$, $R^7$, và $R^8$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ alkylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, xyano, nitro, amido, $C_1$-$C_6$ alkylamido, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamido, -S-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ alkylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, amido, $C_1$-$C_6$ alkylamido, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamido, -S-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$; và

mỗi nhóm $R^9$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, heteroxycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroaryl, $C_4$-$C_{10}$ xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_7$-$C_{16}$ arylalkyl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, $C_2$-$C_8$ alkoxyalkoxyl, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, $C_1$-$C_6$ akyl-amino-$C_1$-$C_6$ akyl, $C_1$-$C_6$ akyl-amino-$C_2$-$C_{12}$ dialkyl, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -$S(O)_2$-$C_1$-$C_6$ alkyl, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, -C(O)-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -NHC(O)-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -C(O)NH-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -C(O)OH, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, -C(O)-$C_1$-$C_6$ alkyl axyl, nitro, hoặc xyano;

để nhờ đó điều trị cho đối tượng này.

Theo một số phương án, rối loạn trung gian bởi TRPC5 được chọn từ nhóm bao gồm: rối loạn tâm thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh thận, và rối loạn động kinh.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^5$ độc lập là $C_6$-$C_{10}$ aryl hoặc heteroaryl.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^5$ độc lập là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^5$ độc lập là pyridyl, ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl, hoặc 4-pyridyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy hoặc heteroaryloxy.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_6$-$C_{10}$ aryloxy.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkoxy.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^6$ độc lập là $C_6$-$C_{10}$ aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^6$ độc lập là phenyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ akylamino.

Theo một số phương án, $R^2$ là –S(O)- hoặc -$S(O)_2$-.

Theo một số phương án, $R^3$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl, hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy.

Theo một số phương án, $R^3$ là $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl, ví dụ, hydroxypropyl.

Theo một số phương án, $R^3$ là hydroxypropyl.

Theo một số phương án, $R^4$ là $C_1$-$C_6$ alkyl.

Theo một số phương án, $R^5$ độc lập là $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroaryl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl.

Theo một số phương án, $R^5$ là phenyl, pyridyl, thiazolyl, pyrimidinyl, hoặc oxazolyl.

Theo một số phương án, $R^5$ là phenyl.

Theo một số phương án, $R^5$ là pyridyl.

Theo một số phương án, $R^5$ là thiazolyl.

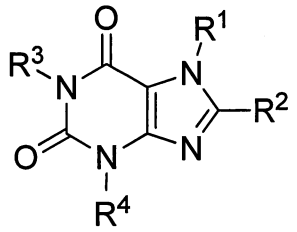
Theo một số phương án, $R^9$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hoặc heteroxycloalkyl.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_6$-$C_{10}$ aryl hoặc $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, và $R^6$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ hoặc haloalkoxy.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_6$-$C_{10}$ aryloxy và $R^6$ độc lập là $C_1$-$C_6$ haloalkyl hoặc $C_1$-$C_6$ hoặc haloalkoxy.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_6$-$C_{10}$ aryloxy và $R^6$ là $–CF_3$ hoặc $–OCF_3$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I(a):



công thức I(a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$ alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm $R^5$;

$R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_3$-$C_7$ xycloalkyloxy, $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -S(O)-, -$S(O)_2$-, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, nitro, xyano, trong đó mỗi nhóm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_3$-$C_7$ xycloalkyloxy, $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -S(O)-, -$S(O)_2$-, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^6$;

$R^3$ là $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl hoặc $C_1$-$C_6$ heteroalkyl;

$R^4$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$ alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm $R^8$;

mỗi nhóm $R^5$, $R^6$, và $R^8$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ alkylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, xyano, nitro, amido, $C_1$-$C_6$ alkylamido, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamido, -S-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ alkylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, amido, $C_1$-$C_6$ alkylamido, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamido, -S-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(O)O-

$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$; và

mỗi nhóm $R^9$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, heteroxycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroaryl, $C_4$-$C_{10}$ xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_7$-$C_{16}$ arylalkyl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, $C_2$-$C_8$ alkoxyalkoxyl, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, $C_1$-$C_6$ akyl-amino-$C_1$-$C_6$ akyl, $C_1$-$C_6$ akyl-amino-$C_2$-$C_{12}$ dialkyl, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -S(O)$_2$-$C_1$-$C_6$ alkyl, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, -C(O)-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -NHC(O)-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -C(O)NH-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -C(O)OH, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, -C(O)-$C_1$-$C_6$ alkyl axyl, nitro, hoặc xyano.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^5$ là phenyl, pyridyl, thiazolyl, pyrimidinyl, hoặc oxazolyl, ví dụ, phenyl, pyridiyl, hoặc thiazolyl.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^5$ độc lập là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^5$ độc lập là pyridyl, ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl, hoặc 4-pyridyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

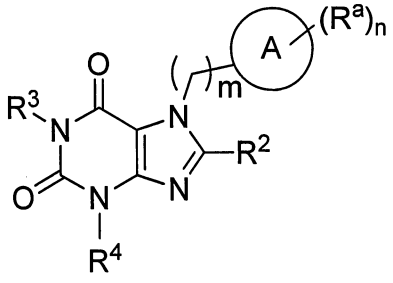
Theo một số phương án, $R^2$ là $C_6$-$C_{10}$ aryl hoặc $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, và $R^6$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ hoặc haloalkoxy.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^6$ độc lập là $C_6$-$C_{10}$ aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^6$ độc lập là phenyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^3$ là $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl, ví dụ, hydroxypropyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là phenyl, pyridyl, thiazolyl, pyrimidinyl, hoặc oxazolyl;

$R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_3$-$C_7$ xycloalkyloxy, $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -S(O)-, -$S(O)_2$-, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, nitro, xyano, trong đó mỗi nhóm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_3$-$C_7$ xycloalkyloxy, $C_6$-$C_{10}$ aryl, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -S(O)-, -$S(O)_2$-, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^6$;

$R^3$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl, $C_2$-$C_6$ alkynyl, $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl, hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm $R^7$;

$R^4$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_2$-$C_6$ alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$ alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm $R^8$;

mỗi nhóm $R^6$, $R^7$, và $R^8$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ alkylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, xyano, nitro, amido, $C_1$-$C_6$ alkylamido, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamido, -S-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, amino, $C_1$-$C_6$ alkylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, amido, $C_1$-$C_6$ alkylamido, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamido, -S-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_7$ xycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$;

mỗi nhóm $R^9$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ heteroalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, heteroxycloalkyl, $C_6$-$C_{10}$ aryl, heteroaryl, $C_4$-$C_{10}$ xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_6$ alkyl, $C_7$-$C_{16}$ arylalkyl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo, hydroxyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_6$-$C_{10}$ aryloxy, $C_7$-$C_{16}$ arylalkoxy, $C_2$-$C_8$ alkoxyalkoxyl, amino, $C_1$-$C_6$

akylamino, $C_2$-$C_{12}$ dialkylamino, $C_1$-$C_6$ akyl-amino-$C_1$-$C_6$ akyl, $C_1$-$C_6$ akyl-amino-$C_2$-$C_{12}$ dialkyl, -S-, -S-$C_1$-$C_6$ alkyl, -$S(O)_2$-$C_1$-$C_6$ alkyl, sulfonamidyl, amido, ure, sulfonylure, axyl, -C(O)-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -NHC(O)-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -C(O)NH-$C_6$-$C_{10}$ aryl, -C(O)OH, -C(O)O-$C_1$-$C_6$ alkyl, -C(O)-$C_1$-$C_6$ alkyl axyl, nitro, hoặc xyano;

mỗi nhóm $R^a$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, halo;

n bằng 1 hoặc 2; và

m bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl hoặc thiazolyl.

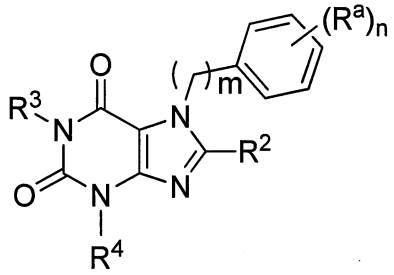
Theo một số phương án, vòng A là pyridyl, ví dụ 2-pyridyl, 3-pyridyl, hoặc 4-pyridyl.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^6$ độc lập là $C_6$-$C_{10}$ aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkyl và $R^6$ độc lập là phenyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^9$.

Theo một số phương án, $R^3$ là hydroxypropyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức III:




III

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkoxy hoặc $C_6$-$C_{10}$ aryloxy được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^6$;

$R^3$ là $C_1$-$C_6$ heteroalkyl hoặc $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl;

$R^4$ là $C_1$-$C_6$ alkyl;

$R^6$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy;

mỗi nhóm $R^a$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, halo;

n bằng 1 hoặc 2; và

m bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, $R^3$ là hydroxypropyl.

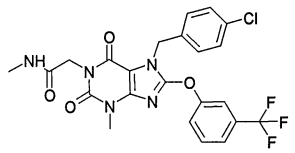
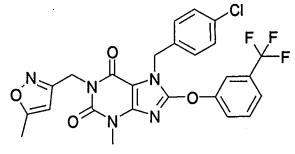
Theo một số phương án, $R^a$ độc lập là clo, flo, hoặc metyl.

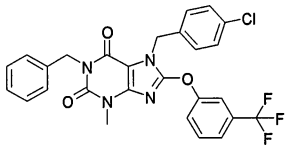
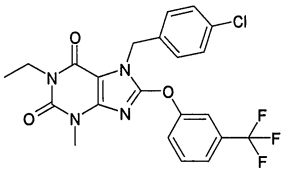
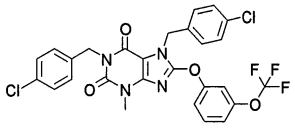
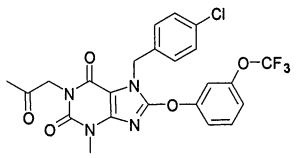
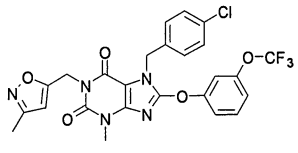
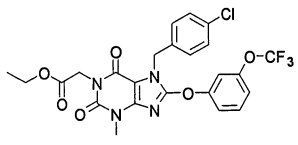
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn trung gian bởi TRPC5 ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 23 đến 33, để nhờ đó điều trị cho đối tượng này.

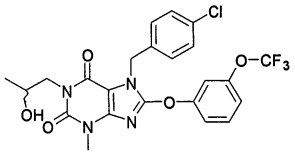
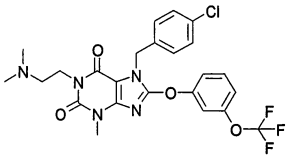
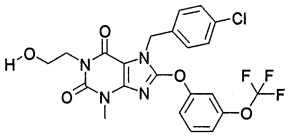
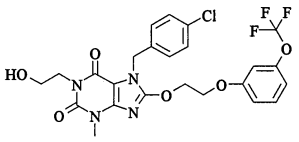
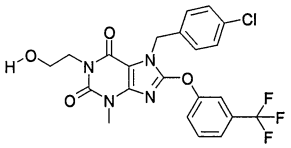
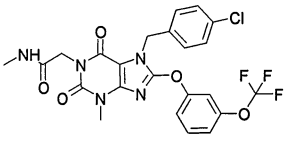
Theo một số phương án, rối loạn trung gian bởi TRPC5 được chọn từ nhóm bao gồm: rối loạn tâm thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh thận, và rối loạn động kinh.

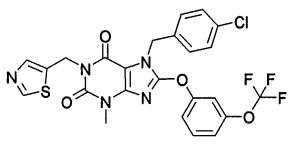
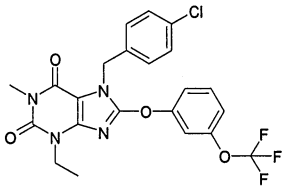
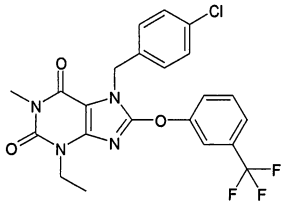
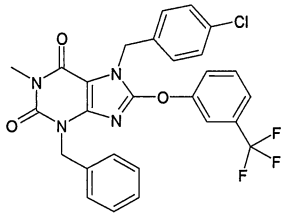
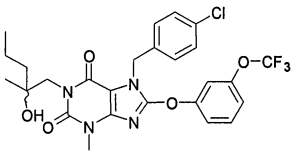
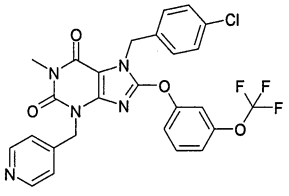
Theo một số phương án nhất định, hợp chất làm ví dụ theo sáng chế bao gồm hợp chất được mô tả trong Bảng A và trong các Ví dụ.

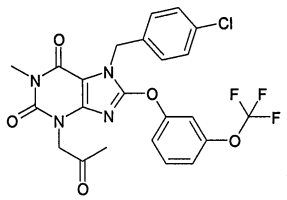
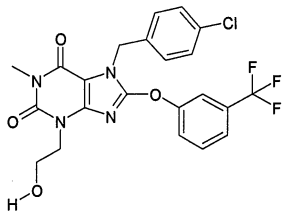
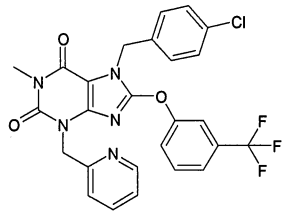
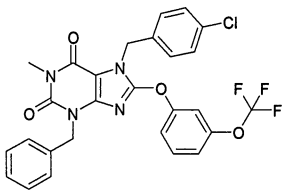
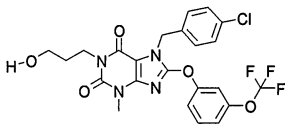
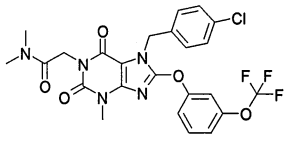
Bảng A

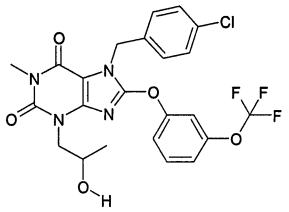
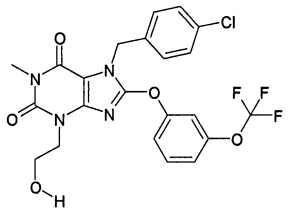
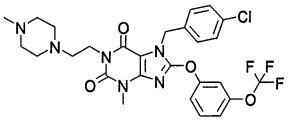
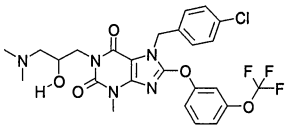
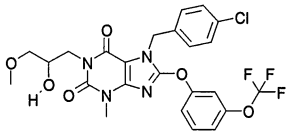
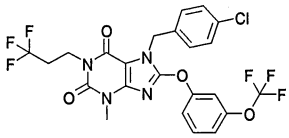
| Hợp chất số | Cấu trúc |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |

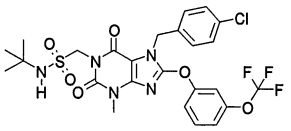
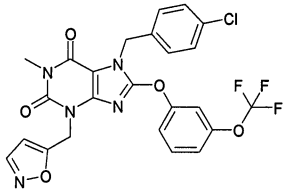
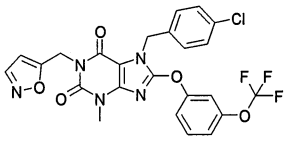
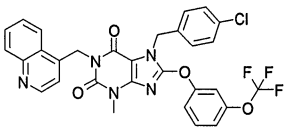
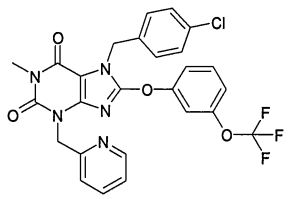
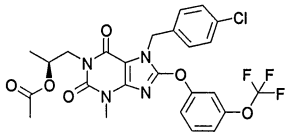
| | |
|---|---|
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |

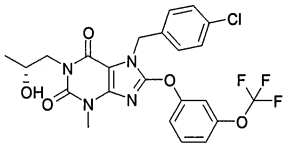
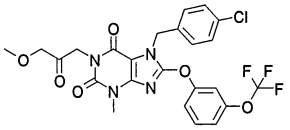
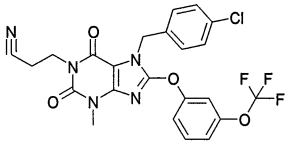
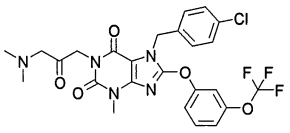
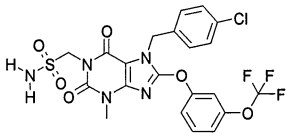
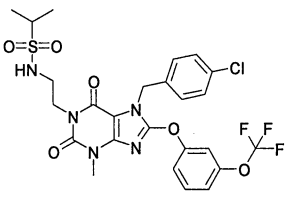
| | |
|---|---|
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 15 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

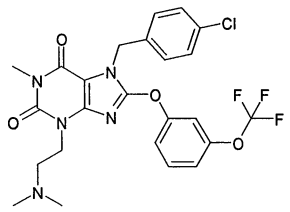
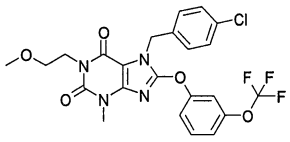
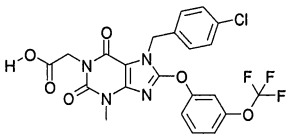
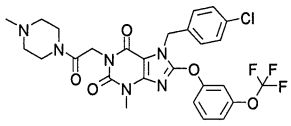
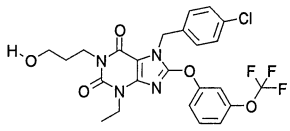
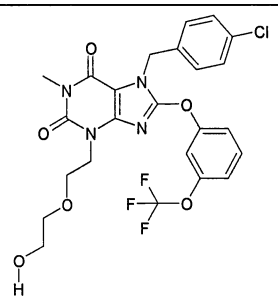
| | |
|---|---|
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |

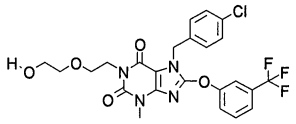
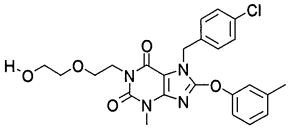
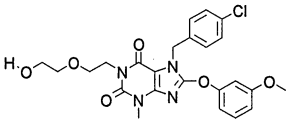
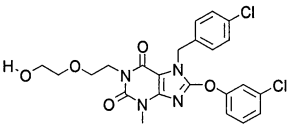
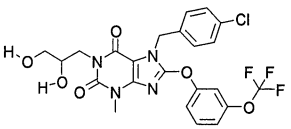
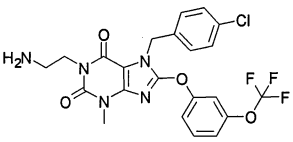
| | |
|---|---|
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |
| 31 |  |
| 37 |  |

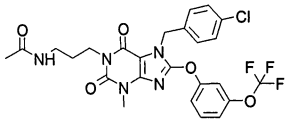
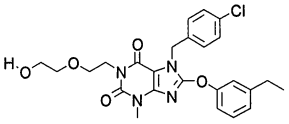
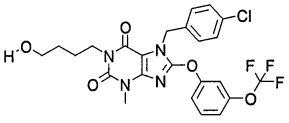
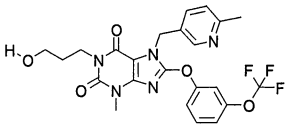
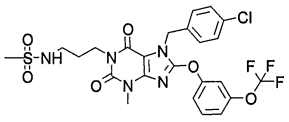
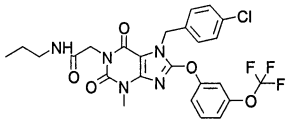
| | |
|---|---|
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |
| 41 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |

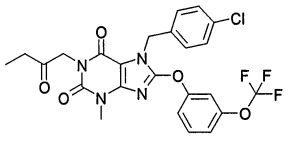
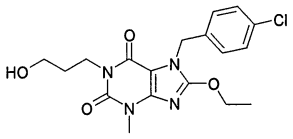
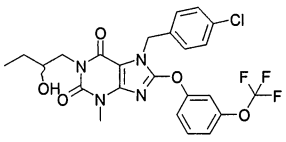
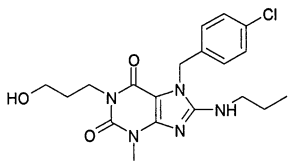
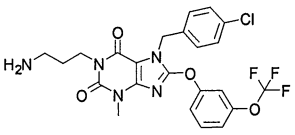
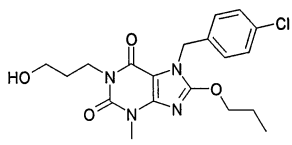
| | |
|---|---|
| 44 |  |
| 45 |  |
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |
| 49 |  |

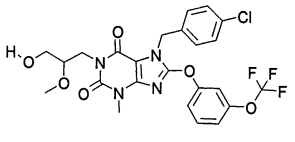
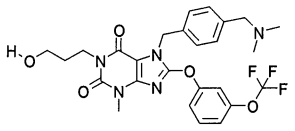
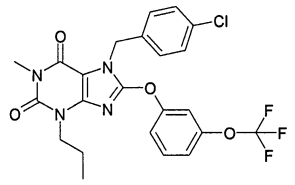
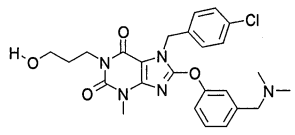
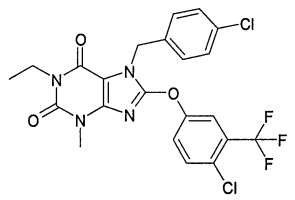
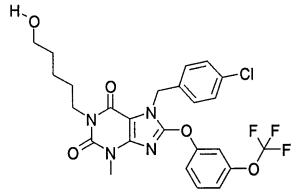
| | |
|---|---|
| 50 |  |
| 51 |  |
| 52 |  |
| 53 |  |
| 54 |  |
| 55 |  |

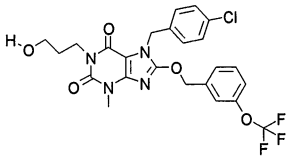
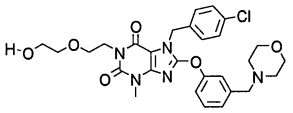
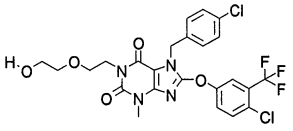
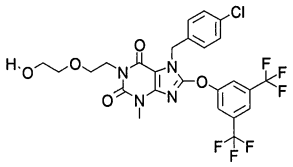
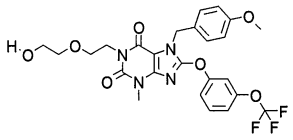
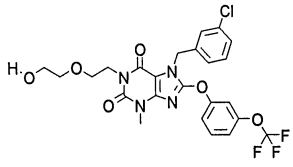
| | |
|---|---|
| 56 |  |
| 57 |  |
| 58 |  |
| 59 |  |
| 60 |  |
| 61 |  |

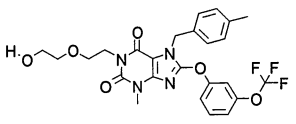
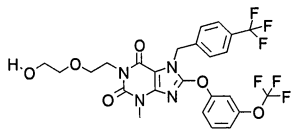
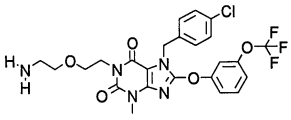
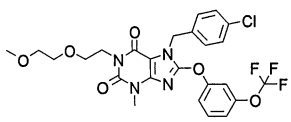
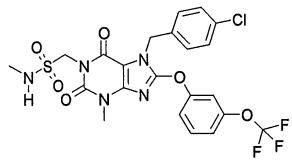
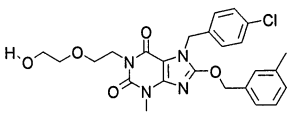
| | |
|---|---|
| 62 |  |
| 63 |  |
| 64 |  |
| 65 |  |
| 66 |  |
| 68 |  |

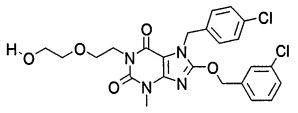
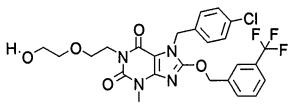
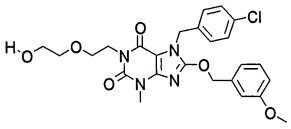
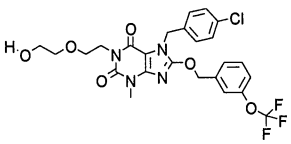
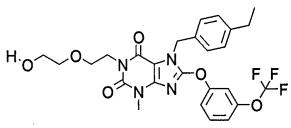
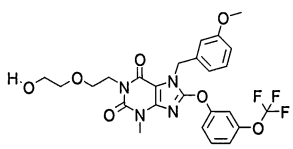
| | |
|---|---|
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |
| 72 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |

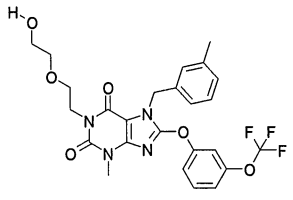
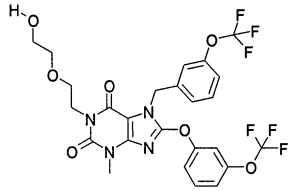
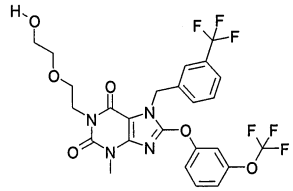
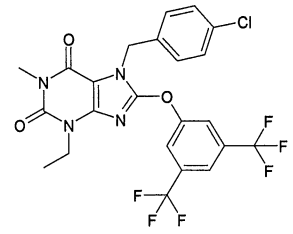
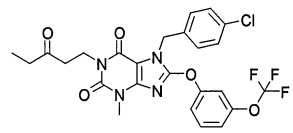
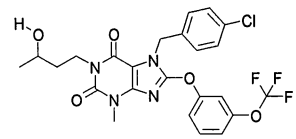
| | |
|---|---|
| 76 |  |
| 77 |  |
| 79 |  |
| 80 |  |
| 81 |  |
| 82 |  |

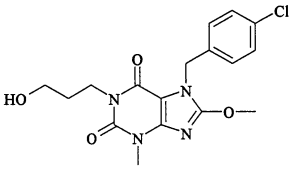
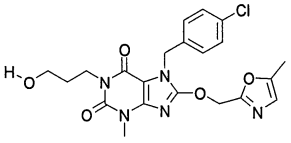
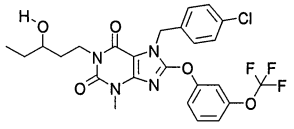
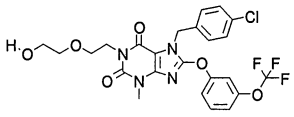
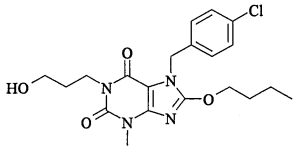
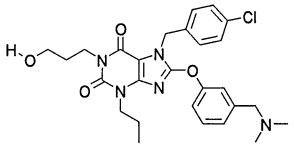
| | |
|---|---|
| 83 |  |
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |
| 87 |  |
| 88 |  |

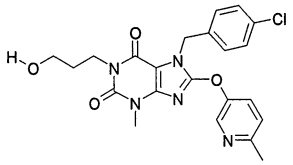
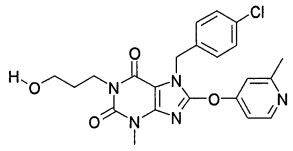
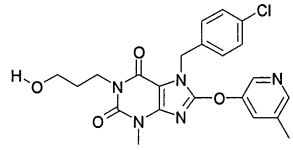
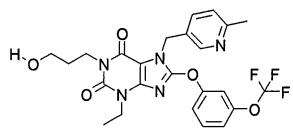
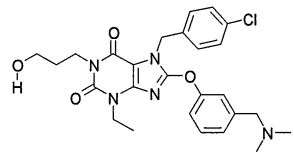
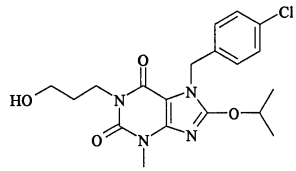
| | |
|---|---|
| 89 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |
| 93 |  |
| 94 |  |
| 95 |  |

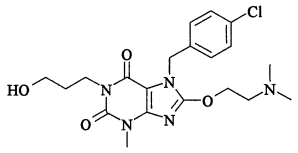
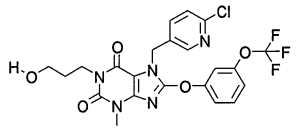
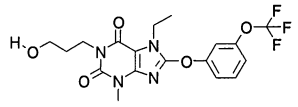
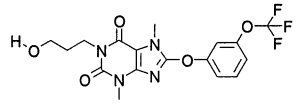
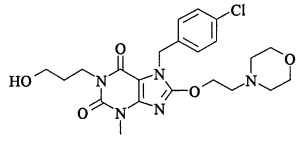
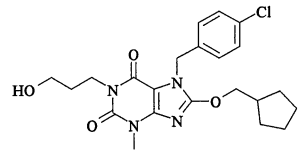
| | |
|---|---|
| 96 |  |
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |
| 100 |  |
| 101 |  |

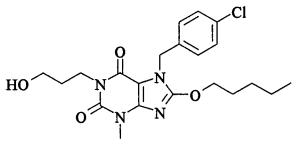
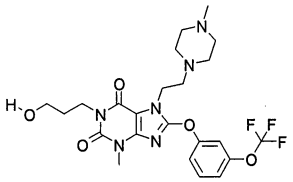
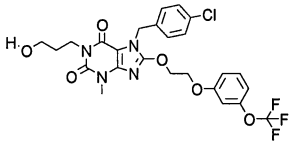
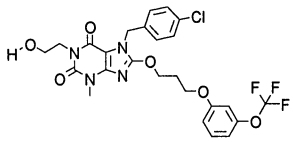
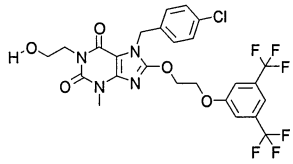
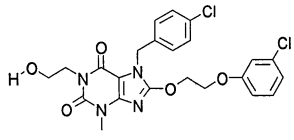
| | |
|---|---|
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |

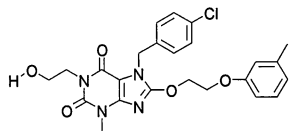
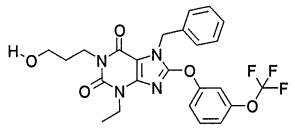
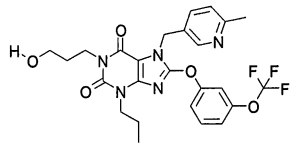
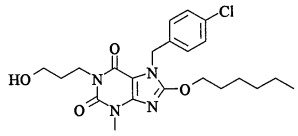
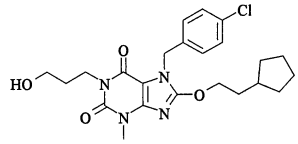
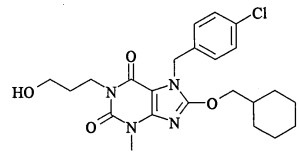
| | |
|---|---|
| 108 |  |
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |
| 113 |  |

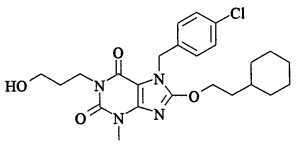
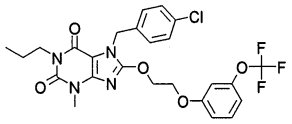
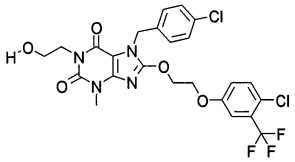
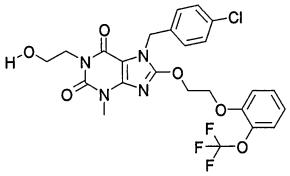
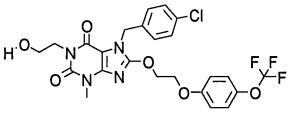
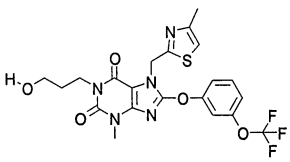
| | |
|---|---|
| 115 |  |
| 116 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |

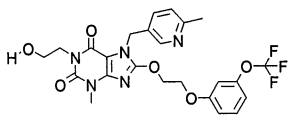
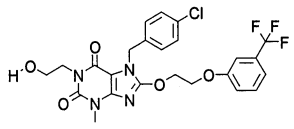
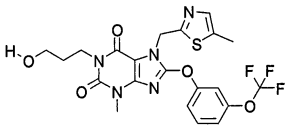
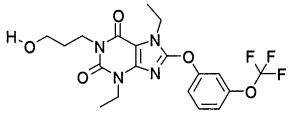
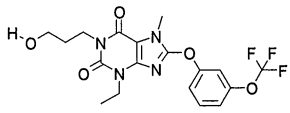
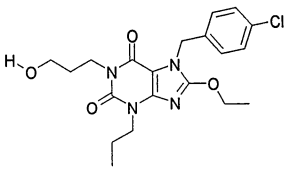
| | |
|---|---|
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |
| 126 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |

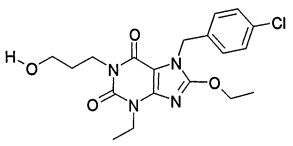
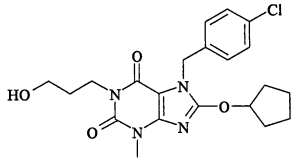
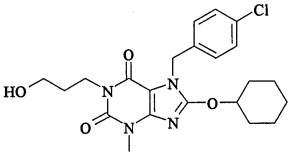
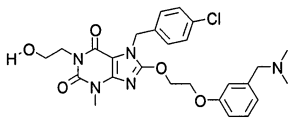
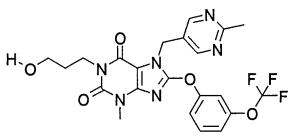
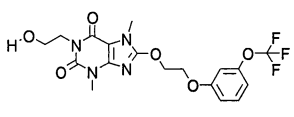
| | |
|---|---|
| 131 |  |
| 132 |  |
| 133 |  |
| 134 |  |
| 135 |  |
| 136 |  |

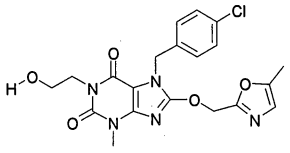
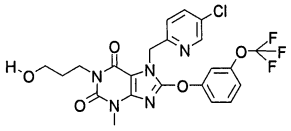
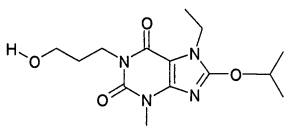
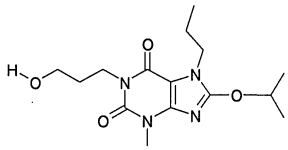
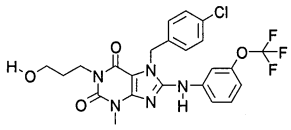
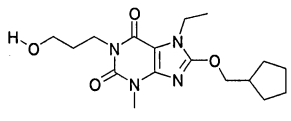
| | |
|---|---|
| 137 |  |
| 138 |  |
| 139 |  |
| 141 |  |
| 142 |  |
| 143 |  |

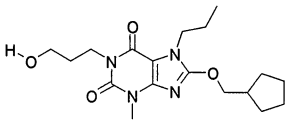
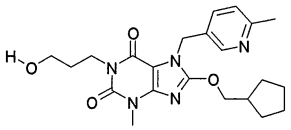
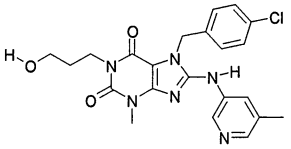
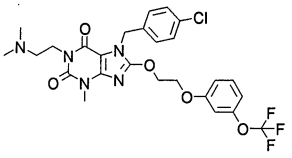
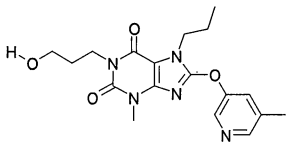
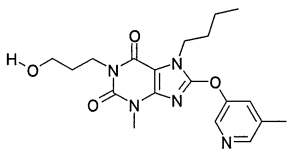
| | |
|---|---|
| 144 |  |
| 145 |  |
| 147 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |
| 151 |  |

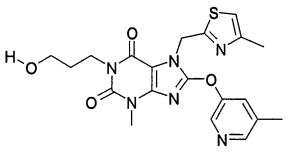
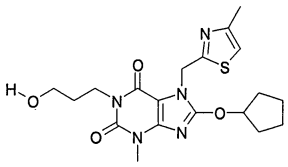
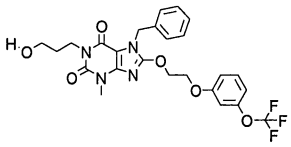
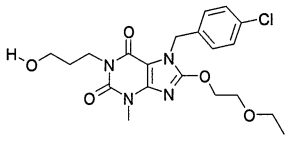
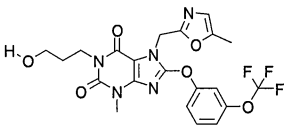
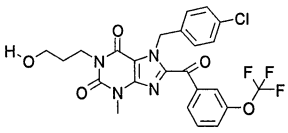
| | |
|---|---|
| 152 |  |
| 153 |  |
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |

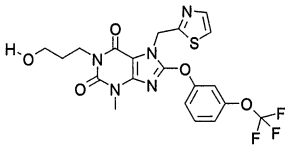
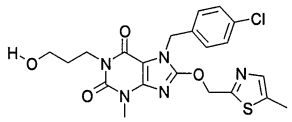
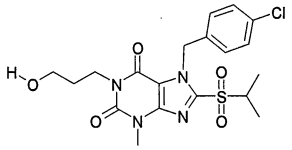
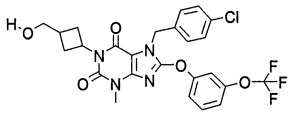
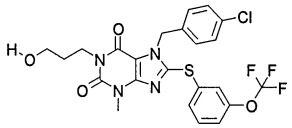
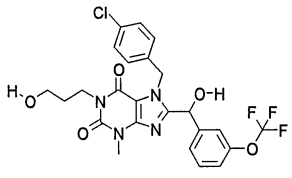
| | |
|---|---|
| 159 |  |
| 160 |  |
| 161 |  |
| 163 |  |
| 165 |  |
| 166 |  |

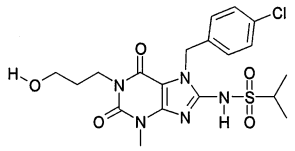
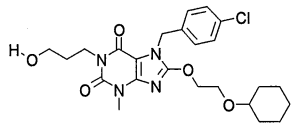
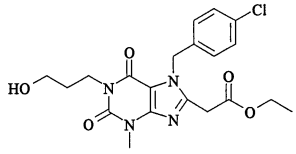
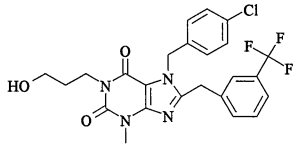
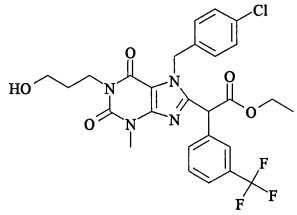
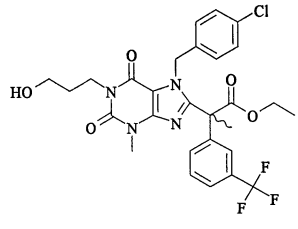
| | |
|---|---|
| 167 |  |
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |

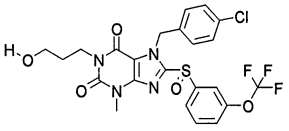
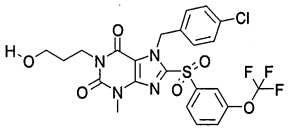
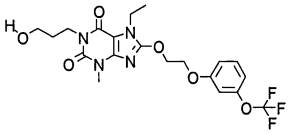
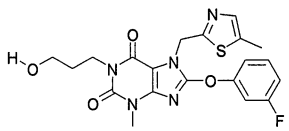
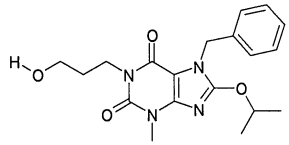
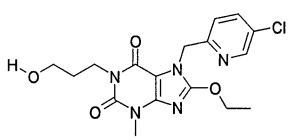
| | |
|---|---|
| 174 |  |
| 175 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |
| 179 |  |
| 180 |  |

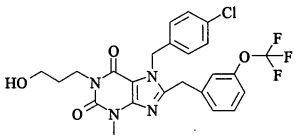
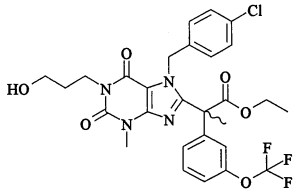
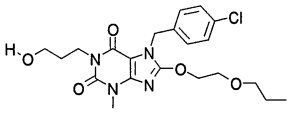
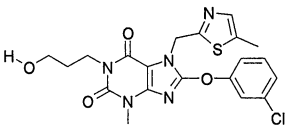
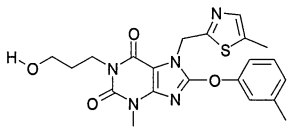
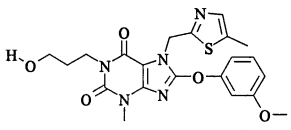
| | |
|---|---|
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |
| 184 |  |
| 185 |  |
| 186 |  |

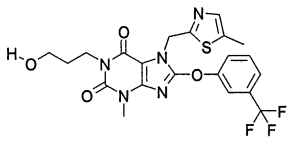
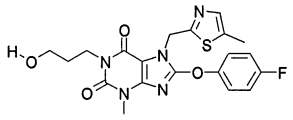
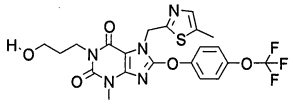
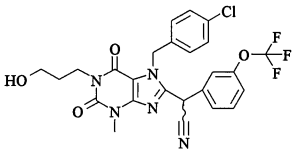
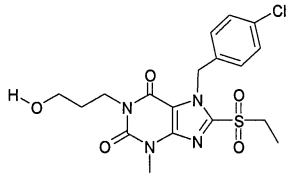
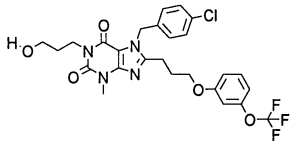
| | |
|---|---|
| 187 |  |
| 188 |  |
| 189 |  |
| 190 |  |
| 192 |  |
| 193 |  |

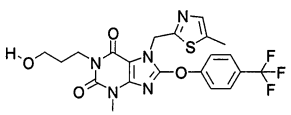
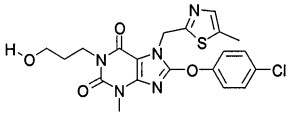
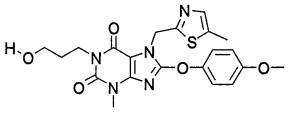
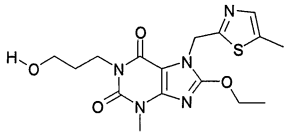
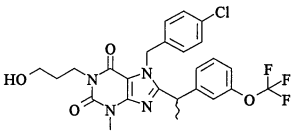
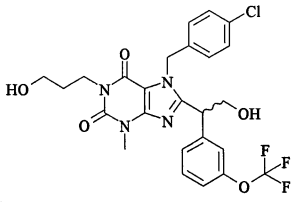
| | |
|---|---|
| 194 |  |
| 195 |  |
| 196 |  |
| 198 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |

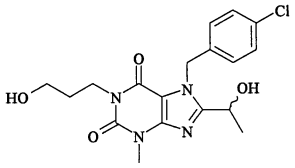
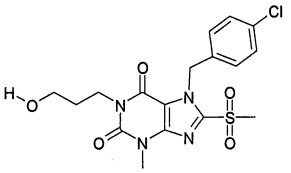
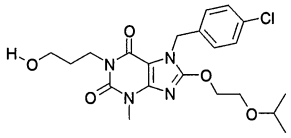
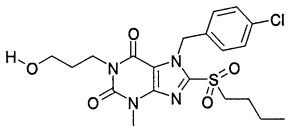
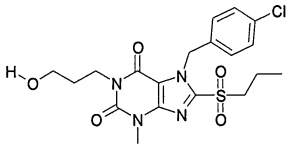
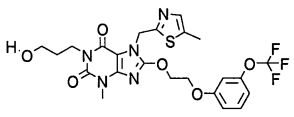
| | |
|---|---|
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |
| 205 |  |
| 206 |  |
| 207 |  |

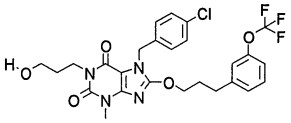
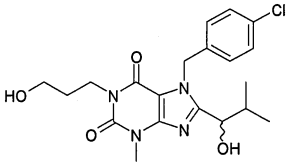
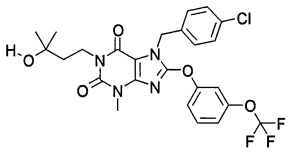
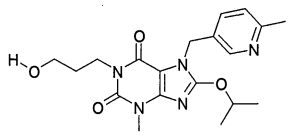
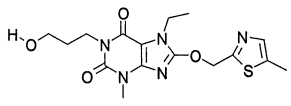
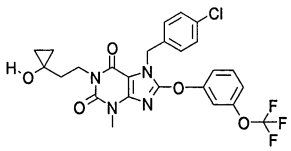
| | |
|---|---|
| 208 |  |
| 209 |  |
| 210 |  |
| 211 |  |
| 212 |  |
| 213 |  |

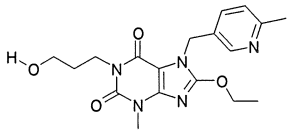
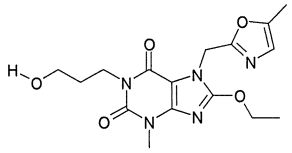
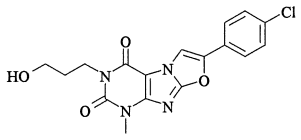
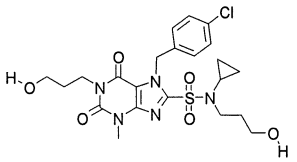
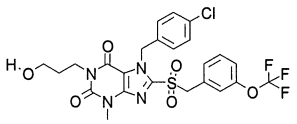
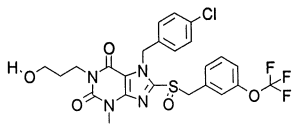
| | |
|---|---|
| 214 |  |
| 215 |  |
| 216 |  |
| 217 |  |
| 218 |  |
| 219 |  |

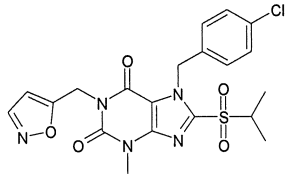
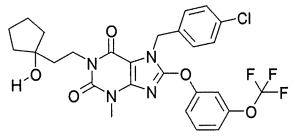
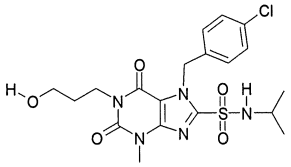
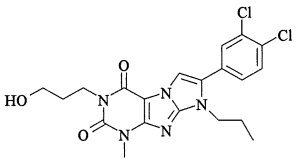
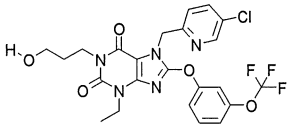
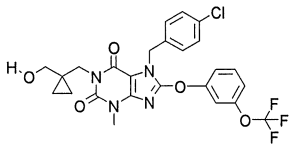
| | |
|---|---|
| 220 |  |
| 221 |  |
| 222 |  |
| 223 |  |
| 224 |  |
| 225 |  |

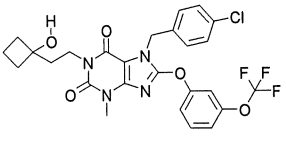
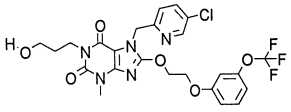
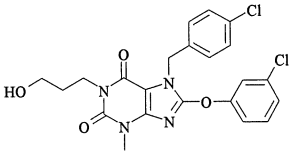
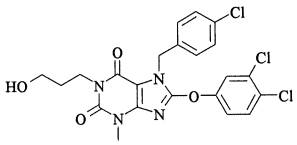
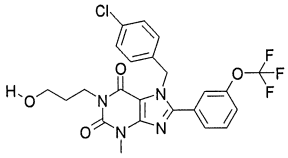
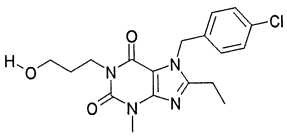
| | |
|---|---|
| 226 |  |
| 227 |  |
| 228 |  |
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |

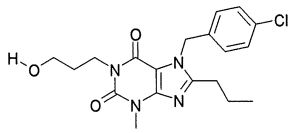
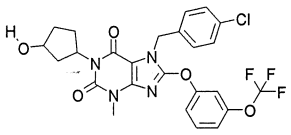
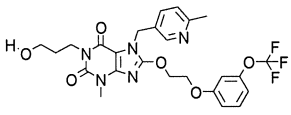
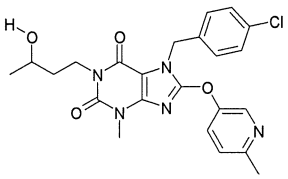
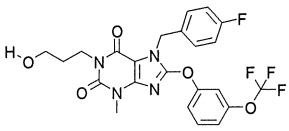
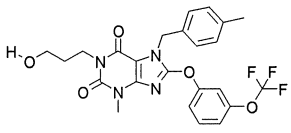
| | |
|---|---|
| 232 |  |
| 233 |  |
| 234 |  |
| 235 |  |
| 236 |  |
| 238 |  |

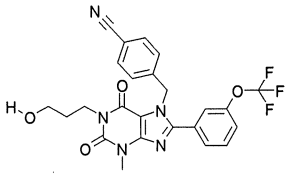
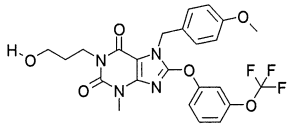
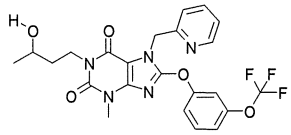
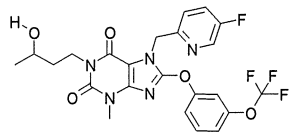
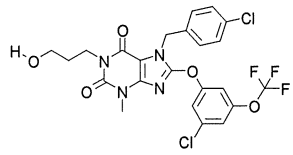
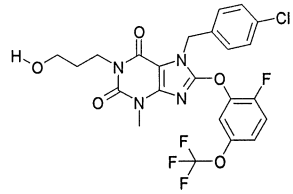
| | |
|---|---|
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |
| 244 |  |

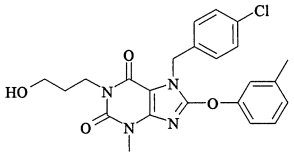
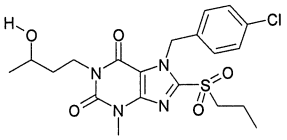
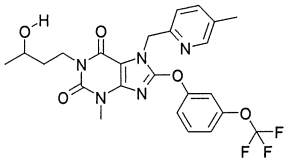
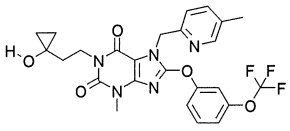
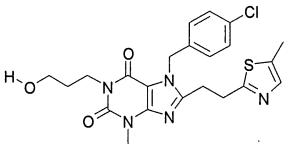
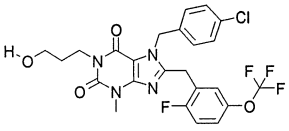
| | |
|---|---|
| 246 |  |
| 247 |  |
| 248 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |
| 251 |  |

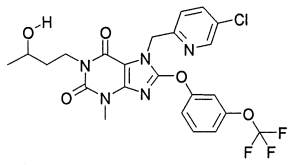
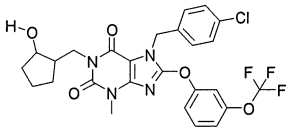
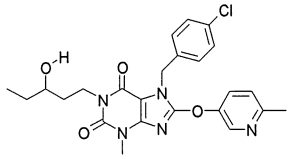
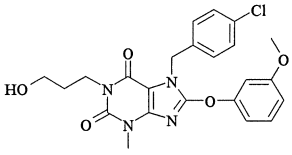
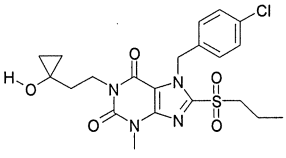
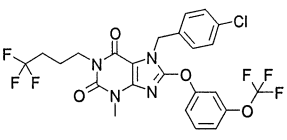
| | |
|---|---|
| 252 |  |
| 253 |  |
| 254 |  |
| 255 |  |
| 256 |  |
| 257 |  |

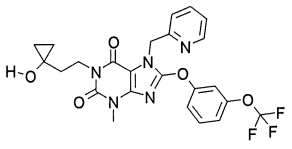
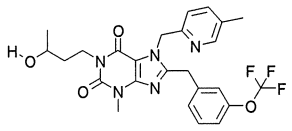
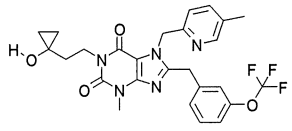
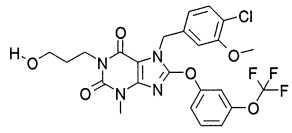
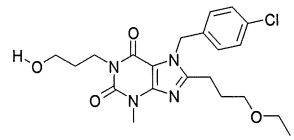
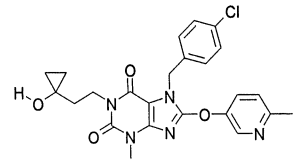
| | |
|---|---|
| 258 |  |
| 259 |  |
| 260 |  |
| 262 |  |
| 263 |  |
| 265 |  |

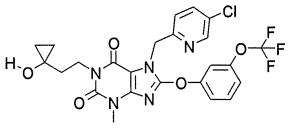
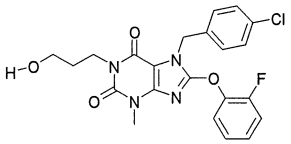
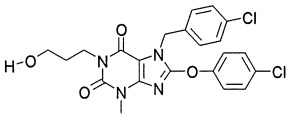
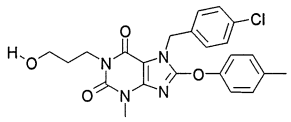
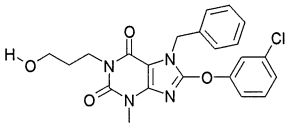
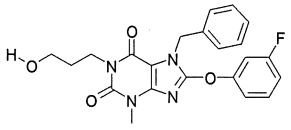
| | |
|---|---|
| 266 |  |
| 267 |  |
| 268 |  |
| 269 |  |
| 270 |  |
| 272 |  |

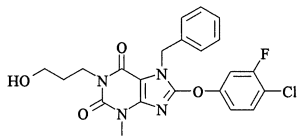
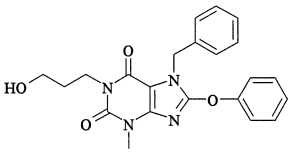
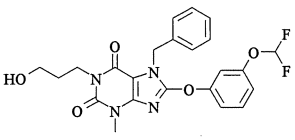
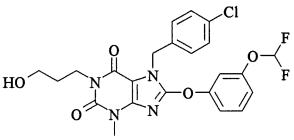
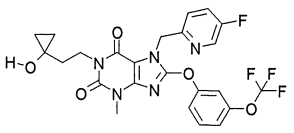
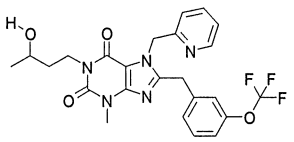
| | |
|---|---|
| 274 |  |
| 275 |  |
| 277 |  |
| 278 |  |
| 279 |  |
| 280 |  |

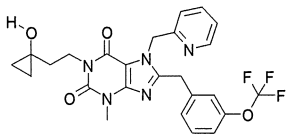
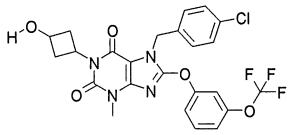
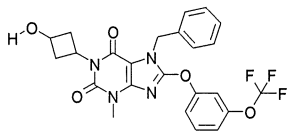
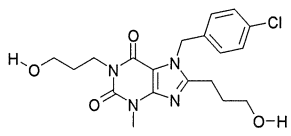
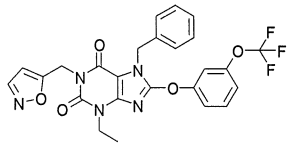
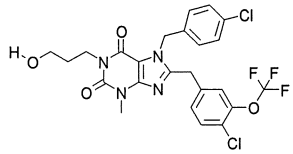
| | |
|---|---|
| 281 |  |
| 282 |  |
| 283 |  |
| 284 |  |
| 285 |  |
| 286 |  |

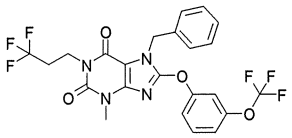
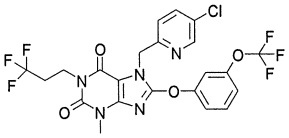
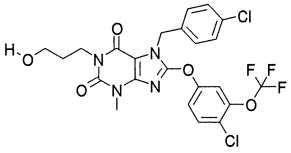
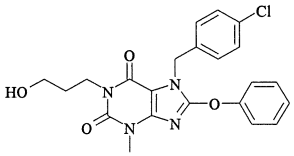
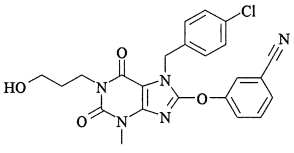
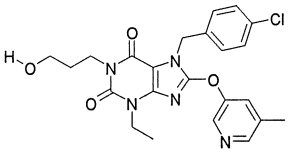
| | |
|---|---|
| 287 |  |
| 288 |  |
| 289 |  |
| 290 |  |
| 291 |  |
| 292 |  |

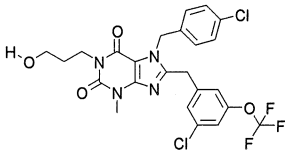
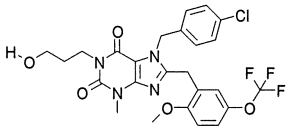
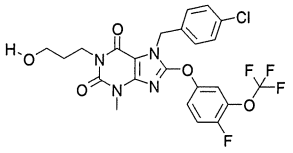
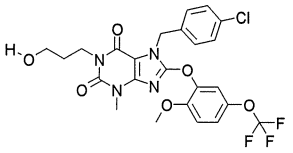
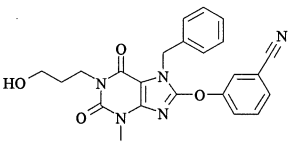
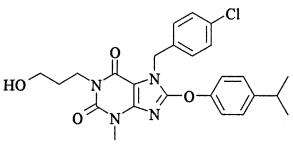
| | |
|---|---|
| 293 |  |
| 294 |  |
| 295 |  |
| 296 |  |
| 297 |  |
| 298 |  |

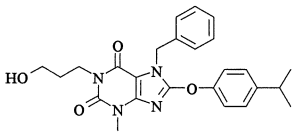
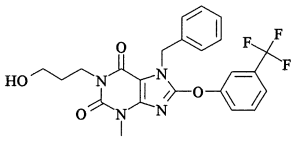
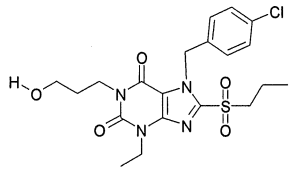
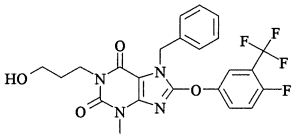
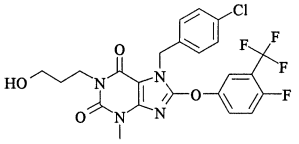
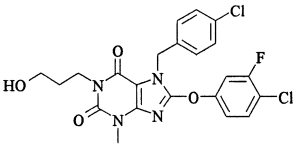
| | |
|---|---|
| 299 |  |
| 300 |  |
| 301 |  |
| 302 |  |
| 303 |  |
| 304 |  |

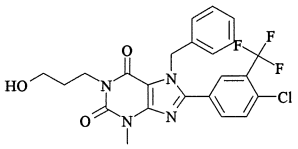
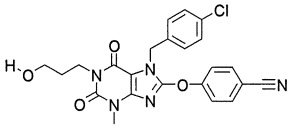
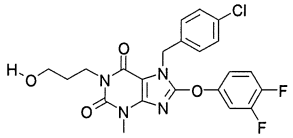
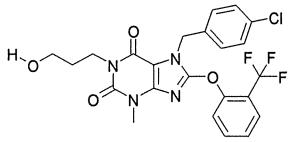
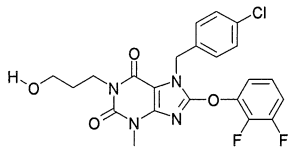
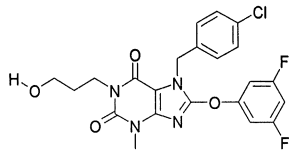
| | |
|---|---|
| 305 |  |
| 306 |  |
| 307 |  |
| 308 |  |
| 309 |  |
| 310 |  |

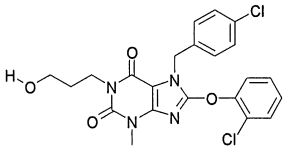
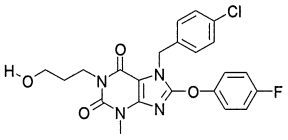
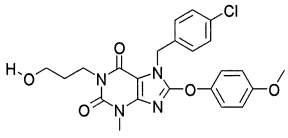
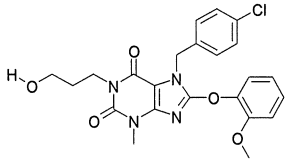
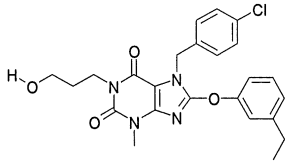
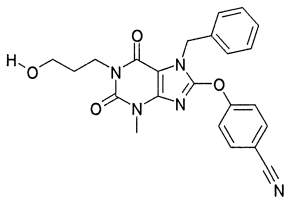
| | |
|---|---|
| 311 |  |
| 312 |  |
| 313 |  |
| 314 |  |
| 315 |  |
| 316 |  |

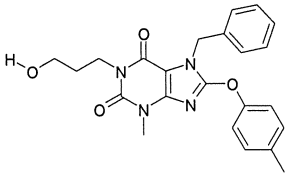
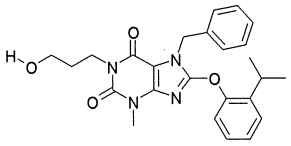
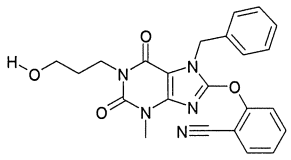
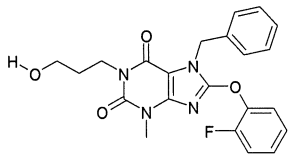
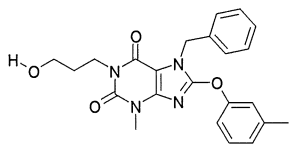
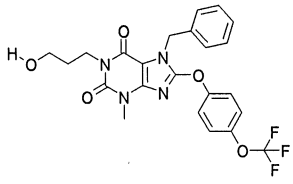
| | |
|---|---|
| 317 |  |
| 318 |  |
| 319 |  |
| 320 |  |
| 321 |  |
| 322 |  |

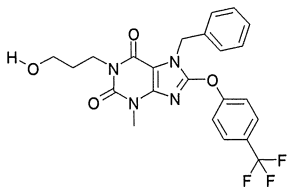
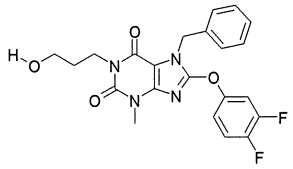
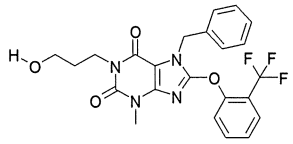
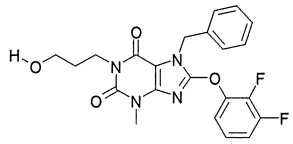
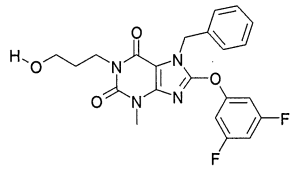
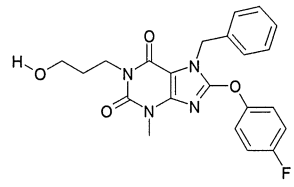
| | |
|---|---|
| 323 |  |
| 324 |  |
| 325 |  |
| 326 |  |
| 327 |  |
| 329 |  |

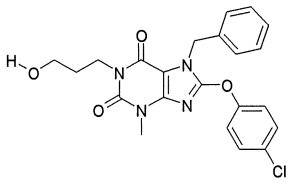
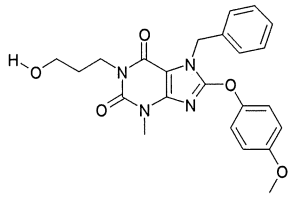
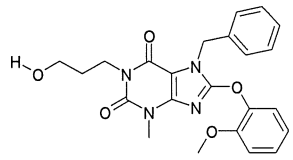
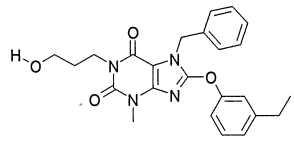
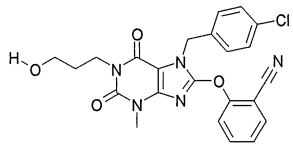
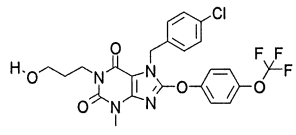
| | |
|---|---|
| 331 |  |
| 333 |  |
| 334 |  |
| 335 |  |
| 336 |  |
| 337 |  |

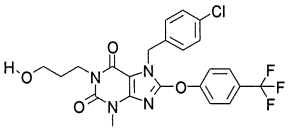
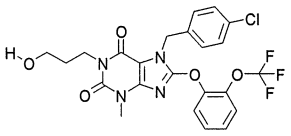
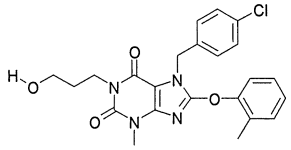
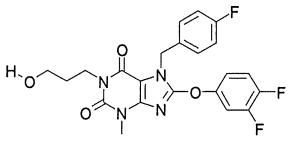
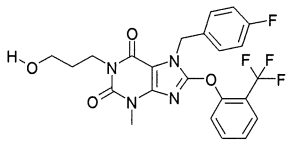
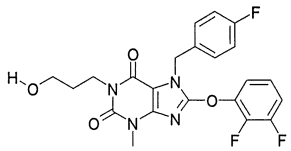
| | |
|---|---|
| 338 |  |
| 339 |  |
| 340 |  |
| 341 |  |
| 342 |  |
| 343 |  |

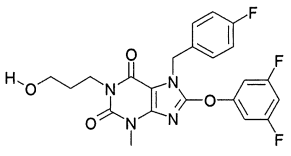
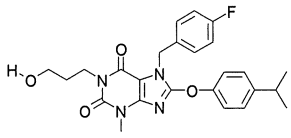
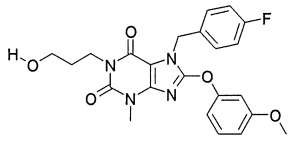
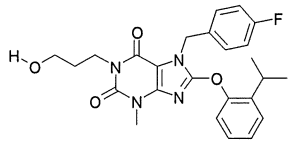
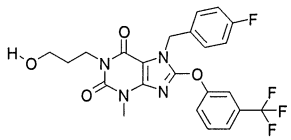
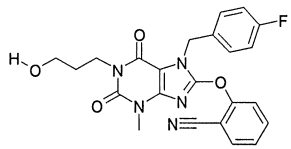
| | |
|---|---|
| 344 |  |
| 345 |  |
| 346 |  |
| 347 |  |
| 348 |  |
| 349 |  |

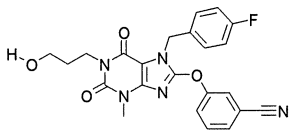
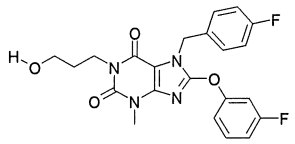
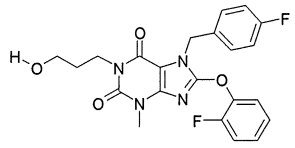
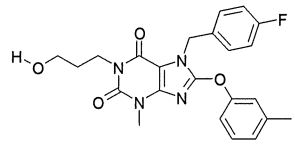
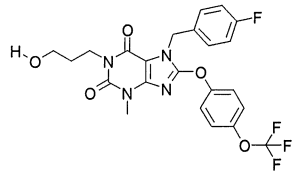
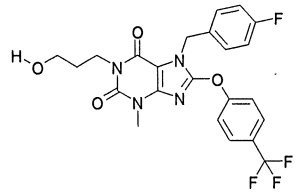
| | |
|---|---|
| 350 |  |
| 351 |  |
| 352 |  |
| 353 |  |
| 355 |  |
| 356 |  |

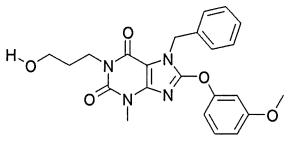
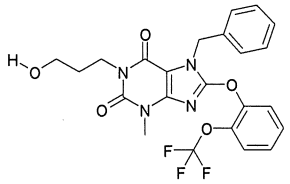
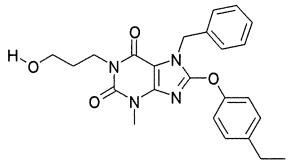
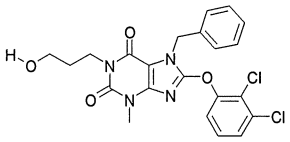
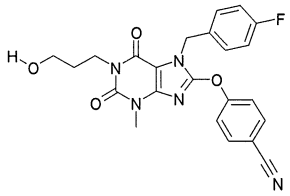
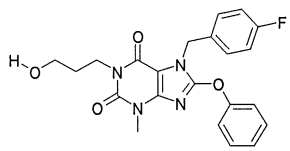
| | |
|---|---|
| 357 |  |
| 358 |  |
| 359 |  |
| 360 |  |
| 361 |  |
| 362 |  |

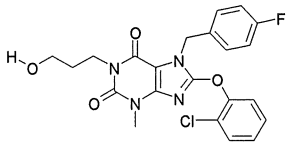
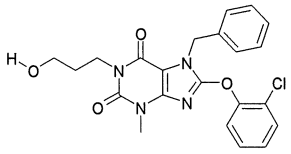
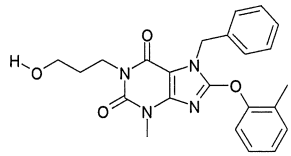
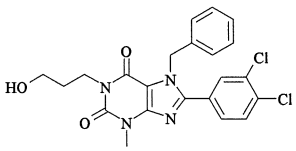
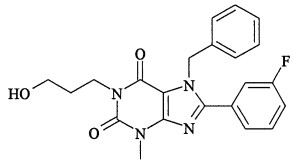
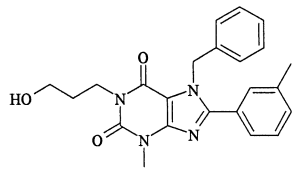
| | |
|---|---|
| 364 |  |
| 365 |  |
| 366 |  |
| 367 |  |
| 368 |  |
| 369 |  |

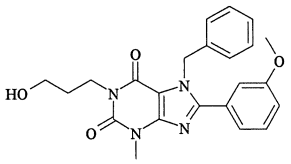
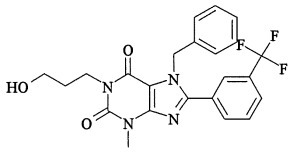
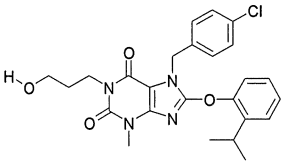
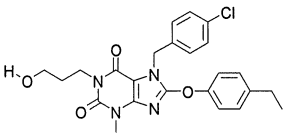
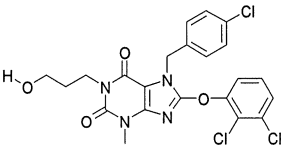
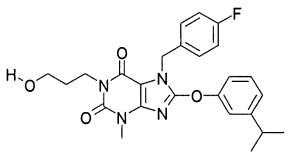
| | |
|---|---|
| 370 |  |
| 371 |  |
| 372 |  |
| 373 |  |
| 374 |  |
| 375 |  |

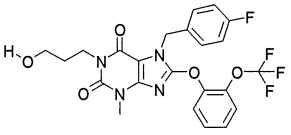
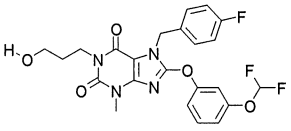
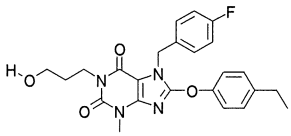
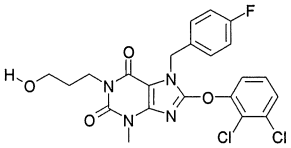
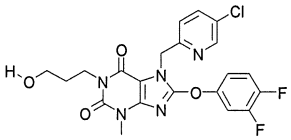
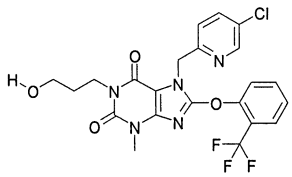
| | |
|---|---|
| 376 |  |
| 378 |  |
| 379 |  |
| 380 |  |
| 381 |  |
| 382 |  |

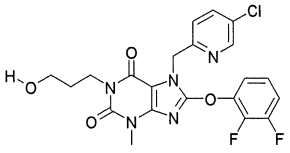
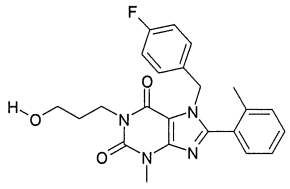
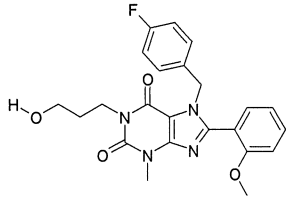
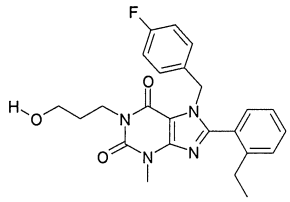
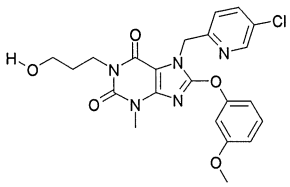
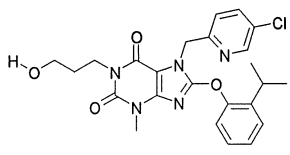
| | |
|---|---|
| 383 |  |
| 384 |  |
| 385 |  |
| 386 |  |
| 387 |  |
| 388 |  |

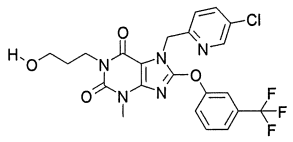
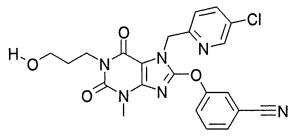
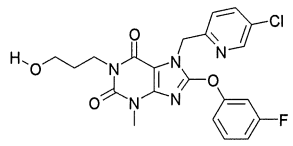
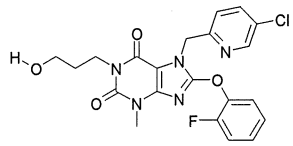
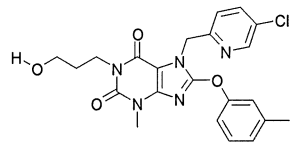
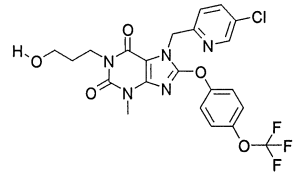
| | |
|---|---|
| 389 |  |
| 390 |  |
| 391 |  |
| 392 |  |
| 393 |  |
| 394 |  |

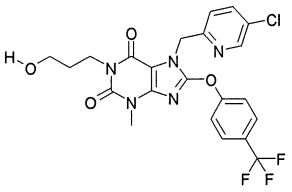
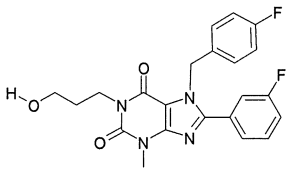
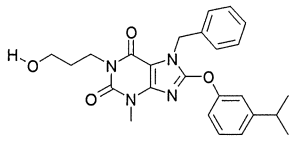
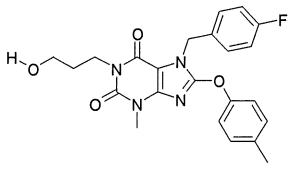
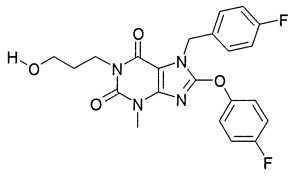
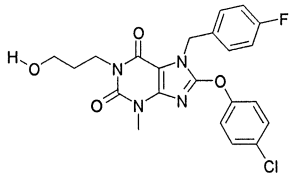
| | |
|---|---|
| 395 |  |
| 396 |  |
| 397 |  |
| 398 |  |
| 399 |  |
| 400 |  |

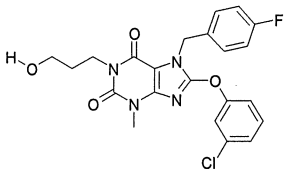
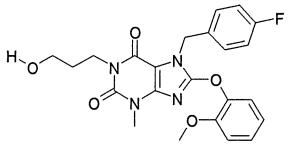
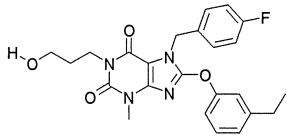
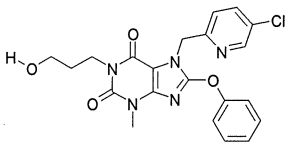
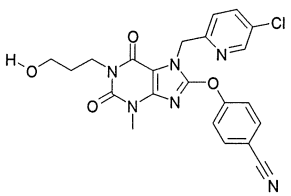
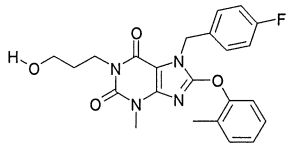
| | |
|---|---|
| 401 |  |
| 402 |  |
| 403 |  |
| 404 |  |
| 405 |  |
| 406 |  |

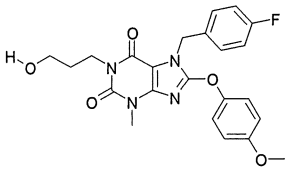
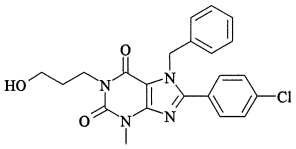
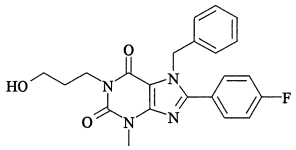
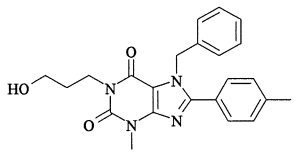
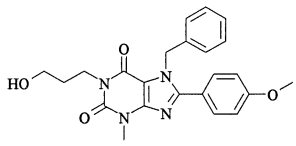
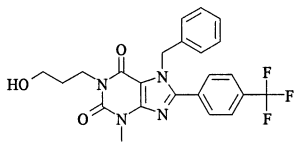
| | |
|---|---|
| 407 |  |
| 408 |  |
| 409 |  |
| 410 |  |
| 411 |  |
| 412 |  |

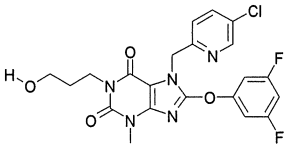
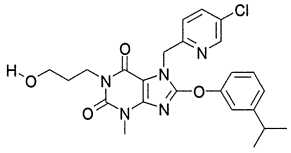
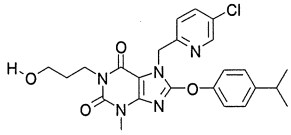
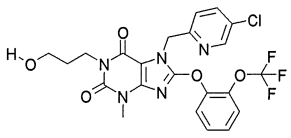
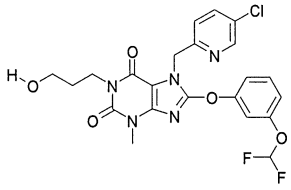
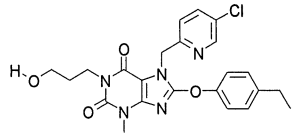
| | |
|---|---|
| 413 |  |
| 414 |  |
| 415 |  |
| 416 |  |
| 417 |  |
| 418 |  |

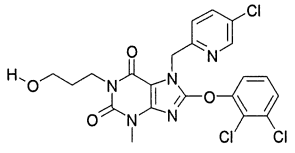
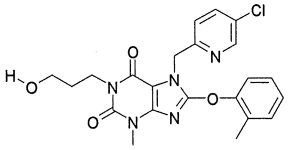
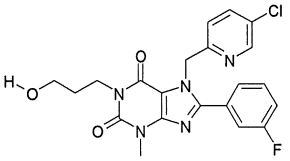
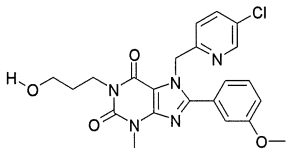
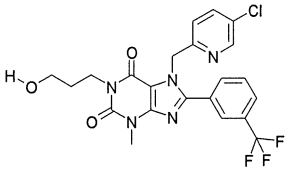
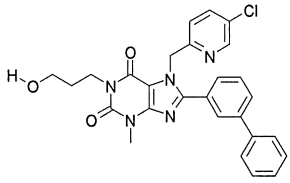
| | |
|---|---|
| 419 |  |
| 420 |  |
| 421 |  |
| 422 |  |
| 423 |  |
| 424 |  |

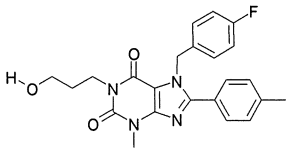
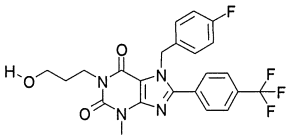
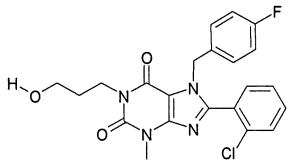
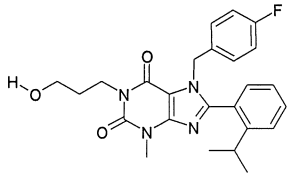
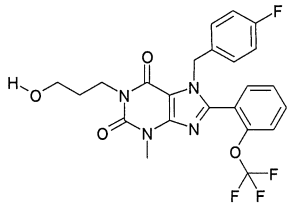
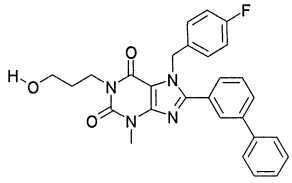
| | |
|---|---|
| 425 |  |
| 426 |  |
| 427 |  |
| 428 |  |
| 429 |  |
| 430 |  |

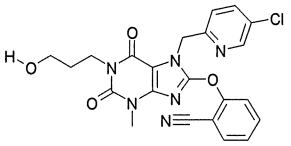
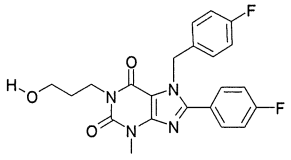
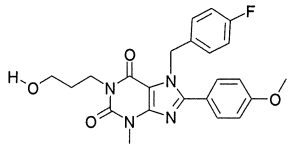
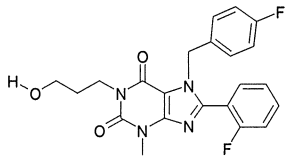
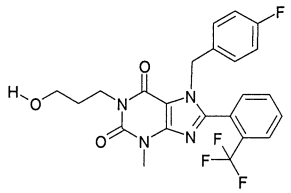
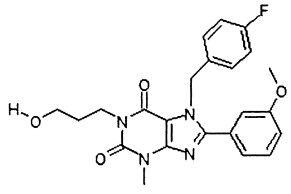
| | |
|---|---|
| 431 |  |
| 432 |  |
| 433 |  |
| 434 |  |
| 435 |  |
| 436 |  |

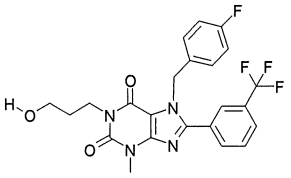
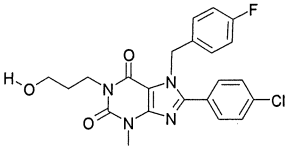
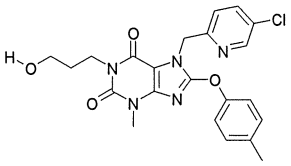
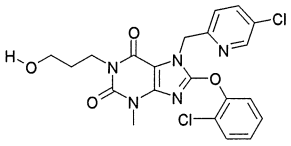
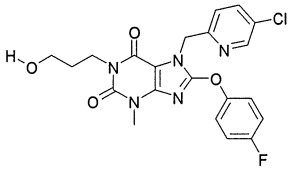
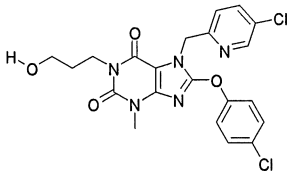
| | |
|---|---|
| 437 |  |
| 438 |  |
| 439 |  |
| 440 |  |
| 441 |  |
| 442 |  |

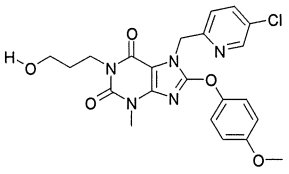
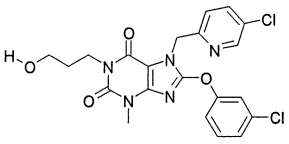
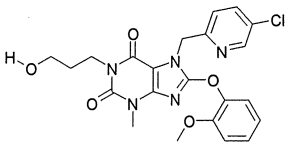
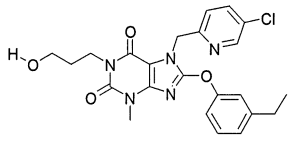
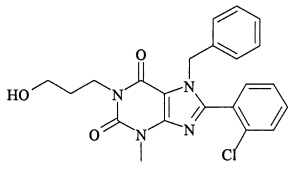
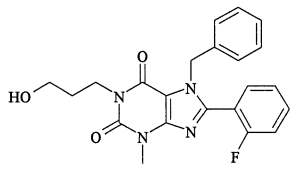
| | |
|---|---|
| 443 |  |
| 444 |  |
| 445 |  |
| 446 |  |
| 447 |  |
| 448 |  |

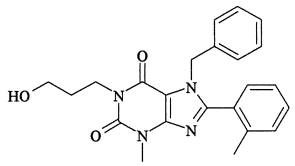
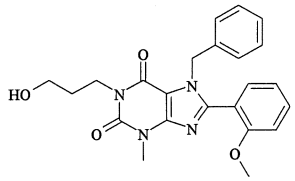
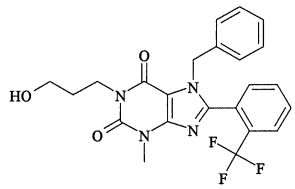
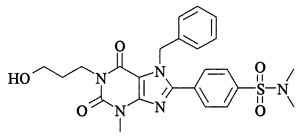
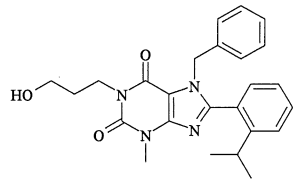
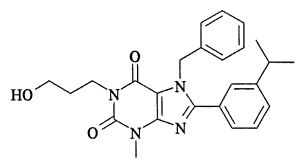
| | |
|---|---|
| 449 |  |
| 450 |  |
| 451 |  |
| 452 |  |
| 453 |  |
| 454 |  |

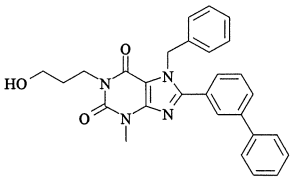
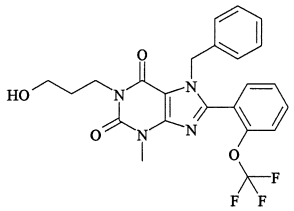
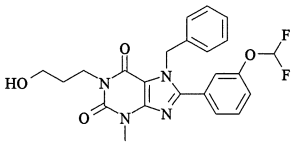
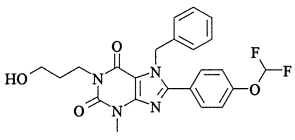
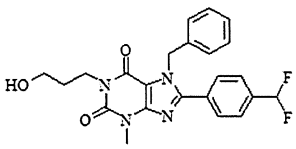
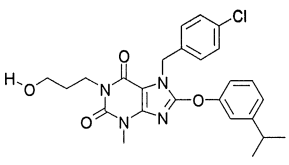
| | |
|---|---|
| 455 |  |
| 456 |  |
| 457 |  |
| 458 |  |
| 461 |  |
| 462 |  |

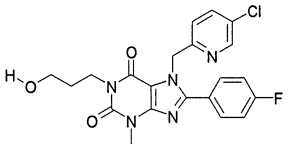
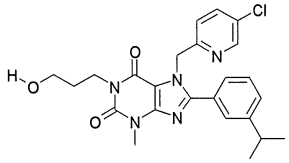
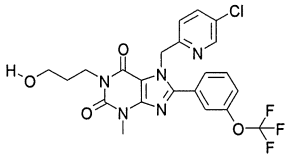
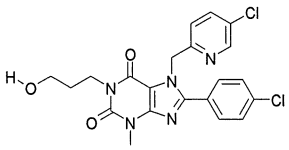
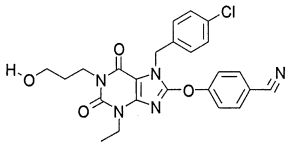
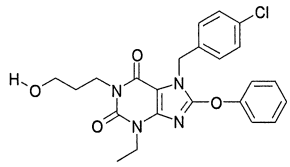
| | |
|---|---|
| 463 |  |
| 464 |  |
| 465 |  |
| 466 |  |
| 467 |  |
| 468 |  |

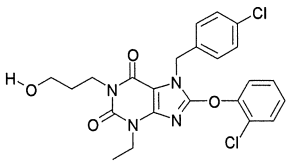
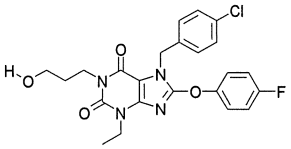
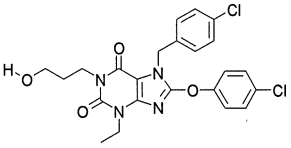
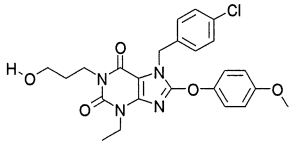
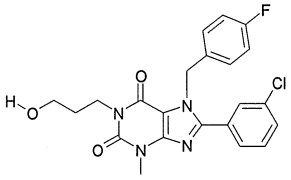
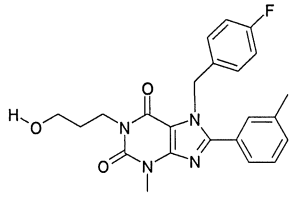
| | |
|---|---|
| 469 |  |
| 470 |  |
| 471 |  |
| 472 |  |
| 473 |  |
| 474 |  |

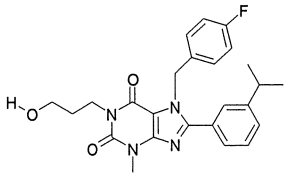
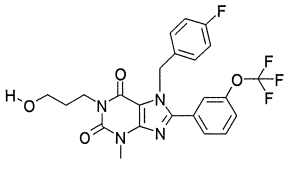
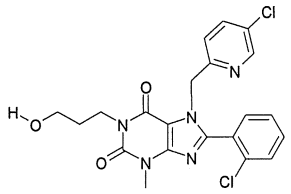
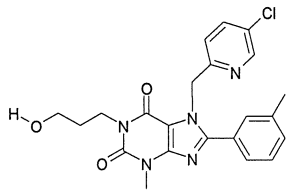
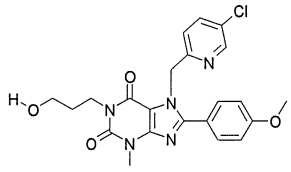
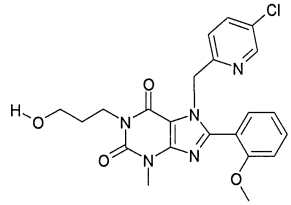
| | |
|---|---|
| 475 |  |
| 476 |  |
| 477 |  |
| 478 |  |
| 479 |  |
| 480 |  |

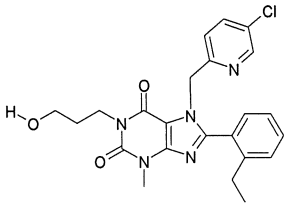
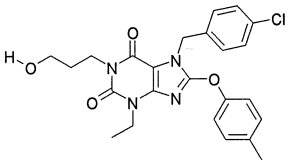
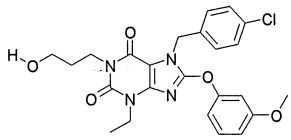
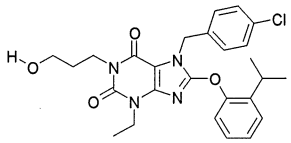
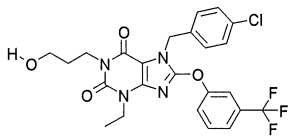
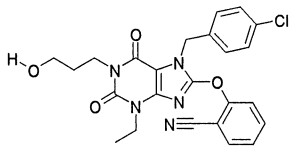
| | |
|---|---|
| 481 |  |
| 482 |  |
| 483 |  |
| 484 |  |
| 485 |  |
| 486 |  |

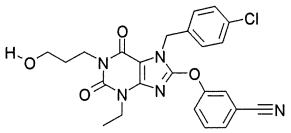
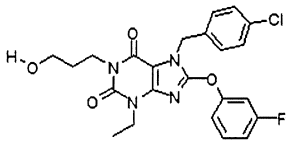
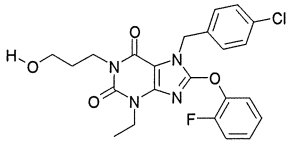
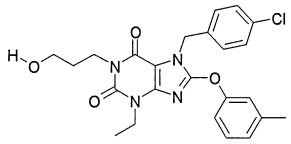
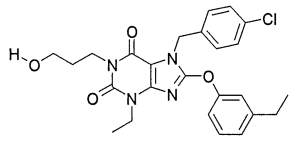
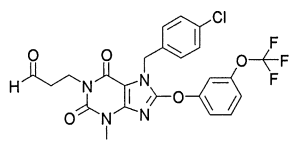
| | |
|---|---|
| 487 |  |
| 488 |  |
| 489 |  |
| 490 |  |
| 491 |  |
| 492 |  |

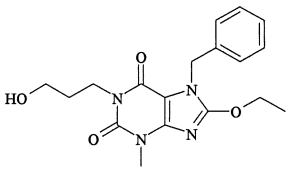
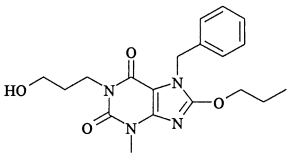
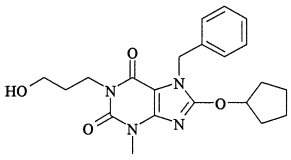
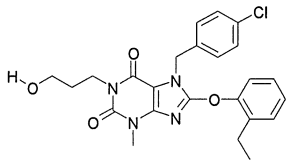
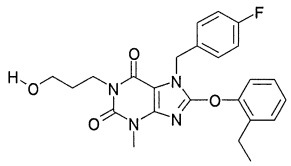
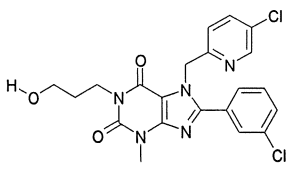
| | |
|---|---|
| 493 |  |
| 494 |  |
| 495 |  |
| 496 |  |
| 497 |  |
| 498 |  |

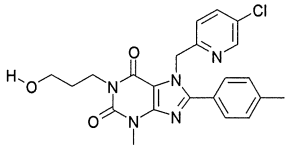
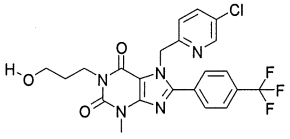
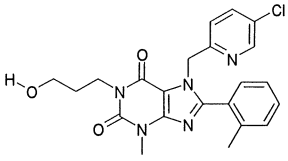
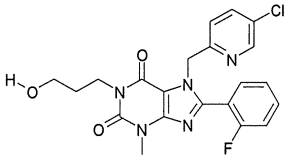
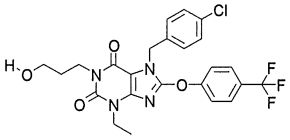
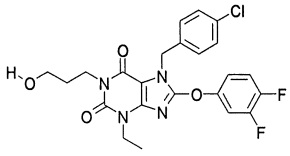
| | |
|---|---|
| 499 |  |
| 500 |  |
| 501 |  |
| 502 |  |
| 503 |  |
| 504 |  |

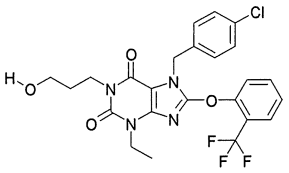
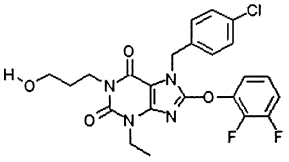
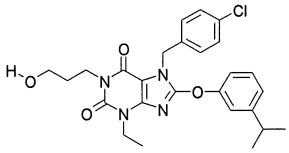
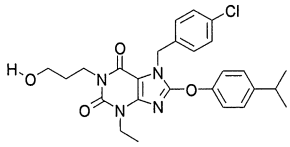
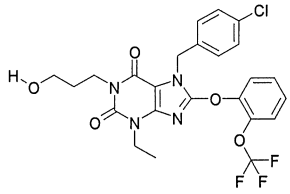
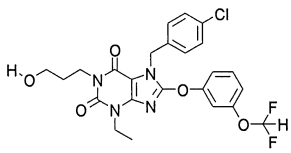
| | |
|---|---|
| 505 |  |
| 506 |  |
| 507 |  |
| 508 |  |
| 509 |  |
| 510 |  |

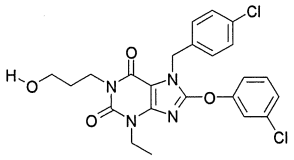
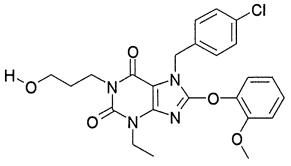
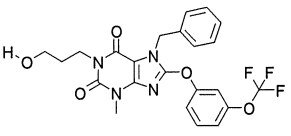
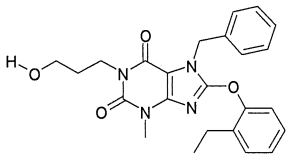
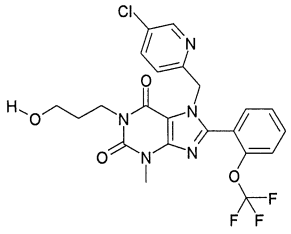
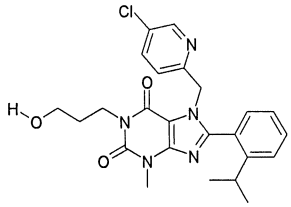
| | |
|---|---|
| 511 |  |
| 512 |  |
| 513 |  |
| 514 |  |
| 515 |  |
| 516 |  |

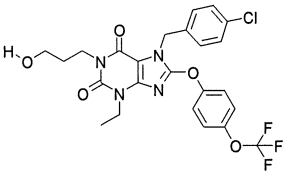
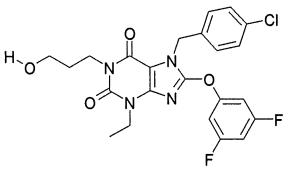
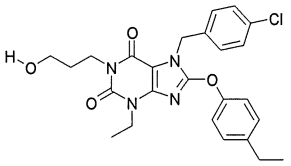
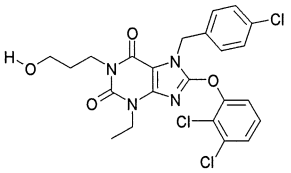
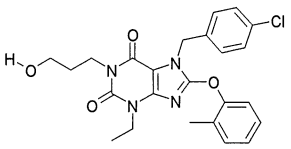
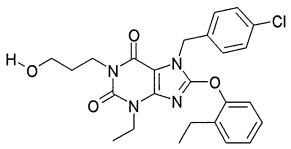
| | |
|---|---|
| 517 |  |
| 518 |  |
| 519 |  |
| 520 |  |
| 521 |  |
| 522 |  |

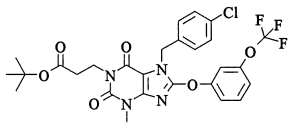
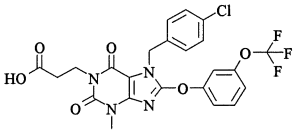
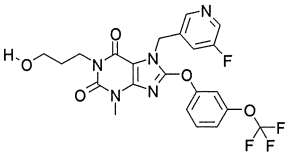
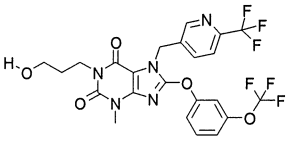
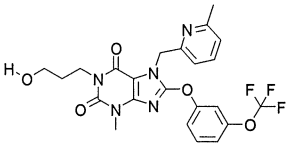
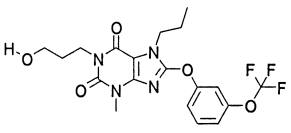
| | |
|---|---|
| 523 |  |
| 524 |  |
| 525 |  |
| 526 |  |
| 527 |  |
| 529 |  |

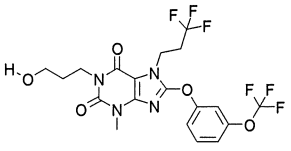
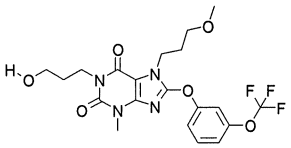
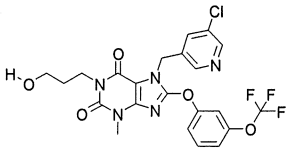
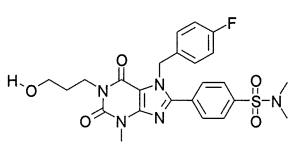
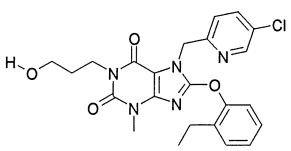
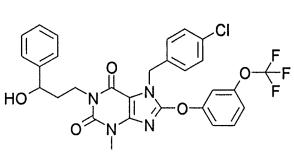
| | |
|---|---|
| 530 |  |
| 531 |  |
| 532 |  |
| 533 |  |
| 534 |  |
| 535 |  |

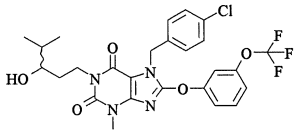
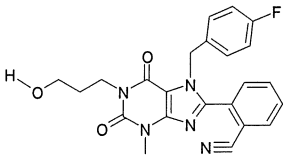
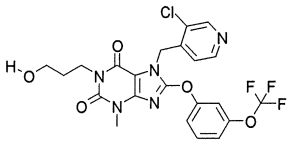
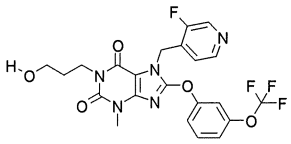
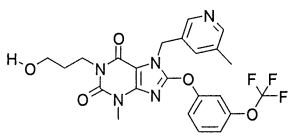
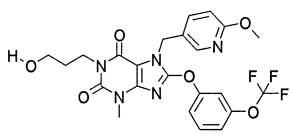
| | |
|---|---|
| 536 |  |
| 537 |  |
| 538 |  |
| 539 |  |
| 540 |  |
| 541 |  |

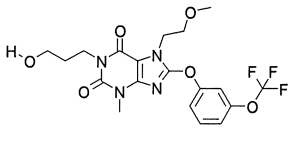
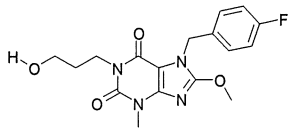
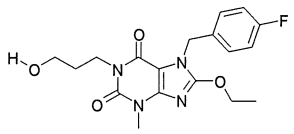
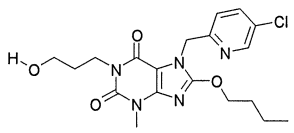
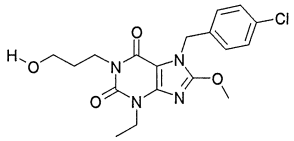
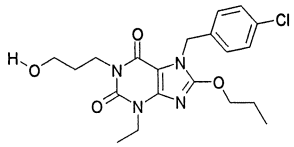
| | |
|---|---|
| 542 |  |
| 543 |  |
| 544 |  |
| 545 |  |
| 546 |  |
| 547 |  |

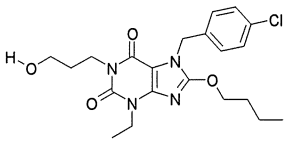
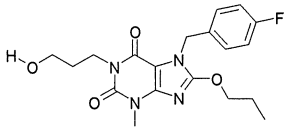
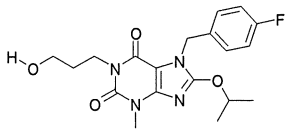
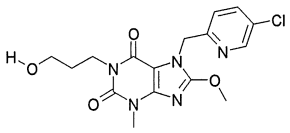
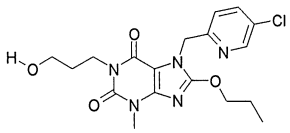
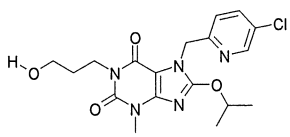
| | |
|---|---|
| 548 |  |
| 549 |  |
| 550 |  |
| 551 |  |
| 552 |  |
| 553 |  |

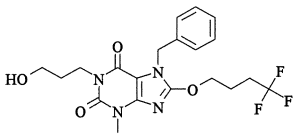
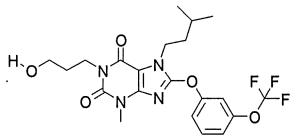
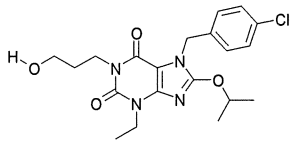
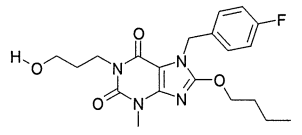
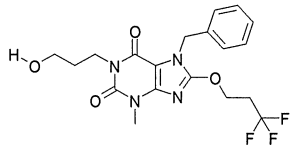
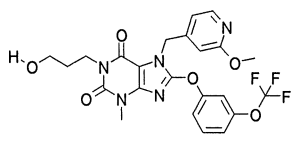
| | |
|---|---|
| 554 |  |
| 555 |  |
| 556 |  |
| 558 |  |
| 559 |  |
| 560 |  |

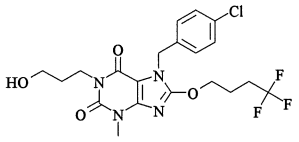
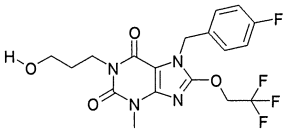
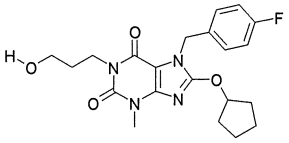
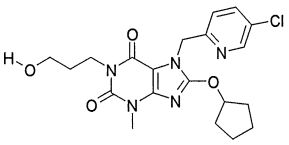
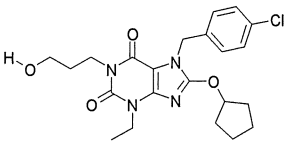
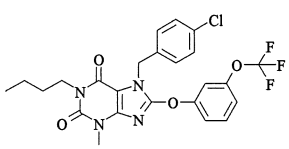
| | |
|---|---|
| 561 |  |
| 562 |  |
| 563 |  |
| 565 |  |
| 566 |  |
| 567 |  |

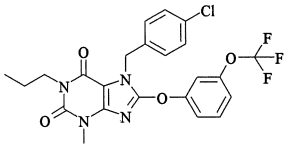
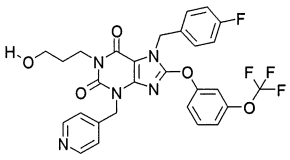
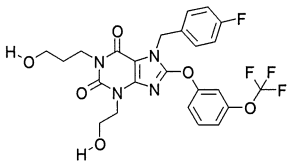
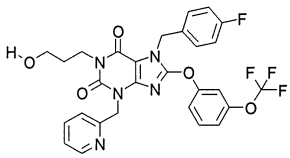
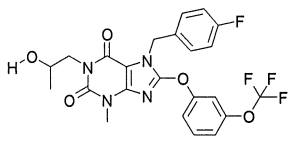
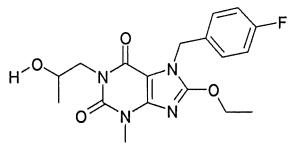
| | |
|---|---|
| 568 |  |
| 569 |  |
| 570 |  |
| 571 |  |
| 572 |  |
| 573 |  |

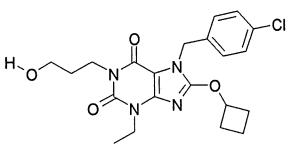
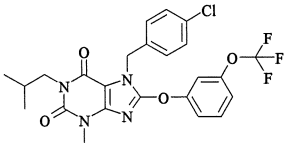
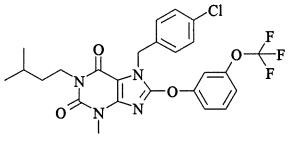
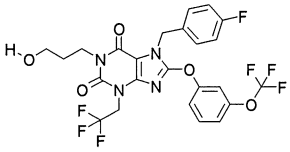
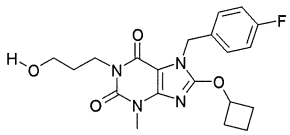
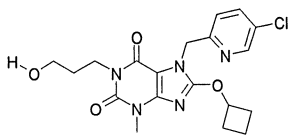
| | |
|---|---|
| 574 |  |
| 575 |  |
| 576 |  |
| 577 |  |
| 578 |  |
| 579 |  |

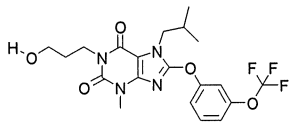
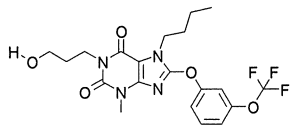
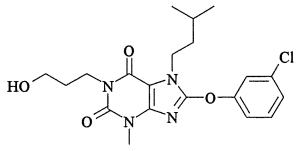
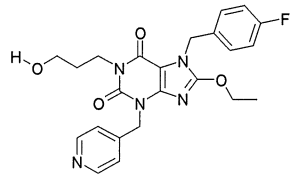
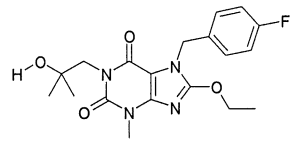
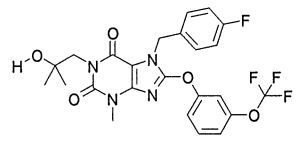
| | |
|---|---|
| 580 |  |
| 581 |  |
| 582 |  |
| 583 |  |
| 584 |  |
| 585 |  |

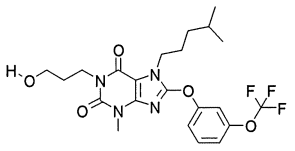
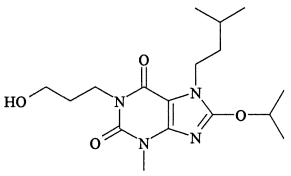
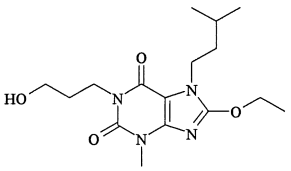
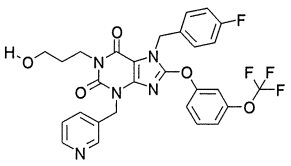
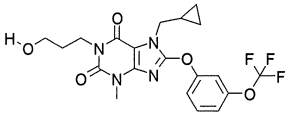
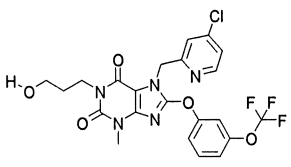
| | |
|---|---|
| 586 |  |
| 587 |  |
| 590 |  |
| 591 |  |
| 592 |  |
| 593 |  |

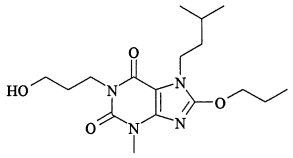
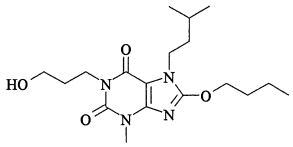
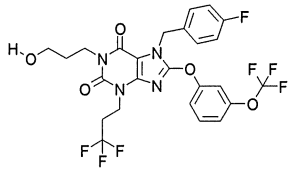
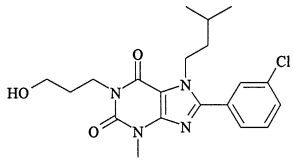
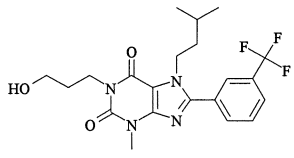
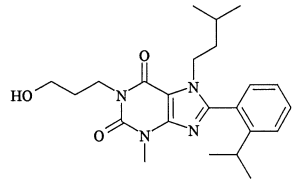
| | |
|---|---|
| 594 |  |
| 595 |  |
| 596 |  |
| 597 |  |
| 598 |  |
| 599 |  |

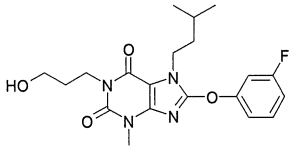
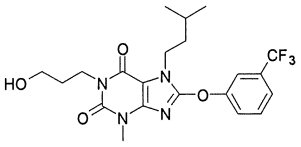
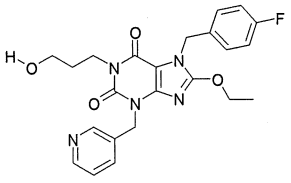
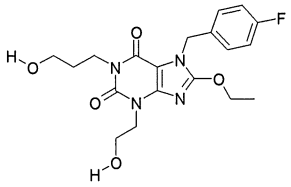
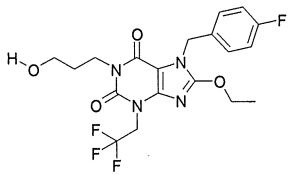
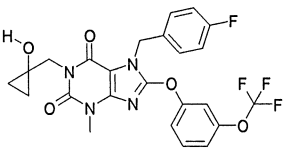
| | |
|---|---|
| 600 |  |
| 601 |  |
| 602 |  |
| 603 |  |
| 604 |  |
| 605 |  |

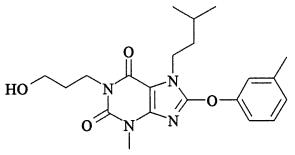
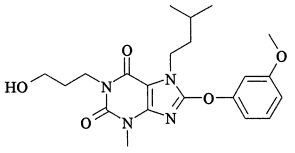
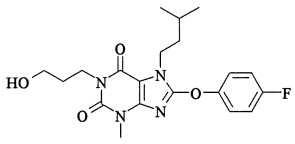
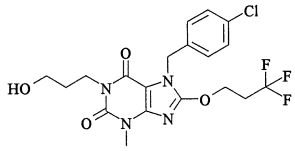
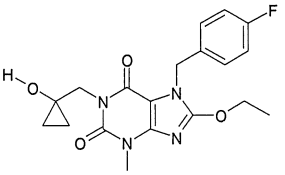
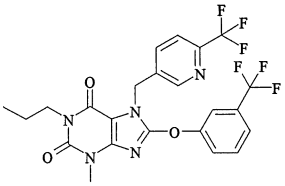
| | |
|---|---|
| 606 |  |
| 607 |  |
| 608 |  |
| 609 |  |
| 610 |  |
| 611 |  |

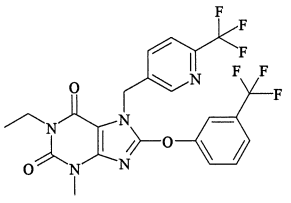
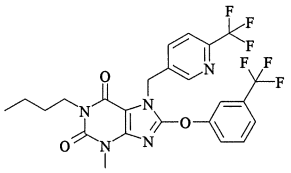
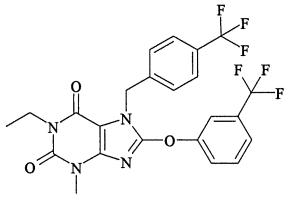
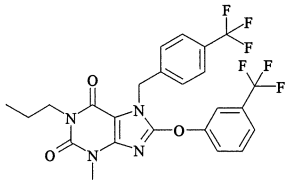
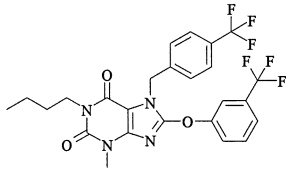
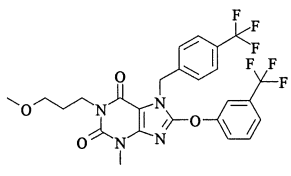
| | |
|---|---|
| 612 |  |
| 613 |  |
| 614 |  |
| 615 |  |
| 616 |  |
| 617 |  |

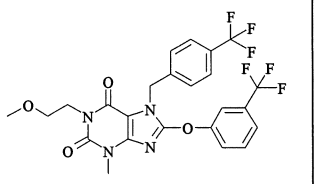
| | |
|---|---|
| 618 |  |
| 619 |  |
| 620 |  |
| 621 |  |
| 622 |  |
| 623 |  |

| | |
|---|---|
| 624 |  |
| 625 |  |
| 626 |  |
| 627 |  |
| 628 |  |
| 629 |  |

| | |
|---|---|
| 630 |  |
| 631 |  |
| 632 |  |
| 633 |  |
| 634 |  |
| 635 |  |

| | |
|---|---|
| 636 |  |
| 637 |  |
| 638 |  |
| 639 |  |
| 640 |  |
| 641 |  |

| | |
|---|---|
| 642 |  |
| 643 |  |
| 644 |  |
| 645 |  |
| 646 |  |
| 647 |  |

| | |
|---|---|
| 648 |  |

Các định nghĩa

Ở các chỗ khác nhau trong bản mô tả, các nhóm thế của hợp chất theo sáng chế được bộc lộ theo các nhóm hoặc dãy nhóm. Dự định rằng sáng chế bao gồm mỗi tổ hợp con và từng tổ hợp con của các thành viên của nhóm và dãy các nhóm này. Ví dụ, thuật ngữ "$C_{1-6}$ alkyl" được dự định bộc lộ cụ thể từng nhóm metyl, etyl, alkyl có 3 nguyên tử cacbon, alkyl có 4 nguyên tử cacbon, alkyl có 5 nguyên tử cacbon, và alkyl có 6 nguyên tử cacbon.

Đối với hợp chất theo sáng chế trong đó một biến số xuất hiện nhiều hơn một lần thì mỗi biến số có thể là một gốc khác nhau được chọn từ nhóm Markush xác định biến số này. Ví dụ, nếu một cấu trúc được mô tả là có hai nhóm R đồng thời có mặt trên cùng một hợp chất; hai nhóm R này có thể là các gốc khác nhau được chọn từ nhóm Markush xác định nhóm R.

Cũng cần hiểu rằng một số dấu hiệu nhất định của sáng chế được mô tả theo các phương án riêng biệt để cho rõ ràng cũng có thể được kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế được mô tả theo một phương án duy nhất cho ngắn gọn cũng có thể được mô tả riêng rẽ hoặc theo tổ hợp con thích hợp bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, "axyl" để chỉ nhóm ($C_1$-$C_6$ alkyl)-C(O)-.

Như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, nhóm "alkyl" một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh và có thể có số nguyên tử cacbon được chỉ rõ tùy ý (tức là $C_1$-$C_6$ để chỉ nhóm có 1 đến 6 nguyên tử cacbon). Ví dụ về nhóm hydrocacbon no bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-

butyl, n-pentyl, isopentyl, nhóm tương tự và nhóm đồng phân của n-pentyl, n-hexyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "alkenyl" có thể là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất một liên kết đôi, và có 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là nhóm $C_2$-$C_6$ alkenyl). Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như etenyl (tức là vinyl), prop-1-enyl (tức là alyl), but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "alkoxy" có thể là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là $C_1$-$C_6$ alkoxy). Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như metoxy, etoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, pentyloxy, hoặc hexyloxy, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "alkynyl" có thể là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất một liên kết ba, có 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là $C_2$-$C_6$ alkynyl). Ví dụ về nhóm alkynyl, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "amit" hoặc "amido" để chỉ gốc hóa học có công thức $–C(O)NR^a$- hoặc $–NR^aC(O)$- trong đó $R^a$ là H hoặc $C_1$-$C_6$ alkyl.

Như được sử dụng ở đây, "amino" hoặc "amin" để chỉ gốc $-NH_2$.

Như được sử dụng ở đây, "alkylamino" để chỉ nhóm có công thức –NH(alkyl), trong đó mỗi nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dialkylamino" để chỉ nhóm có công thức $-N(alkyl)_2$, trong đó mỗi nhóm trong số hai nhóm alkyl này độc lập có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, "aryl" để chỉ gốc hydrocacbon thơm có nhiều liên kết không no, gốc này có thể có một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, 1 đến 2 vòng) được ngưng tụ với nhau hoặc liên kết cộng hóa trị với nhau, có 6 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là nhóm $C_6$-$C_{12}$ aryl). Ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế về nhóm aryl bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, và 4-biphenyl.

Như được sử dụng ở đây, "arylalkyl" để chỉ gốc (aryl)alkyl-, trong đó gốc aryl và alkyl là như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "aryloxy" để chỉ -O-(aryl), trong đó gốc hereroaryl là như được xác định ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "arylalkoxy" để chỉ -O-(arylalkyl), trong đó gốc hereroaryl là như được xác định ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "carboxyl" để chỉ gốc –(C=O)OH.

Như được sử dụng ở đây, "xyano" để chỉ gốc –CN.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" để chỉ gốc có một vòng hoặc nhiều vòng chỉ chứa nguyên tử cacbon và hydro, và có thể là gốc no hoặc không no một phần. Nhóm xycloalkyl bao gồm các nhóm có 3 đến 10 nguyên tử trong vòng (tức là nhóm $C_3$-$C_{10}$ xycloalkyl). Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloseptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodexyl, norbornyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "$C_3$-$C_7$ xycloalkyloxy" để chỉ -O-($C_3$-$C_7$ xycloalkyl), trong đó gốc $C_3$-$C_7$ xycloalkyl là như được xác định ở đây.

Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, như được sử dụng ở đây, "halo" hoặc "halogen" độc lập hoặc là một phần của nhóm thế khác, để chỉ, nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot. Thuật ngữ "halogenua" một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, để chỉ nhóm florua, clorua, bromua, hoặc iodua.

Như được sử dụng ở đây, "haloalkyl" và "haloalkoxy" có thể bao gồm nhóm alkyl và alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo hoặc bằng tổ hợp của chúng. Ví dụ, thuật ngữ "floalkyl" và "floalkoxy" bao gồm nhóm haloalkyl và haloalkoxy tương ứng, trong đó halo là flo.

Như được sử dụng ở đây, "heteroalkyl" có thể bao gồm nhóm alkyl tùy ý được thế, có một hoặc nhiều nguyên tử trong mạch chính được chọn từ nguyên tử không phải cacbon, ví dụ, oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho hoặc tổ hợp của chúng. Một khoảng giá trị bằng số có thể được nêu ra, ví dụ $C_1$-$C_6$ heteroalkyl để chỉ số nguyên tử cacbon trong mạch trong ví dụ này bao gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, gốc -$CH_2OCH_2CH_3$

được gọi là heteroalkyl có 3 nguyên tử cacbon. Sự liên kết với phần còn lại của phân tử có thể được thực hiện thông qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon trong mạch heteroalkyl.

Như được sử dụng ở đây, "heteroaryl" để chỉ gốc thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, $C_2$-$C_{13}$ heteroaryl) bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và gốc này có thể là hệ vòng có một vòng hoặc hai vòng. Gốc hóa trị hai thu được từ gốc heteroaryl hóa trị một có tên kết thúc bằng "-yl" bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử có hóa trị tự do được gọi tên bằng cách bổ sung đuôi "-iden" vào tên của gốc hóa trị 1 tương ứng, ví dụ, nhóm pyridyl có hai điểm gắn là nhóm pyridyliden. Gốc "dị vòng thơm" hoặc "heteroaryl" chứa nitơ để chỉ nhóm thơm trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử của mạch chính của vòng là nguyên tử nitơ. Nhóm heteroaryl có nhiều vòng có thể được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ. (Các) nguyên tử khác loại trong gốc heteroaryl tùy ý được oxy hóa. Một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, nếu có mặt, tùy ý được thế bốn bậc. Nhóm heteroaryl được gắn với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử bất kỳ của vòng. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl (furanyl), quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "heteraryloxy" để chỉ nhóm -O-(heteroaryl), trong đó gốc hereroaryl là như được xác định ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "heteroxycloalkyl" có thể là gốc vòng không thơm ổn định có 3 đến 18 cạnh chứa 2 đến 12 nguyên tử cacbon và 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như dioxolanyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl,

trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholinyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "hydroxy" hoặc "hydroxyl" để chỉ nhóm –OH.

Như được sử dụng ở đây, "hydroxyalkyl" để chỉ nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, được thế bằng nhóm hydroxyl, ví dụ, hydroxypropyl.

Như được sử dụng ở đây, "xyano" để chỉ –CN.

Như được sử dụng ở đây, "nitro" để chỉ $–NO_2$.

Như được sử dụng ở đây, "ure" để chỉ $–NR^a-C(O)-NR^a_2$ hoặc $–NR^a-C(O)NR^a-$, trong đó $R^a$ là H hoặc $C_1$-$C_6$ alkyl.

Như được sử dụng ở đây, "sulfonylure" để chỉ $–S(O)_2-NR^a-C(O)-NR^a-$ hoặc $–NR^a-C(O)-NR^a-SO_2-$, trong đó $R^a$ là H hoặc $C_1$-$C_6$ alkyl.

Như được sử dụng ở đây, "sulfonamidyl" để chỉ nhóm $–S(O)_2-NR^a-$ hoặc $–NR^a-S(O)_2-$, trong đó $R^a$ là H hoặc $C_1$-$C_6$ alkyl.

Thuật ngữ "chất đối kháng" và "chất ức chế" được sử dụng thay thế lẫn nhau để chỉ chất làm giảm hoặc ức chế hoạt tính sinh học, như ức chế hoạt tính của kênh ion, như TRPC5. Kênh ion TRPC5 như được mô tả ở đây bao gồm các cấu trúc đa tiểu phần giống nhau và các cấu trúc đa tiểu phần khác nhau (ví dụ, cấu trúc đa tiểu phần giống nhau TRPC5 và các cấu trúc đa tiểu phần khác nhau TRPC5-TRPC1 hoặc TRPC5-TRPC4). Chất đối kháng TRPC5 bao gồm chất ức chế có tổ hợp bất kỳ của các đặc tính cấu trúc và/hoặc chức năng được bộc lộ ở đây.

"Lượng hữu hiệu" của chất đối kháng TRPC5 liên quan đến phương pháp ức chế hoặc điều trị để chỉ lượng chất đối kháng trong chế phẩm mà khi được sử dụng theo chế độ liều mong muốn sẽ mang lại kết quả lâm sàng hoặc kết quả chức năng mong muốn. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, lượng hữu hiệu của chất đối kháng TRPC5 để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm lượng chất đối kháng TRPC5 hữu hiệu để làm giảm một hoặc nhiều chức năng in vitro hoặc in vivo của kênh TRPC5. Chức năng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân cực màng (ví dụ, chất đối kháng có thể hoạt hóa sự tăng phân cực), dòng ion, nồng độ ion trong tế bào, dòng điện đi ra, và dòng điện đi vào. Các hợp chất có tác dụng đối kháng chức năng TRPC5 bao

gồm các hợp chất có tác dụng đối kháng hoạt tính chức năng in vitro hoặc in vivo của TRPC5. Nếu một hoạt tính chức năng cụ thể chỉ có thể được quan sát dễ dàng trong thử nghiệm in vitro, khả năng của hợp chất ức chế chức năng của TRPC5 trong thử nghiệm in vitro này là thông số đại diện hợp lý của hoạt tính của hợp chất này. Theo một số phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng đủ để ức chế dòng điện trung gian bởi TRPC5 và/hoặc lượng đủ để ức chế dòng ion trung gian bởi TRPC5.

Chất đối kháng TRPC5 để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể được xác định theo hoạt tính của chúng, hoặc sự không có hoạt tính đối với một hoặc nhiều kênh ion khác. Nếu kênh ion khác được nói tới, việc ức chế chức năng của kênh ion khác này được xác định theo cách tương tự. Ví dụ, ức chế kênh ion hoặc hoạt tính của kênh ion nghĩa là chất đối kháng ức chế một hoặc nhiều hoạt tính chức năng của kênh ion khác này. Các chức năng này bao gồm dòng điện trung gian bởi kênh ion cụ thể, dòng ion, hoặc sự phân cực màng.

Thuật ngữ "phòng ngừa" là đã biết rõ trong lĩnh vực này, và khi được sử dụng liên quan đến một tình trạng, như tình trạng tái phát tại chỗ, bệnh như bệnh ung thư, phức hợp hội chứng như suy tim hoặc tình trạng bệnh bất kỳ khác, là đã biết rõ trong lĩnh vực này, và bao gồm việc sử dụng dược phẩm có tác dụng làm giảm tần suất, hoặc làm chậm sự khởi phát, của các triệu chứng của tình trạng bệnh ở đối tượng so với đối tượng không sử dụng dược phẩm. Do đó, việc phòng ngừa bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, làm giảm số lượng khối u ung thư phát hiện được ở nhóm bệnh nhân được điều trị dự phòng so với nhóm đối chứng không được điều trị, và/hoặc làm chậm sự xuất hiện khối u ung thư phát hiện được trong nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị, ví dụ, ở mức có ý nghĩa thống kê và/hoặc lâm sàng. Phòng ngừa bệnh nhiễm trùng bao gồm, ví dụ, làm giảm số lần chẩn đoán bệnh nhiễm trùng trong nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị, và/hoặc làm chậm sự khởi phát triệu chứng của bệnh nhiễm trùng trong nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị. Ví dụ, phòng ngừa chứng đau bao gồm, làm giảm mức độ đau, hoặc theo cách khác làm chậm cảm nhận đau ở các đối tượng trong nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị.

Thuật ngữ "tiền dược chất" được dự định bao gồm các hợp chất mà trong điều kiện sinh lý sẽ được chuyển hóa thành chất có hoạt tính điều trị theo sáng chế. Phương

pháp thông thường để điều chế tiền dược chất bao gồm thủy phân các gốc đã chọn trong điều kiện sinh lý để tạo ra phân tử mong muốn. Theo các phương án khác, tiền dược chất được chuyển hóa nhờ hoạt tính enzym của động vật chủ.

Thuật ngữ "phân tử nhỏ" để chỉ hợp chất có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 2500 amu, tốt hơn là nhỏ hơn 2000 amu, còn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1500 amu, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1000 amu, hoặc tốt nhất là nhỏ hơn 750 amu.

Thuật ngữ "TRPC5", "protein TRPC5 ", và "kênh TRPC5" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này. Nếu không được chỉ rõ, thuật ngữ TRPC5 bao gồm các cấu trúc đa tiểu phần giống nhau (ví dụ, cấu trúc đa tiểu phần giống nhau TRPC5) và các cấu trúc đa tiểu phần khác nhau (ví dụ, cấu trúc đa tiểu phần khác nhau TRPC5-TRPC1).

Thuật ngữ "sản phẩm chuyển hóa oxy hóa" được dự định bao gồm các hợp chất được tạo ra bằng cách chuyển hóa hợp chất gốc trong điều kiện sinh lý thông thường. Cụ thể, sản phẩm chuyển hóa oxy hóa được tạo ra bằng cách oxy hóa hợp chất gốc trong quá trình chuyển hóa. Ví dụ, nhóm thioete có thể được oxy hóa thành sulfoxit hoặc sulfon tương ứng.

Thuật ngữ "solvat" như được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất được tạo ra bằng cách solvat hóa (ví dụ, hợp chất được tạo ra bằng cách kết hợp phân tử dung môi với phân tử hoặc ion chất tan).

Thuật ngữ "hydrat" như được sử dụng ở đây, để chỉ hợp chất được tạo ra bằng cách kết hợp nước với hợp chất gốc.

Thuật ngữ "điều trị" bao gồm điều trị phòng bệnh và/hoặc điều trị chữa bệnh. Thuật ngữ "điều trị phòng bệnh hoặc điều trị chữa bệnh" là đã biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm việc cho vật chủ sử dụng một hoặc nhiều dược phẩm. Nếu việc điều trị được sử dụng trước khi tình trạng bệnh không mong muốn biểu hiện lâm sàng (ví dụ, bệnh hoặc tình trạng không mong muốn khác của động vật chủ) thì việc điều trị là phòng bệnh (tức là việc điều trị này bảo vệ vật chủ chống lại sự phát triển tình trạng bệnh không mong muốn), trong khi nếu việc điều trị được sử dụng sau khi tình trạng bệnh không mong muốn đã biểu hiện thì việc điều trị là chữa bệnh (tức là việc điều trị

này nhằm để loại bỏ, cải thiện, hoặc ổn định tình trạng không mong muốn hiện có hoặc các tác dụng phụ của chúng).

Thuật ngữ "hợp chất" và "chất" được sử dụng thay thế lẫn nhau để chỉ chất ức chế/chất đối kháng theo sáng chế. Theo một số phương án nhất định, hợp chất này là phân tử hữu cơ hoặc vô cơ nhỏ, ví dụ, có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 7500 amu, tốt hơn là nhỏ hơn 5000 amu, và còn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2000, 1500, 1000, hoặc 600 amu. Các hợp chất này có thể liên kết với và ức chế chức năng của TRPC5. Theo một số phương án khác, hợp chất này là axit nucleic, ví dụ, oligonucleotit đối nghĩa TRPC5 hoặc cấu trúc TRPC5 ARNi. Các hợp chất này có thể ức chế sự biểu hiện TRPC5, nhờ đó ức chế hoạt tính của TRPC5. Các hợp chất làm ví dụ khác có thể tác dụng như chất ức chế bao gồm ribozym và các mảnh peptit.

Các hợp chất tương đương được dự định của các hợp chất được mô tả ở trên bao gồm các hợp chất tương ứng với chúng, và có đặc tính chung giống với chúng (ví dụ, khả năng đối kháng hoạt tính TRPC5), trong đó một hoặc nhiều sự thay đổi đơn giản của nhóm thế được tạo ra không làm ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả của hợp chất này. Nói chung, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp được thể hiện trên các sơ đồ phản ứng chung như được mô tả dưới đây, hoặc bằng các phương pháp cải biến của chúng, bằng cách sử dụng nguyên liệu đầu, chất phản ứng dễ kiếm, và các quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà chính chúng là đã biết, nhưng không được nêu ở đây.

Nhằm mục đích của sáng chế, các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87. Cũng nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ "hydrocacbon" được dự định bao gồm tất cả các hợp chất chấp nhận được có ít nhất một nguyên tử hydro và một nguyên tử cacbon. Theo khía cạnh chung, hydrocacbon chấp nhận được này bao gồm hợp chất hữu cơ thơm và không thơm, mạch vòng và không vòng, mạch nhánh và không nhánh, vòng cacbon hoặc dị vòng có thể được thế hoặc không được thế.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể là hợp chất không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, đều được dự định nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng có thể

được tách ở dạng raxemic hoặc quay quang. Phương pháp điều chế dạng quay quang từ chất ban đầu quay quang là đã biết trong lĩnh vực này, như tách hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, liên kết đôi C=N, và chất tương tự cũng có thể có mặt trong hợp chất được mô tả ở đây, và tất cả các chất đồng phân ổn định này được dự định thuộc phạm vi sáng chế. Chất đồng phân dị hình cis và trans của hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân hoặc các dạng đồng phân riêng biệt.

Quá trình tách hỗn hợp raxemic của hợp chất có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng "axit tách không đối xứng" là axit hữu cơ quay quang tạo muối. Chất tách thích hợp cho phương pháp kết tinh phân đoạn là axit quay quang như dạng D và L của axit tartric, axit diaxetyltartric, axit dibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau như axit β-camphorsulfonic. Các chất tách khác thích hợp cho phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của α-metylbenzylamin (ví dụ, dạng S và R, hoặc các dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan, và chất tương tự.

Quá trình tách hỗn hợp raxemic cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột chứa chất tách quay quang (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Hỗn hợp dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng tautome, như tautome keto-enol.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử xuất hiện trong hợp chất trung gian hoặc hợp chất cuối. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được đánh dấu phóng xạ bằng chất đồng vị phóng xạ như triti ($^{3}H$) hoặc cacbon-14 ($^{14}C$). Tất cả các biến thể đồng vị có hoạt tính phóng xạ hoặc không có hoạt tính phóng xạ đều được dự định thuộc phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat cũng như dạng solvat, kể cả dạng hydrat. Nói chung, dạng solvat là tương đương với dạng không solvat và đều thuộc phạm vi của sáng chế. Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở nhiều dạng kết

tinh hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý là tương đương đối với các ứng dụng được dự định bởi sáng chế và được dự định thuộc phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "muối dược dụng" bao gồm muối của hợp chất theo sáng chế được điều chế với axit hoặc bazơ tương đối không độc. Muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với lượng đủ của bazơ mong muốn, ở dạng nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Ví dụ về muối cộng bazơ dược dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amino hữu cơ, hoặc muối magie, hoặc muối tương tự. Muối cộng axit có thể được điều chế bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với lượng đủ của axit mong muốn, ở dạng nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Ví dụ về muối cộng axit dược dụng bao gồm các muối thu được từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit cacbonic, axit monohydrocacbonic, axit phosphoric, axit monohydrophosphoric, axit dihydrophosphoric, axit sulfuric, axit monohydrosulfuric, axit hydroiodic, hoặc axit phosphorơ và axit tương tự, cũng như muối thu được từ axit hữu cơ tương đối không độc như axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit isobutyric, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, axit sucxinic, axit suberic, axit fumaric, axit lactic, axit mandelic, axit phtalic, axit benzensulfonic, axit p-tolylsulfonic, axit xitric, axit tartric, axit metansulfonic, và axit tương tự. Sáng chế cũng bao gồm muối của axit amin như arginat và muối tương tự, và muối của axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc galactunoric và axit tương tự (ví dụ, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

Tốt hơn nếu các dạng trung tính của hợp chất theo sáng chế được tái sinh bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Hợp chất gốc khác với các dạng muối khác nhau ở một số đặc tính vật lý, như độ tan trong dung môi phân cực, nhưng các muối này là tương đương với hợp chất gốc đối với các mục đích của sáng chế.

Thuật ngữ "hoạt tính chất gây sốt đủ thấp" liên quan đến dược phẩm, để chỉ dược phẩm không chứa chất gây sốt với lượng sẽ dẫn tới tác dụng có hại (ví dụ, kích ứng, sốt, viêm, tiêu chảy, suy hô hấp, sốc nội độc tố v.v..) ở đối tượng được sử dụng dược phẩm này. Ví dụ, thuật ngữ này để chỉ dược phẩm không chứa hoặc hầu như không chứa nội độc tố như lipopolysacarit (LPS).

Bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng liên quan đến chức năng của TRPC5

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp và dược phẩm để ức chế chức năng của kênh TRPC5 in vitro hoặc in vivo. Chức năng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dòng điện trung gian bởi TRPC5. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) có tác dụng ức chế chọn lọc mức độ biểu hiện và/hoặc hoạt tính của protein TRPC5. Nói cách khác, theo một phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế ưu tiên ức chế hoạt tính của protein TRPC5 so với hoạt tính của một hoặc nhiều kênh ion khác.

Điều trị rối loạn liên quan đến lo âu và hoảng sợ

Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn liên quan đến lo âu và hoảng sợ (ví dụ, Riccio et al. (2009) Cell 137:761-72). Ví dụ về các rối loạn này bao gồm rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn hoảng sợ, chứng sợ khoảng rộng, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn hoảng sợ, rối loạn lo âu xã hội, rối loạn ám ảnh-cưỡng bức, và lo sợ phân ly.

Rối loạn trí nhớ, vận động và khí sắc

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể dùng để điều trị bệnh Parkinson, bệnh động kinh, rối loạn trí nhớ, đột quỵ, bệnh co giật, và rối loạn khí sắc. Rối loạn khí sắc bao gồm bệnh trầm cảm (ví dụ, bệnh trầm cảm nặng, bệnh trầm cảm tâm thần, rối loạn tính khí, và bệnh trầm cảm sau sinh) và rối loạn lưỡng cực (ví dụ, rối loạn lưỡng cực typ I, rối loạn lưỡng cực typ II, và bệnh tâm thần chu kỳ). Rối loạn trí nhớ là các tình trạng liên quan đến sự suy giảm trí nhớ bất kỳ và có thể là do bệnh Alzheimer, chứng mất trí nhớ, chứng mất ngôn ngữ, bệnh vữa xơ động mạch, tổn thương não hoặc rối loạn não, khối u não, hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh Creutzfedt-Jacob, chứng mất trí nhớ phân ly, bệnh trầm cảm, chứng quên vắng ý thức, bệnh Huntington, rối loạn khả năng học tập, rối loạn giấc ngủ, rối loạn đa nhân cách, chứng đau, rối loạn stress sau chấn thương, bệnh tâm thần phân liệt, chấn thương do thể thao, đột quỵ, và hội chứng Wernicke-Korsakoff.

Điều trị chứng đau, tình trạng nhạy cảm với chứng đau và nhạy cảm tiếp xúc, hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến chứng đau

Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc làm thuyên giảm chứng đau. Các chứng đau làm ví dụ có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau do cảm thụ thần kinh, đau do viêm, và đau do nguyên nhân thần kinh. Chứng đau có thể là đau mạn tính hoặc cấp tính.

Hợp chất theo sáng chế có thể là đặc biệt hữu ích để điều trị chứng đau liên quan đến bệnh ung thư, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, đau dây thần kinh sau ecpet, bỏng, và các chỉ định điều trị khác được nêu chi tiết ở trên. Để minh họa thêm, các chỉ định làm ví dụ khác mà hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bao gồm chứng đau miệng, đau vùng chậu, bệnh Fabry, hội chứng đau khu vực phức hợp, bệnh viêm tụy, và hội chứng đau cơ xơ hóa.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng liên quan đến việc phòng hoặc điều trị tình trạng nhạy cảm với chứng đau và nhạy cảm tiếp xúc. Chứng đau hoặc tình trạng nhạy cảm với chứng đau và nhạy cảm tiếp xúc có thể được chỉ ra trong các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh thần kinh do đái tháo đường, chứng đau vú, bệnh vảy nến, eczema, bệnh viêm da, bỏng, đau dây thần kinh sau ecpet (bệnh zona), đau do cảm thụ thần kinh, đau thần kinh ngoại vi và đau thần kinh trung tâm, chứng đau mạn tính, đau do khối u và bệnh ung thư, tổn thương tủy sống, tổn thương do nghiền nát và đau do chấn thương, chứng đau nửa đầu, chứng đau mạch và chứng đau mạch máu não, đau do bệnh tế bào hình liềm, đau do bệnh viêm đa khớp dạng thấp, đau cơ xương bao gồm điều trị các dấu hiệu và các triệu chứng của bệnh viêm xương khớp và bệnh viêm đa khớp dạng thấp, chứng đau vùng mặt-miệng và chứng đau vùng mặt, bao gồm rối loạn về răng, rối loạn thái dương-hàm, và đau vùng chậu hoặc đau lưng dưới liên quan đến bệnh ung thư, đau liên quan đến vết rạch phẫu thuật, đau do viêm và không viêm, đau tạng, đau do căn nguyên tâm lý và đau mô mềm do viêm, đau liên quan đến đau cơ xơ hóa, và loạn dưỡng giao cảm phản xạ, và đau do sỏi thận hoặc nhiễm trùng đường niệu.

Phần nêu trên chỉ để làm ví dụ về các bệnh và tình trạng gây ra hoặc dẫn đến tình trạng viêm, tổn thương, loét hoặc các nguồn gây đau miệng khác. Theo các phương án

khác, chứng đau miệng là do tổn thương ở miệng, hàm, môi, lợi hoặc răng. Theo các phương án khác, chứng đau miệng là do phẫu thuật ở miệng, ví dụ, phẫu thuật đối với bệnh ung thư, nhổ răng, hoặc tạo hình hàm. Các tình trạng khác có thể dẫn tới loét miệng, và do đó chứng đau miệng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh thủy đậu, bệnh zona, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân do nhiễm khuẩn, bệnh giang mai, bệnh lao, bệnh viêm lợi hoại tử cấp tính, và hội chứng bỏng rát miệng.

Hội chứng đau cơ xơ hóa (Fibromyalgia syndrom: FMS) là tình trạng đau cơ xương và rối loạn mệt mỏi phổ biến. Đau cơ xơ hóa đặc trưng bởi tình trạng đau trong cơ, dây chằng và gân. Tình trạng này ảnh hưởng đến phụ nữ nhiều hơn nam giới, và xuất hiện ở mọi độ tuổi. Nói chung, FMS được ước tính là ảnh hưởng đến 3-6% dân số. Các bệnh nhân đã mô tả tình trạng đau liên quan đến đau cơ xơ hóa là đau sâu trong cơ, đau nhói, đau buốt, và đau như bị dao đâm. Đôi khi, tình trạng đau này bao gồm cảm giác bỏng rát. Tình trạng đau và cứng thường nặng hơn vào buổi sáng hoặc sau khi sử dụng lặp đi lặp lại nhiều lần một nhóm cơ cụ thể.

Ngoài ra, mức độ mệt mỏi thay đổi từ nhẹ đến mất khả năng thường liên quan đến đau cơ xơ hóa. Các triệu chứng khác của đau cơ xơ hóa bao gồm các triệu chứng dạ dày-ruột. Hội chứng ruột kích thích (Irritable bowel syndrome: IBS) và các triệu chứng tương tự hội chứng IBS như chứng táo bón, tiêu chảy, thường xuyên đau bụng, bụng đầy hơi, và buồn nôn xuất hiện ở khoảng 40 đến 70% bệnh nhân FMS. Bệnh trào ngược axit hoặc bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (gastroesophogeal reflux disease: GERD) xuất hiện với tần suất tương tự.

Hội chứng đau khu vực phức hợp (CRPS; còn được gọi là hội chứng đau khu vực mạn tính) là tình trạng đau mạn tính. Trước đây, CRPS được gọi là loạn dưỡng giao cảm phản xạ (Reflex Sympathetic Dystrophy: RSD). CRPS là bệnh thần kinh mạn tính, đau đớn và tiến triển ảnh hưởng đến da, cơ, khớp, và xương. Hội chứng này thường phát triển ở chi bị tổn thương, như chân bị gãy xương hoặc sau khi phẫu thuật. Tuy nhiên, nhiều trường hợp chỉ liên quan đến tổn thương nhỏ, như bong gân, và đôi khi không có tổn thương. CRPS bao gồm tình trạng đau liên tục, dữ dội không tỷ lệ với mức độ nặng của tổn thương. Tình trạng đau này nặng thêm chứ không cải thiện theo thời gian.

Mặc dù hội chứng CRPS có thể ảnh hưởng đến các khu vực khác nhau của cơ thể, bệnh này thường ảnh hưởng nhất đến tay, chân, bàn tay, hoặc bàn chân. Thông thường, tình trạng đau bắt đầu ở một phần của chi, nhưng theo thời gian sẽ lan rộng ra toàn bộ chi này hoặc thậm chí lan sang chi khác. Dấu hiệu thông thường bao gồm các thay đổi đột ngột về màu sắc và nhiệt độ của da trên chi hoặc bộ phận cơ thể bị ảnh hưởng, đi kèm với tình trạng đau bỏng rát, da nhạy cảm, đổ mồ hôi, và sưng tấy.

Hợp chất được bộc lộ ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung và chứng đau liên quan đến bệnh này.

Bệnh và rối loạn thần kinh hoặc thoái hóa thần kinh

Bệnh và rối loạn thoái hóa thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis: ALS), và các rối loạn khác ở não do chấn thương hoặc nguyên nhân gây chấn thương khác kể cả lão hóa gây ra.

Các cơ chế liên quan đến sự truyền tín hiệu canxi có thể thay đổi trong nhiều bệnh thoái hóa thần kinh và trong các bệnh do tổn thương não gây ra. Ví dụ, nguyên bào sợi hoặc lympho bào T của các bệnh nhân bị bệnh AD có sự tăng mức độ giải phóng $Ca^{2+}$ từ các nguồn dự trữ trong tế bào so với bệnh nhân đối chứng (Ito et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:534-538; Gibson et al. (1996) Biochem. Biophys. ACTA 1316:71-77; Etchenberrigaray et al. (1998) Neurobiology of Disease, 5:37-45). Phù hợp với các quan sát này, các đột biến của gen presenilin (PS1 hoặc PS2) liên quan đến bệnh AD gia đình (FAD) đã được chứng minh là làm tăng mức độ giải phóng $Ca^{2+}$ trung gian bởi InsP3 từ nguồn dự trữ trong tế bào (Guo et al. (1996) Neuro Report, 8:379-383; Leissring et al. (1999) J. Neurochemistry, 72:1061-1068; Leissring et al. (1999) J. Biol. Chem. 274 (46):32535-32538; Leissring et al. (2000) J. Cell Biol. 149 (4):793-797; Leissring et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97 (15):8590-8593). Ngoài ra, các đột biến của gen PS1 hoặc PS2 liên quan đến sự tăng mức độ tạo ra peptit amyloit β gây chứng thoái hóa dạng tinh bột trong bệnh AD được thông báo là có liên quan đến sự giảm mức canxi trong tế bào (Yoo et al. (2000) Neuron, 27 (3):561-572).

Tổn thương não do chấn thương trên thực nghiệm đã được chứng minh là khơi mào sự rối loạn nghiêm trọng nồng độ $Ca^{2+}$ trong não, điều này có thể góp phần làm tổn

thương thêm tế bào thần kinh. Mức $Ca^{2+}$ trong tế bào có thể tăng lên bằng nhiều kênh ion khác nhau. Cũng đã chứng minh được rằng chất phong bế kênh có thể có lợi trong việc điều trị rối loạn chức năng thần kinh vận động khi được sử dụng trong thời gian sau chấn thương cấp tính (Cheney et al. (2000) J. Neurotrauma, 17 (1):83-91).

Co giật

Độc tính kích thích có nguồn gốc khác nhau dẫn tới co giật. Sự kích động tế bào thần kinh quá mức thông thường có thể gây ra hoạt động co giật. Các hợp chất có tác dụng làm giảm tình trạng quá kích động của các tập hợp nơron tương ứng có khả năng đáng kể trong việc làm giảm hoạt động co giật. Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế TRPC5 có thể làm giảm tình trạng quá kích động và do đó giảm hoạt động co giật.

Bệnh thận protein niệu

TRPC5 cũng được biểu hiện trong tế bào có chân của thận. Tác dụng điều biến ức chế động học actin và tế bào của TRPC5 và TRPC6 trong các tế bào có chân đã được thông báo (Tian et al., (2010) Science Signaling). Do đó, việc ức chế TRPC5 có thể ảnh hưởng đến phản ứng của tế bào có chân đối với tổn thương.

Điều trị kết hợp

Sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng in vitro và in vivo. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm và dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có tác dụng ức chế hoạt tính TRPC5. Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có tính chọn lọc. Nói cách khác, theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế ưu tiên ức chế hoạt tính TRPC5 hơn là ức chế hoạt tính của kênh ion khác. Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) ưu tiên ức chế hoạt tính của TRPC5 hơn là hoạt tính của TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPC3, TRPC6, TRPC7, TRPA1, và/hoặc TRPM8. Ví dụ, theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) ức chế hoạt tính của TRPC5 và còn ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều kênh trong số TRPC4, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPC3, TRPC6, TRPC7, TRPA1, và TRPM8.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất có hoạt tính dược khác. Ví dụ về các chất có hoạt tính dược khác này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống trầm cảm, chất trị bệnh lo âu, chất trị bệnh động kinh,

chất kháng viêm (ví dụ, NSAIDS, chất đối kháng thụ thể bradykinin, hormon và autacoit như corticosteroit), hoặc chất trị bệnh đau nửa đầu. Một số hoạt chất thuộc nhiều hơn một loại chất.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với thuốc giảm đau. Thuốc giảm đau thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất opioit, glucocorticosteroit, thuốc kháng viêm không steroit, naphtylalkanon, oxicam, dẫn xuất para-aminophenol, axit propionic, dẫn xuất axit propionic, salixylat, fenamat, dẫn xuất fenamat, pyrozol, và dẫn xuất pyrozol. Ví dụ về hợp chất giảm đau này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, codein, hydrocodon, hydromorphon, levorpharnol, morphin, oxycodon, oxymorphon, butorphanol, dezoxin, nalbuphin, pentazoxin, etodolac, indomethaxin, sulindac, tolmetin, nabumeton, piroxicam, axetaminophen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, diclofenac, oxaprozin, aspirin, diflunisal, axit meclofenamic, axit mefanamic, prednisolon, và dexametason. Thuốc giảm đau được ưu tiên là thuốc kháng viêm không steroit và opioit (tốt hơn là morphin).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc điều trị gây đau khi sử dụng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc gây mê, để làm giảm chứng đau do sử dụng thuốc gây mê. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu để làm giảm chứng đau gây bởi việc sử dụng chất hóa trị liệu.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với hợp chất kháng viêm không steroit. Hợp chất kháng viêm không steroit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piroxicam, diclofenac, etodolac, indomethacin, ketoralac, oxaprozin, tolmetin, naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen, ibuprofen, axit mefenamic, sulindac, apazon, phenylbutazon, aspirin, celecoxib và Rofecoxib.

Dược phẩm

Mặc dù hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, tốt hơn nếu sử dụng hợp chất này dưới dạng dược phẩm, trong đó hợp chất này được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng. Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng theo cách thuận tiện bất kỳ trong thuốc dùng cho người hoặc thuốc thú

y. Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể là tiền dược chất, ví dụ, có thể được chuyển hóa thành hoạt chất trong điều kiện sinh lý.

Thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, chất, dược phẩm, và hoặc dạng liều mà trong phạm vi quyết định y học hợp lý là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, phù hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Ví dụ về chất mang dược dụng bao gồm: (1) đường, như lactoza, glucoza và sucroza; (2) tinh bột, như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây ; (3) xenluloza, và dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; (4) bột tragacan; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) bột talc; (8) tá dược, như bơ ca cao và sáp dùng cho thuốc đạn; (9) dầu như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu vừng, dầu oliu, dầu ngô và dầu đậu tương; (10) glycol, như propylen glycol; (11) polyol, như glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; (12) este, như etyl oleat và etyl laurat; (13) aga; (14) chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15) axit alginic; (16) nước không chứa chất gây sốt; (17) nước muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) rượu etylic; (20) dung dịch đệm phosphat; (21) xyclodextrin như Captisol®; và (22) các chất tương hợp không độc khác được sử dụng trong dược phẩm.

Ví dụ về chất chống oxy hóa dược dụng bao gồm: (1) chất chống oxy tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit và chất tương tự; (2) chất oxy hóa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol butyl hóa (BHA), hydroxytoluen butyl hóa (BHT), lexithin, propyl galat, alpha-tocopherol, và chất tương tự; và (3) chất tạo chelat kim loại, như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartric, axit phosphoric, và chất tương tự.

Các dạng liều rắn (ví dụ, viên nang, viên nén, viên tròn, viên bao đường, bột, hạt và dạng tương tự) có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mang dược dụng, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat, và/hoặc chất bất kỳ trong số các chất sau: (1) chất độn, như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; (2) chất kết dính, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrolidon, sucroza và/hoặc acaxia; (3) chất tạo ẩm, như glyxerol; (4) chất phân rã, như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột

khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat, và natri cacbonat; (5) chất làm chậm hòa tan, như parafin; (6) chất tăng cường hấp thu, như hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất thấm ướt, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat; (8) chất hấp thụ như cao lanh và đất sét bentonit; (9) chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng; và (10) chất màu.

Dược phẩm dạng liều lỏng có thể bao gồm nhũ tương dược dụng, vi nhũ, dung dịch, hỗn dịch, xirô và cồn ngọt. Ngoài hợp chất theo sáng chế, dược phẩm dạng liều lỏng có thể chứa chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa, như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (cụ thể, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurylic, polyetylen glycol và este của axit béo và sorbitan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài hợp chất theo sáng chế, hỗn dịch có thể chứa chất tạo hỗn dịch, ví dụ, rượu isostearylic etoxy hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài hợp chất theo sáng chế, pomat, thuốc nhão, kem và gel có thể chứa tá dược, như chất béo động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacan, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silixic, bột talc và kẽm oxit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài hợp chất theo sáng chế, bột và khí dung có thể chứa tá dược như lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp các chất này. Ngoài ra, khí dung có thể chứa chất đẩy thông thường, như cloflo-hydrocacbon và hydrocacbon không được thế dễ bay hơi, như butan và propan.

Dược phẩm có thể được trình bày thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Lượng hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi phụ thuộc vào vật chủ được điều trị, cách sử dụng cụ thể. Lượng hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều đơn nói chung sẽ là lượng hợp chất tạo ra tác dụng điều trị. Nói chung, trong 100% dược phẩm, lượng hợp chất theo sáng chế sẽ

nằm trong khoảng từ 1% đến 99% , tốt hơn là từ 5% đến 70%, tốt nhất là từ 10% đến 30%.

Viên nén, và các dạng liều rắn khác của dược phẩm được bộc lộ ở đây, như viên bao đường, viên nang, viên tròn và hạt, có thể tùy ý được khía hoặc được bào chế có lớp bao và vỏ, như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng cũng có thể được bào chế để giải phóng chậm hoặc giải phóng có kiểm soát hoạt chất trong đó, ví dụ, bằng cách sử dụng hydroxypropylmetyl xenluloza với tỷ lệ khác nhau để tạo ra profin giải phóng thuốc mong muốn, các nền polyme khác, liposom và/hoặc vi cầu. Chúng có thể được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa chất tiệt trùng vào ở dạng hỗn hợp chất rắn vô trùng có thể được hòa tan trong nước vô trùng, hoặc môi trường vô trùng tiêm được khác ngay trước khi sử dụng. Các dược phẩm này cũng có thể tùy ý chứa chất cản sáng và có thể có thành phần để chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc ưu tiên giải phóng (các) hoạt chất trong phần nhất định của đường dạ dày-ruột tùy ý theo cách giải phóng chậm. Ví dụ về hỗn hợp nền có thể được sử dụng bao gồm polyme và sáp. Hoạt chất cũng có thể ở dạng được bao vi nang bằng một hoặc nhiều tá dược được mô tả ở trên, nếu thích hợp.

Dạng liều để sử dụng khu trú hoặc sử dụng qua da của hợp chất theo sáng chế bao gồm bột, khí dung, pomat, thuốc nhão, kem, thuốc rửa, gel, dung dịch, miếng dán và thuốc xông. Hoạt chất có thể được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng, và với chất bảo quản bất kỳ, chất đệm, hoặc chất đẩy có thể cần đến.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được cung cấp nhờ dụng cụ cung cấp thuốc. Dụng cụ làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ống thông, dây dẫn, sten, hoặc dụng cụ đặt trong lòng mạch khác. Dụng cụ cung cấp thuốc làm ví dụ khác còn bao gồm miếng dán, băng cuộn, dụng cụ bảo vệ hàm, hoặc dụng cụ nha khoa. Miếng dán thấm thuốc qua da có ưu điểm bổ sung là tạo ra sự giải phóng có kiểm soát hợp chất theo sáng chế cho cơ thể. Các dạng liều này có thể được tạo ra bằng cách hòa tan hoặc phân tán hợp chất theo sáng chế trong môi trường thích hợp. Chất tăng cường hấp thu cũng có thể được sử dụng để làm tăng dòng hợp chất qua da. Tốc độ dòng này có thể được kiểm soát bằng cách tạo màng kiểm soát tốc độ hoặc phân tán hợp chất trong nền hoặc gel polyme.

Dược phẩm dùng cho mắt, thuốc mắt mỡ, thuốc nhỏ mắt, dung dịch dùng cho mắt và dạng tương tự cũng được dự định là thuộc phạm vi sáng chế.

Trong một số trường hợp, để kéo dài tác dụng của dược chất, cần làm chậm quá trình hấp thu dược chất khi tiêm dưới da hoặc tiêm trong cơ. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn dịch lỏng của chất kết tinh hoặc vô định hình có tính tan kém trong nước. Khi đó, tốc độ hấp thu dược chất phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, tốc độ này lại có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng kết tinh. Theo cách khác, sự hấp thu chậm của dược chất được sử dụng ngoài đường tiêu hóa đạt được bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch dược chất này trong chất dẫn thuốc là dầu.

Các dược phẩm dùng để tiêm tác dụng chậm được bào chế bằng cách tạo nền vi nang chứa hợp chất theo sáng chế trong polyme phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuốc vào tỷ lệ của thuốc với polyme, và tính chát của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng thuốc có thể được kiểm soát. Ví dụ về polyme phân hủy sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Dược phẩm dùng để tiêm tác dụng chậm còn được bào chế bằng cách đưa dược chất vào liposom hoặc vi nhũ tương hợp với mô của cơ thể.

Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng dưới dạng dược phẩm cho người và động vật, nó có thể được sử dụng ở dạng hợp chất như vậy hoặc ở dạng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 99,5% chẳng hạn (tốt hơn nữa là 0,5 đến 90%) kết hợp với chất mang dược dụng.

Các dược phẩm này có thể được sử dụng khu trú, qua đường miệng, qua chân bì, đường trực tràng, âm đạo, ngoài đường tiêu hóa, trong mũi, trong phổi, trong mắt, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong vỏ, trong bao, trong hốc mắt, trong tim, trong chân bì, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới bao, dưới màng nhện, trong cột sống, trong xương ức, dưới lưỡi, hoặc bằng cách xông.

Liều lượng

Mức liều thực tế của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi để thu được lượng hoạt chất hữu hiệu để đạt được phản ứng điều trị mong muốn đối với bệnh nhân, dược phẩm, và cách sử dụng, mà không gây độc cho bệnh nhân.

Mức liều được chọn sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất theo sáng chế được bộc lộ ở đây, hoặc este, muối hoặc amit của chúng, đường sử dụng, thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết hợp chất cụ thể được sử dụng, thời gian điều trị, các thuốc, hợp chất và/hoặc chất khác được sử dụng kết hợp với hợp chất cụ thể này, tuổi, giới tính, thể trọng, tình trạng, thể trạng và tiền sử bệnh của bệnh nhân được điều trị, và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong ngành y.

Bác sỹ điều trị hoặc bác sỹ thú y có hiểu biết trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định và kê đơn lượng hữu hiệu của dược phẩm cần thiết. Ví dụ, bác sỹ điều trị hoặc bác sỹ thú y có thể bắt đầu liều của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm ở mức thấp hơn mức cần thiết để đạt được tác dụng điều trị mong muốn và tăng dần liều này cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn.

Nói chung, liều hằng ngày thích hợp của hợp chất theo sáng chế sẽ là liều thấp nhất để tạo ra tác dụng điều trị. Liều hữu hiệu này sẽ thường phụ thuộc vào các yếu tố được mô tả ở trên. Thông thường, liều dùng qua đường tĩnh mạch, trong não thất và dưới da của hợp chất theo sáng chế cho bệnh nhân sẽ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100mg/kg thể trọng/ngày. Ví dụ, liều này có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50, 0,1đến 25, 0,5 đến 10, 1 đến 10, hoặc 5 đến 10 mg/kg.

Nếu cần, liều hằng ngày hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu phân liều riêng biệt ở các thời khoảng thích hợp trong ngày, tùy ý ở dạng liều đơn vị.

Mô hình bệnh và tổn thương

Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế chức năng TRPC5 có thể dùng để phòng và điều trị tổn thương, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ trong số các tổn thương, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng nêu trên. Ngoài thử nghiệm in vitro về hoạt tính của hợp chất theo sáng chế, hiệu quả của nó có thể được thực hiện dễ dàng trên một hoặc nhiều mô hình động vật. Ví dụ, có nhiều mô hình động vật đã được biết rõ. Một hoặc nhiều mô hình động vật thích hợp (ví dụ, thích hợp với dấu hiệu cụ thể) có thể được chọn.

Các hành vi liên quan đến sợ hãi có thể được xác định như được mô tả trong tài liệu: Riccio et al. Pain behaviors can be studied using various agents or procedures to

simulate pain resulting from injuries, diseases, or other conditions. Blackburn-Munro (2004) Trends in Pharmacological Sciences 25: 299-305 (ví dụ, xem bảng 1). Theo đó, các đặc điểm hành vi của động vật được kích thích có thể được quan sát. Các hợp chất hoặc quy trình có thể làm giảm tình trạng đau ở động vật có thể được thử nghiệm dễ dàng bằng cách quan sát đặc điểm hành vi của động vật được kích thích khi có mặt (các) hợp chất hoặc quy trình thử nghiệm so với khi không có mặt (các) hợp chất hoặc quy trình thử nghiệm.

Thử nghiệm hành vi làm ví dụ được sử dụng để nghiên cứu chứng đau mạn tính bao gồm các thử nghiệm về chứng đau tự phát, đau dị giác, và tăng cảm đau. Để đánh giá chứng đau tự phát, dáng điệu, dáng đi, các dấu hiệu chống lại đau (ví dụ, liếm chân, liếm lông quá nhiều, hành vi khám phá quá mức, bảo vệ phần cơ thể bị tổn thương, và tự gây tổn thương) có thể được quan sát. Để xác định chứng đau đã được gây ra, các phản ứng hành vi có thể được kiểm tra sau khi tiếp xúc với nhiệt (ví dụ, mô hình tổn thương do nhiệt).

Mô hình động vật về chứng đau làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mô hình Chung, mô hình tăng cảm đau do carageenan gây ra, mô hình tăng cảm đau do tá chất Freund đầy đủ gây ra, mô hình tổn thương do nhiệt, mô hình formalin và mô hình Bennett. Mô hình của Chung về chứng đau do nguyên nhân thần kinh (không bị viêm) bao gồm thắt một hoặc nhiều dây thần kinh tủy sống. Chung et al. (2004) Methods Mol Med 99: 35-45; Kim and Chung (1992) Pain 50: 355-363. Việc thắt dây thần kinh tủy sống dẫn đến các thay đổi hành vi khác nhau ở động vật bao gồm tăng cảm đau do nhiệt, đau dị giác do lạnh, và đau đang diễn ra. Các hợp chất có tác dụng đối kháng TRPC5 có thể được sử dụng cho động vật đã được thắt dây thần kinh tủy sống này để đánh giá xem chúng có làm giảm các thay đổi hành vi gây bởi việc thắt này hay không so với hành vi quan sát được khi không có mặt hợp chất.

Mô hình thử nghiệm chứng lo âu và bệnh trầm cảm hữu ích bao gồm mô hình tách khỏi mẹ, mô hình chữ thập nâng cao, mô hình thử nghiệm bơi gắng sức, mô hình thử nghiệm treo đuôi chuột, mô hình thử nghiệm ưa thích sáng/tối, mô hình thử nghiệm về dấu hiệu giật mình khi tăng ánh sáng, và mô hình thử nghiệm phát âm siêu âm.

Mô hình thử nghiệm co giật hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mô hình thử nghiệm gây sốc điện cực đại (maximal electric shock: MES), mô hình thử

nghiệm về dấu hiệu giật mình do kích thích thính giác ở động vật nhạy cảm (ví dụ, chuột DBA), và mô hình thử nghiệm co giật do hóa chất gây ra (bằng các hợp chất gây co giật như pilocarpin, pentalen tetrazol, axit kainic, axit N-metyl-D-aspartic).

Mô hình thử nghiệm chức năng thận hữu ích bao gồm mô hình protein niệu do LPS gây ra.

Phương pháp A: Thử nghiệm kẹp miếng

Thử nghiệm kẹp miếng cho phép phát hiện dòng điện đi qua kênh TRPC5 trong dòng tế bào được mô tả ở trên. Khi ghi dòng điện bằng kẹp miếng tế bào toàn phần thông thường, điện cực thủy tinh được cho tiếp xúc với tế bào đơn và mối gắn có điện trở cao (giga ôm) được thiết lập với màng tế bào này. Sau đó, màng này được phá vỡ để thu được tế bào toàn phần, cho phép kiểm soát điện áp của màng tế bào và đo dòng điện đi qua màng bằng cách sử dụng bộ khuếch đại gắn với điện cực và thay thế tế bào chất bằng dung dịch trong ống hút. Hệ thống truyền cho phép kiểm soát dung dịch ngoại bào, bao gồm bổ sung chất phong bế và chất hoạt hóa dòng điện. Dòng điện có thể được hoạt hóa bằng cách bổ sung 1,4μM $Ca^{2+}$ tự do vào dung dịch trong ống hút (nội bào), và 80μM $LaCl_3$ vào dung dịch ngoại bào.

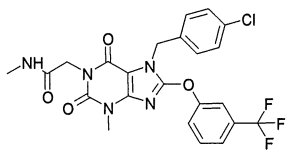
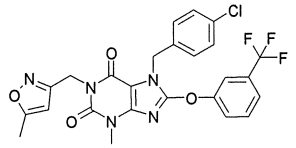
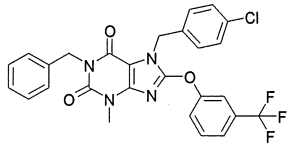
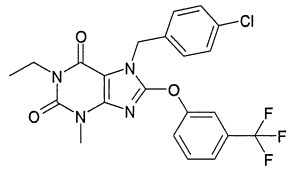
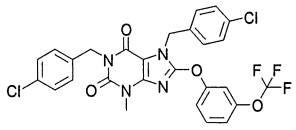
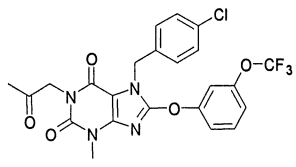
Tế bào TRPC5 được cảm ứng trong thời gian 20 đến 48 giờ, lấy ra khỏi đĩa nuôi cấy và cấy lại ở mật độ thấp trên (để tách dễ dàng tế bào đơn) trên lamen thủy tinh để đo. Trong một số trường hợp, tế bào được phát triển ở mật độ thấp qua đêm trên lamen thủy tinh. Ghi kết quả thử nghiệm kẹp miếng theo kiểu tế bào toàn phần với điện thế duy trì bằng -40mV. Cứ 5 giây, điện áp được thay đổi từ -120 đến +100mV trong thời gian 400 miligiây. Các dòng điện tạo ra được xác định ở điện áp -80mV và +80mV. Dung dịch bên trong bao gồm 140mM xesi aspartat, 10mM HEDTA, 2mM $CaCl_2$, 2,27mM $MgCl_2$ và 10mM HEPES, độ pH=7,2, chứa 1400nM $Ca^{2+}$ tự do theo lý thuyết. Dung dịch bên ngoài bao gồm 150mM NaCl, 4,5mM KCl, 1mM $MgCl_2$, 2mM $CaCl_2$, 10mM HEPES, 10mM glucoza, 1 mM EGTA, độ pH=7,4. Khi bổ sung $LaCl_3$, dòng TRPC5 chỉ được tạo ra trong các tế bào biểu hiện TRPC5 và không được tạo ra trong các tế bào bố-mẹ HEK293 TREx. Loại bỏ kích thích $LaCl_3$ sẽ làm mất gần hết dòng điện này. Các chất phong bế tiềm năng được thử nghiệm về khả năng ức chế cả cả dòng đi vào và dòng đi ra khi liên tục có mặt $LaCl_3$.

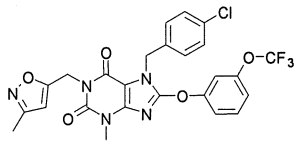
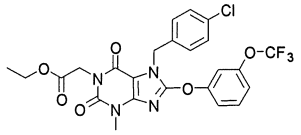
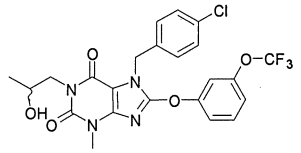
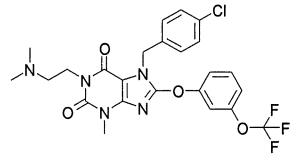
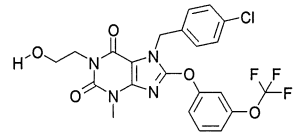
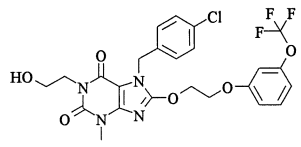
$IC_{50}$ của hợp chất theo sáng chế được ước tính bằng cách thử nghiệm hợp chất này ở nồng độ 5μM và 500nM. Nếu 5μM hợp chất không có tác dụng ức chế, $IC_{50}$ được ước tính là >10μM. Nếu 5μM hợp chất có tác dụng ức chế 50% hoặc nhỏ hơn, có thể ước tính sơ bộ là $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 5 đến 10μM. $IC_{50}$ của hợp chất có công thức I hoặc công thức II nằm trong khoảng từ 500nM đến 5 μM được ước tính theo cách tương tự.

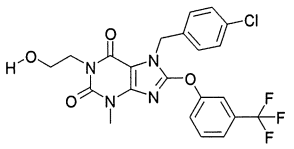
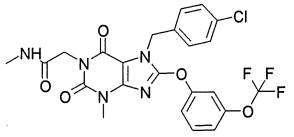
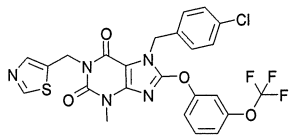
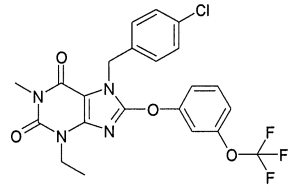
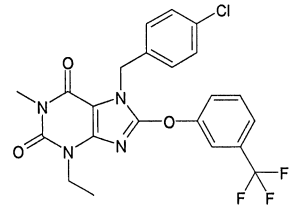
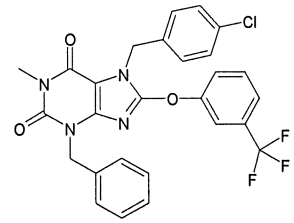
Hợp chất được mô tả ở đây có thể được thử nghiệm về khả năng của nó ức chế cả dòng đi vào và dòng đi ra qua kênh TRPC5, ví dụ, bằng thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 1. Ví dụ, $IC_{50}$ của hợp chất theo sáng chế được ước tính bằng cách thử nghiệm được ước tính bằng cách thử nghiệm hợp chất ở nồng độ 5μM và 500nM. Nếu 5μM hợp chất không có tác dụng ức chế, $IC_{50}$ được ước tính là >10 μM. Nếu 5μM hợp chất có mức độ ức chế nhỏ hơn hoặc bằng 50%, có thể ước tính sơ bộ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 5 đến 10μM. $IC_{50}$ của hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 500nM đến 5μM được ước tính theo cách tương tự. Hợp chất làm ví dụ được thể hiện trong Bảng B dưới đây. Như được thể hiện trong Bảng B, "A" để chỉ $IC_{50}$ < 100 nM. "B" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 100nM đến 500nM. "C" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 500nM đến 1000nM. "D" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 1μM đến 2μM. "E" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 2μM đến 10μM. "F" để chỉ hợp chất chủ vận. "ND" để chỉ hợp chất trong đó $IC_{50}$ không được xác định.

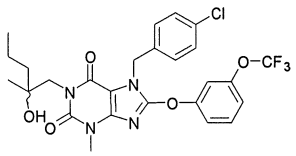
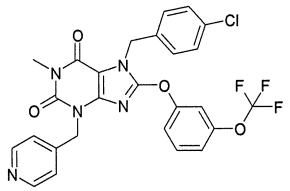
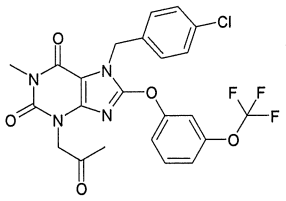
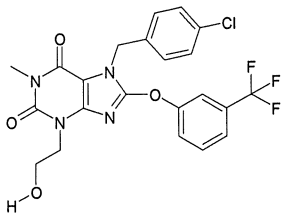
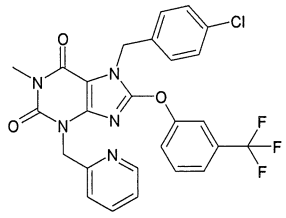
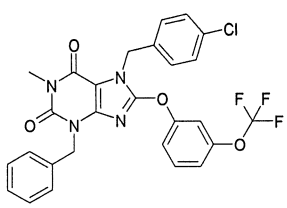
Bảng B

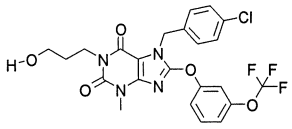
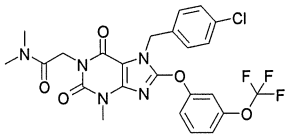
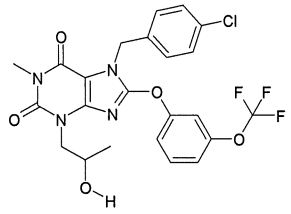
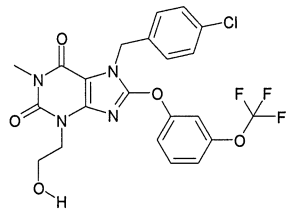
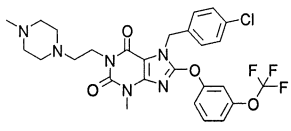
| Hợp chất số | | hTRPC5 Ức chế dòng đi vào miếng kẹp (nM) |
|---|---|---|

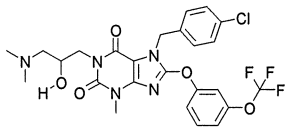
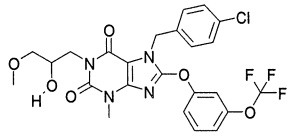
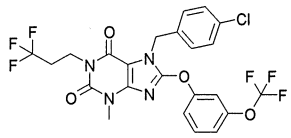
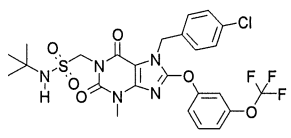
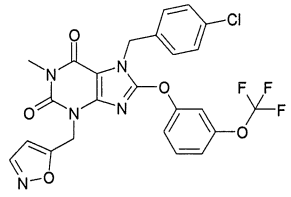
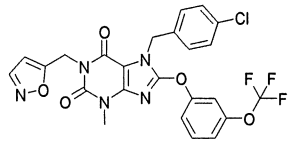
| | | |
|---|---|---|
| 1 |  | B |
| 2 |  | A |
| 3 |  | ND |
| 4 |  | A |
| 5 |  | ND |
| 6 |  | A |

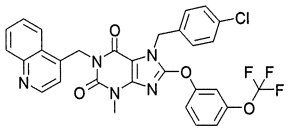
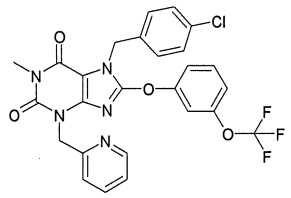
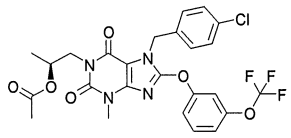
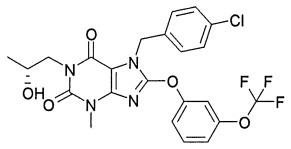
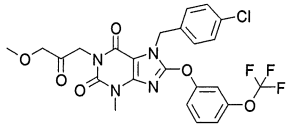
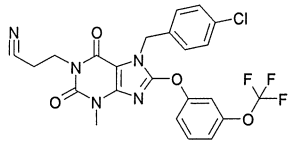
| | | |
|---|---|---|
| 7 |  | B |
| 8 |  | A |
| 9 |  | A |
| 10 |  | B |
| 11 |  | A |
| 15 |  | F |

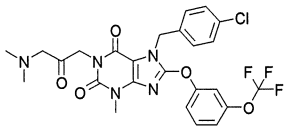
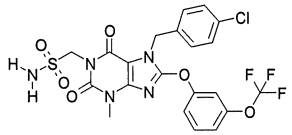
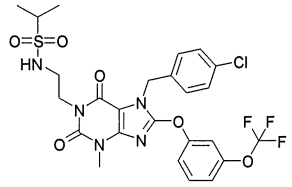
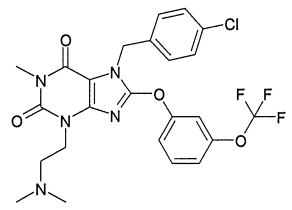
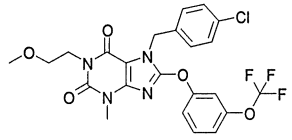
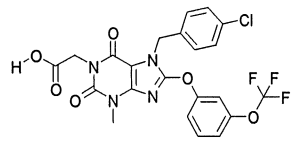
| | | |
|---|---|---|
| 18 |  | A |
| 19 |  | A |
| 20 |  | B |
| 21 |  | A |
| 22 |  | A |
| 23 |  | ND |

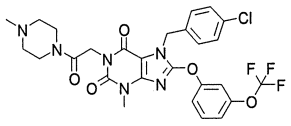
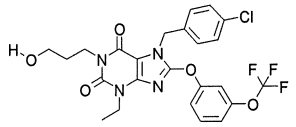
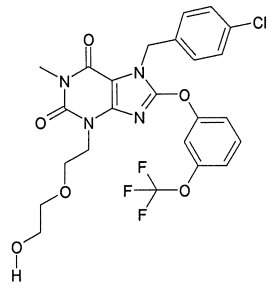
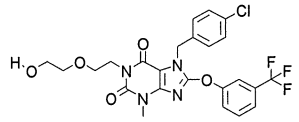
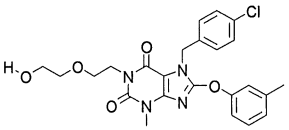
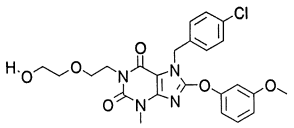
| | | |
|---|---|---|
| 24 |  | ND |
| 25 |  | E |
| 26 |  | C |
| 27 |  | C |
| 28 |  | E |
| 29 |  | A |

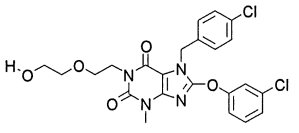
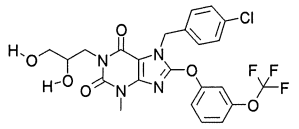
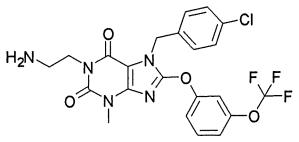
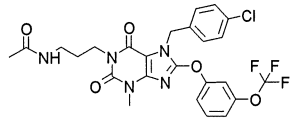
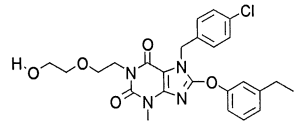
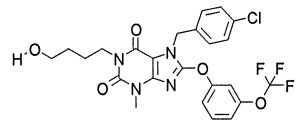
| | | |
|---|---|---|
| 31 |  | A |
| 37 |  | D |
| 38 |  | D |
| 39 |  | B |
| 40 |  | E |

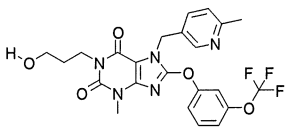
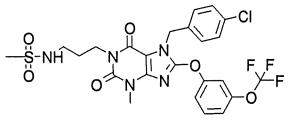
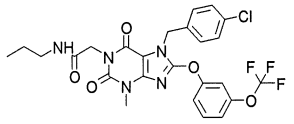
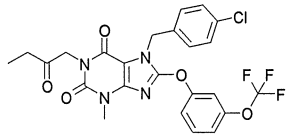
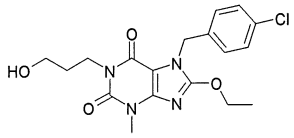
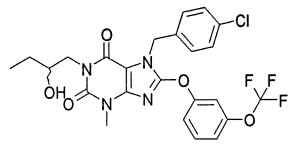
| | | |
|---|---|---|
| 41 |  | D |
| 42 |  | A |
| 43 |  | A |
| 44 |  | A |
| 45 |  | D |
| 46 |  | A |

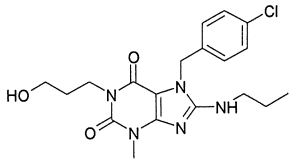
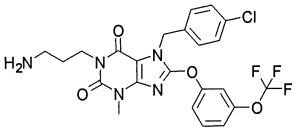
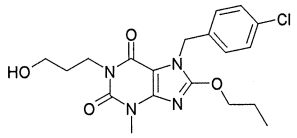
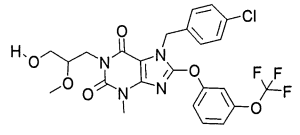
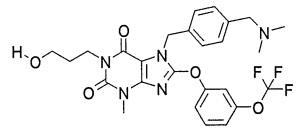
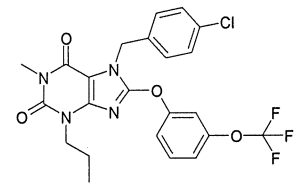
| | | |
|---|---|---|
| 47 |  | ND |
| 48 |  | B |
| 49 |  | B |
| 50 |  | A |
| 51 |  | B |
| 52 |  | A |

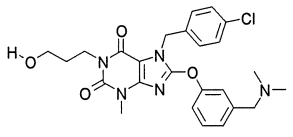
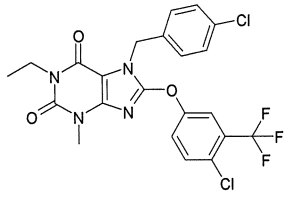
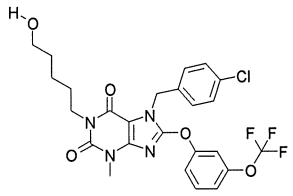
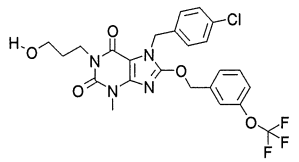
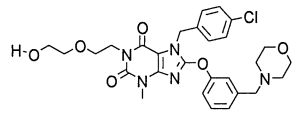
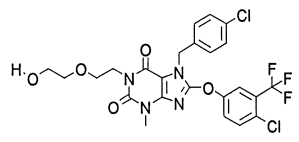
| | | |
|---|---|---|
| 53 |  | D |
| 54 |  | B |
| 55 |  | B |
| 56 |  | D |
| 57 |  | A |
| 58 |  | C |

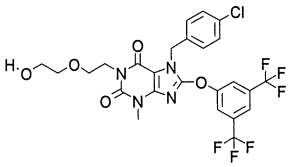
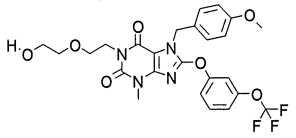
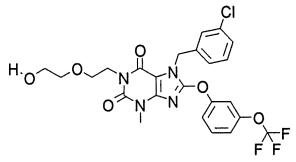
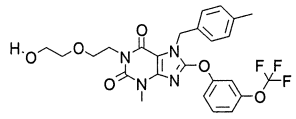
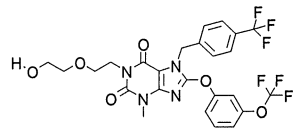
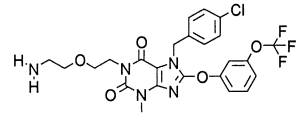
| | | |
|---|---|---|
| 59 |  | D |
| 60 |  | A |
| 61 |  | C |
| 62 |  | C |
| 63 |  | D |
| 64 |  | D |

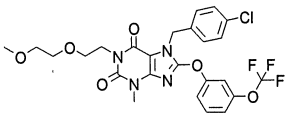
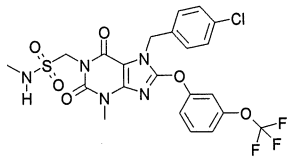
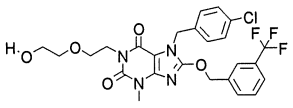
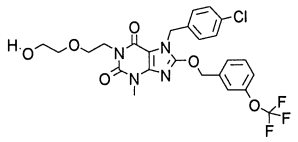
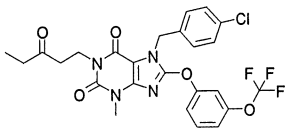
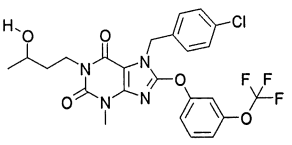
| | | |
|---|---|---|
| 65 |  | C |
| 66 |  | A |
| 68 |  | A |
| 69 |  | B |
| 70 |  | ND |
| 71 |  | A |

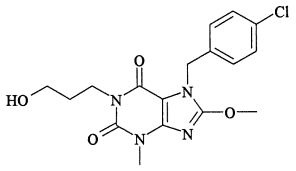
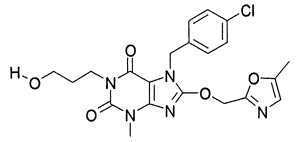
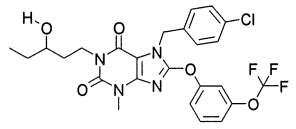
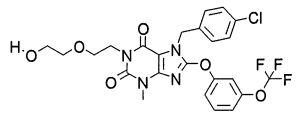
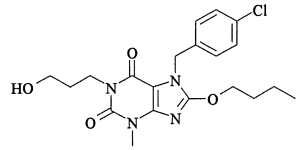
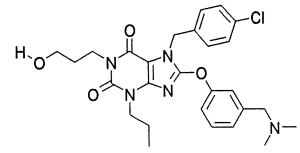
| | | |
|---|---|---|
| 72 |  | A |
| 74 |  | A |
| 75 |  | A |
| 76 |  | A |
| 77 |  | A |
| 79 |  | A |

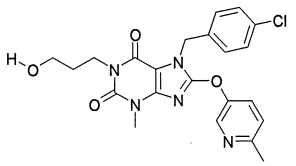
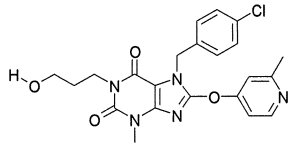
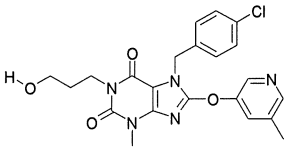
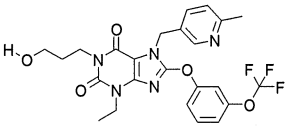
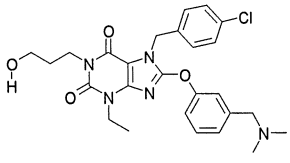
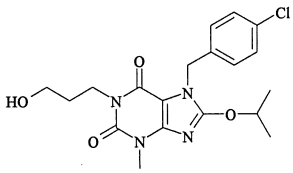
| | | |
|---|---|---|
| 80 |  | C |
| 81 |  | C |
| 82 |  | A |
| 83 |  | A |
| 84 |  | B |
| 85 |  | A |

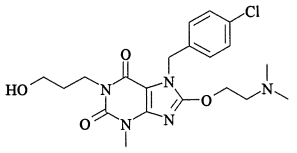
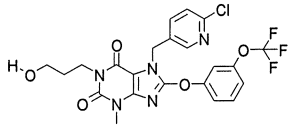
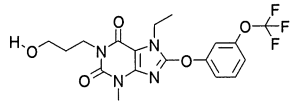
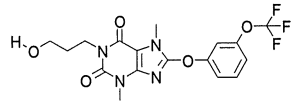
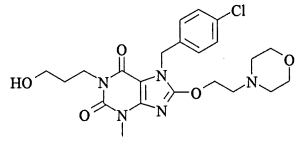
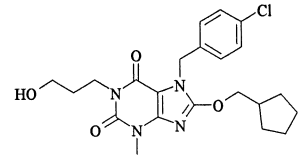
| | | |
|---|---|---|
| 86 |  | A |
| 87 |  | ND |
| 88 |  | B |
| 89 |  | ND |
| 91 |  | ND |
| 92 |  | F |

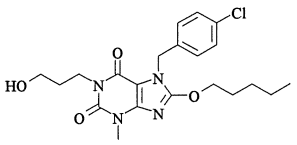
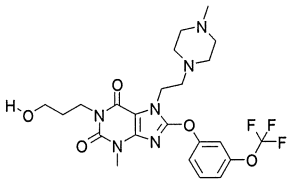
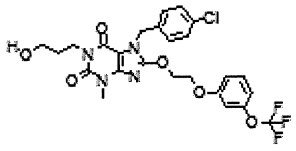
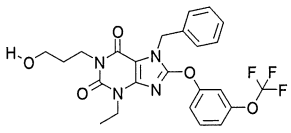
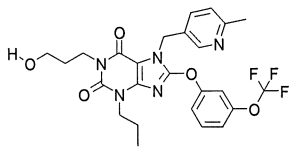
| | | |
|---|---|---|
| 93 |  | F |
| 94 |  | C |
| 95 |  | B |
| 96 |  | B |
| 97 |  | B |
| 98 |  | E |

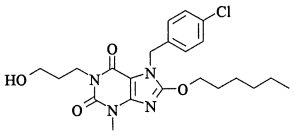
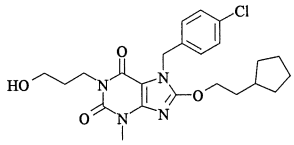
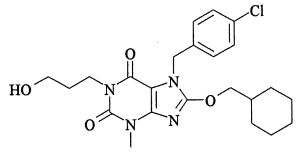
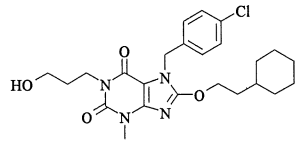
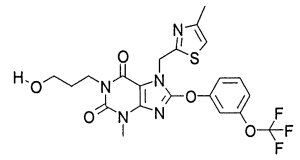
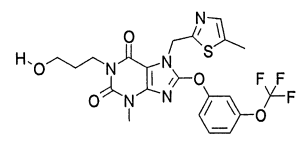
| | | |
|---|---|---|
| 99 |  | A |
| 100 |  | A |
| 103 |  | B |
| 105 |  | B |
| 112 |  | A |
| 113 |  | A |

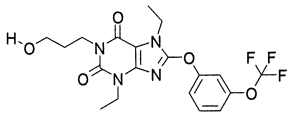
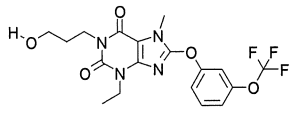
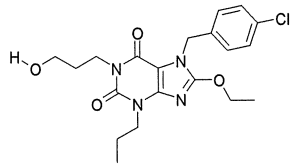
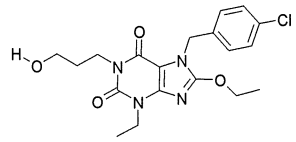
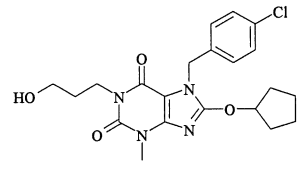
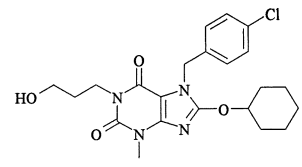
| | | |
|---|---|---|
| 115 |  | A |
| 116 |  | A |
| 118 |  | A |
| 119 |  | B |
| 120 |  | A |
| 121 |  | A |

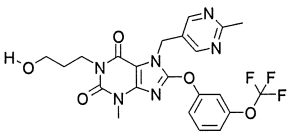
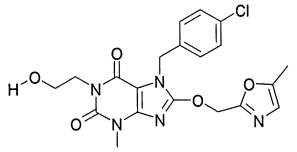
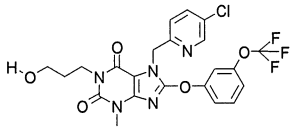
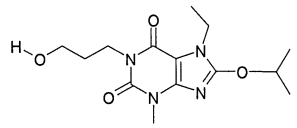
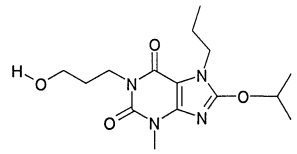
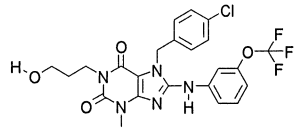
| | | |
|---|---|---|
| 122 |  | A |
| 123 |  | A |
| 124 |  | A |
| 126 |  | A |
| 128 |  | A |
| 129 |  | A |

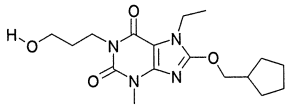
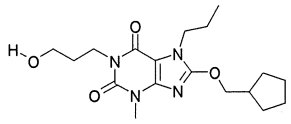
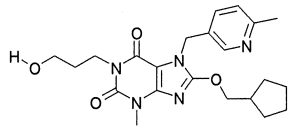
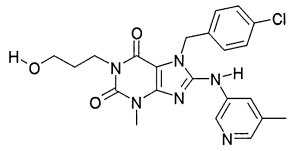
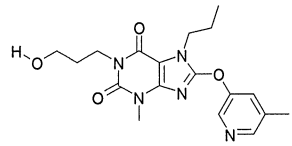
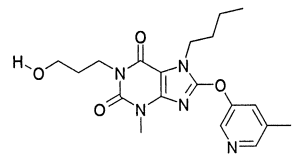
| | | |
|---|---|---|
| 131 |  | C |
| 132 |  | A |
| 133 |  | A |
| 134 |  | B |
| 135 |  | C |
| 136 |  | A |

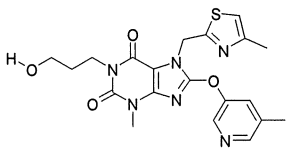
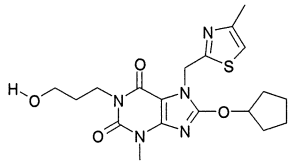
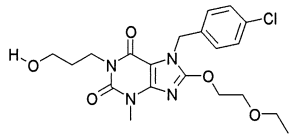
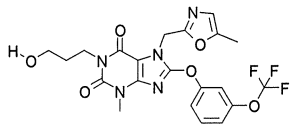
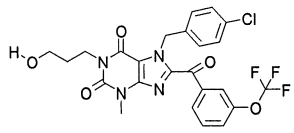
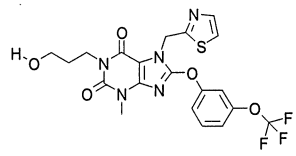
| | | |
|---|---|---|
| 137 |  | A |
| 138 |  | ND |
| 139 |  | ND |
| 145 |  | A |
| 147 |  | A |

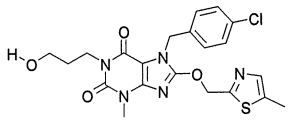
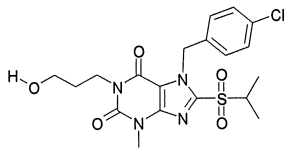
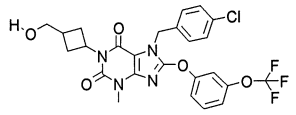
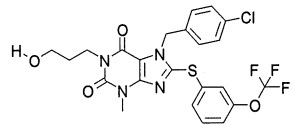
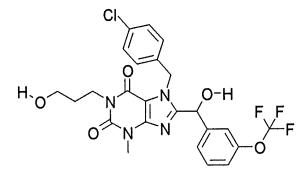
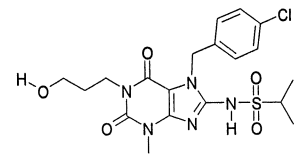
| | | |
|---|---|---|
| 149 |  | A |
| 150 |  | E |
| 151 |  | A |
| 152 |  | F |
| 157 |  | A |
| 161 |  | A |

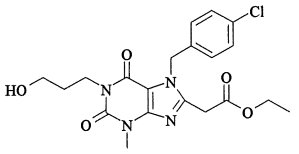
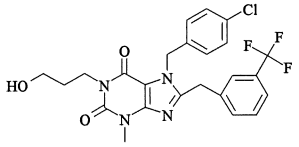
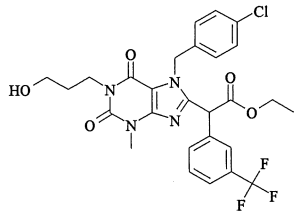
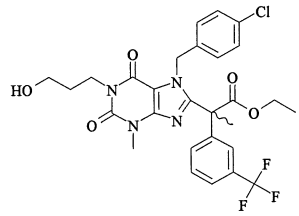
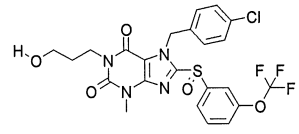
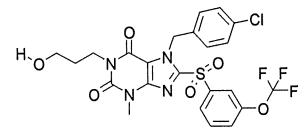
| | | |
|---|---|---|
| 163 |  | A |
| 165 |  | A |
| 166 |  | A |
| 168 |  | A |
| 169 |  | A |
| 170 |  | A |

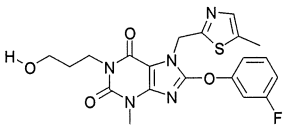
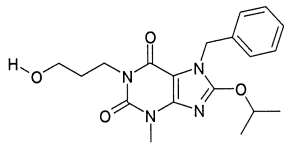
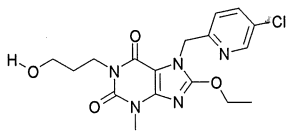
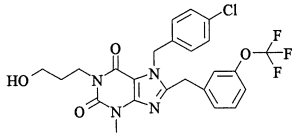
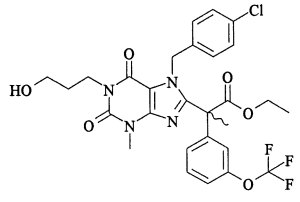
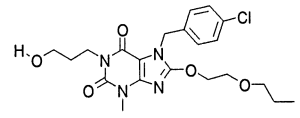
| | | |
|---|---|---|
| 172 |  | B |
| 174 |  | A |
| 175 |  | A |
| 177 |  | E |
| 178 |  | D |
| 179 |  | A |

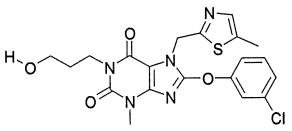
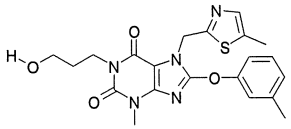
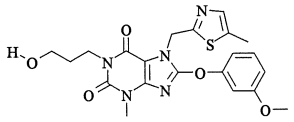
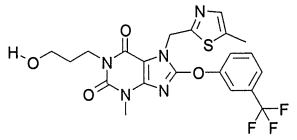
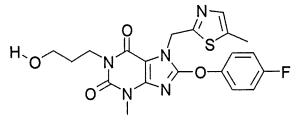
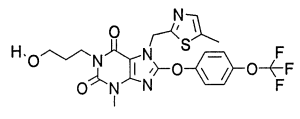
| | | |
|---|---|---|
| 180 |  | B |
| 181 |  | B |
| 182 |  | B |
| 183 |  | ND |
| 185 |  | ND |
| 186 |  | E |

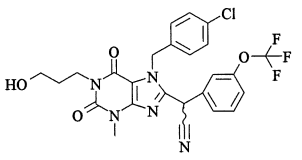
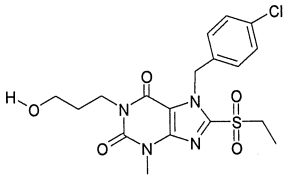
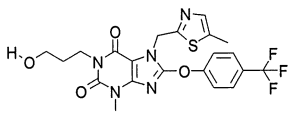
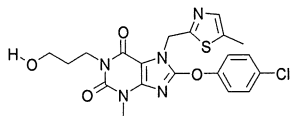
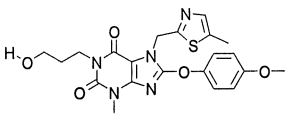
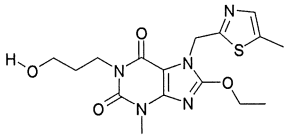
| | | |
|---|---|---|
| 187 |  | ND |
| 188 |  | B |
| 190 |  | A |
| 192 |  | A |
| 193 |  | ND |
| 194 |  | A |

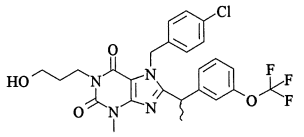
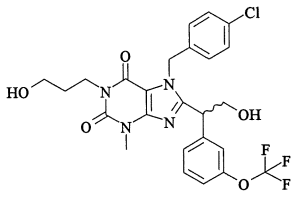
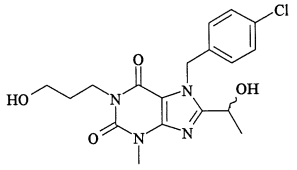
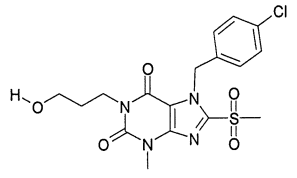
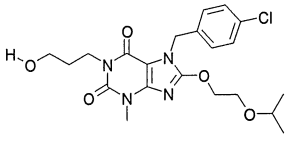
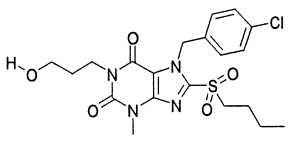
| | | |
|---|---|---|
| 195 |  | A |
| 196 |  | A |
| 198 |  | F |
| 200 |  | A |
| 201 |  | A |
| 202 |  | ND |

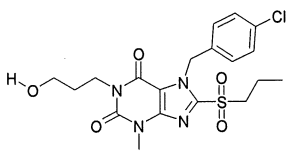
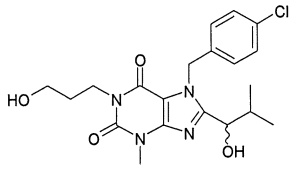
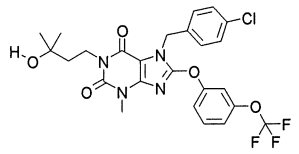
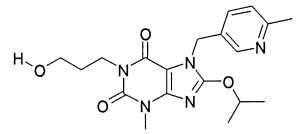
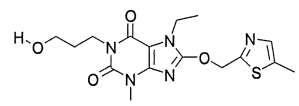
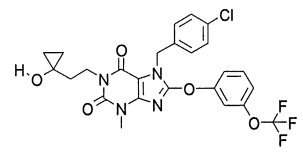
| | | |
|---|---|---|
| 204 |  | F |
| 205 |  | A |
| 206 |  | A |
| 207 |  | A |
| 208 |  | ND |
| 209 |  | ND |

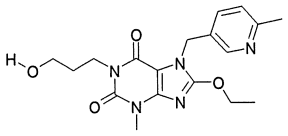
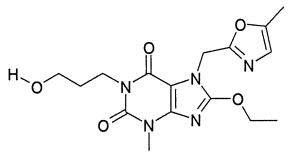
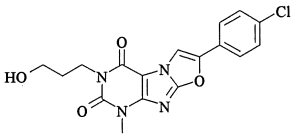
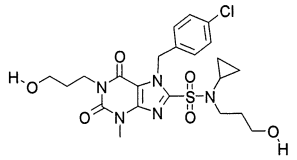
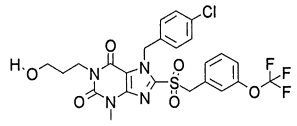
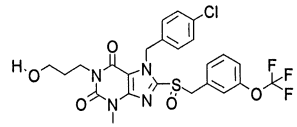
| | | |
|---|---|---|
| 211 |  | B |
| 212 |  | A |
| 213 |  | D |
| 214 |  | A |
| 215 |  | A |
| 216 |  | A |

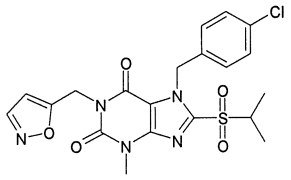
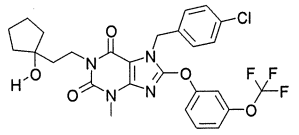
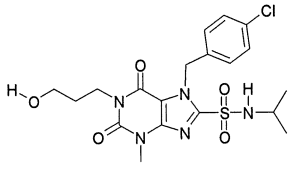
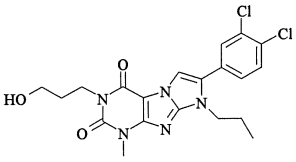
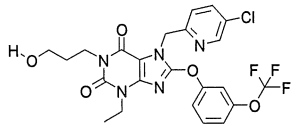
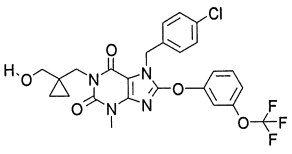
| | | |
|---|---|---|
| 217 |  | A |
| 218 |  | B |
| 219 |  | B |
| 220 |  | A |
| 221 |  | C |
| 222 |  | A |

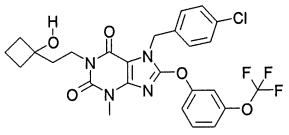
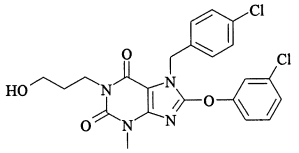
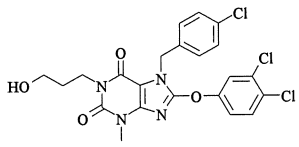
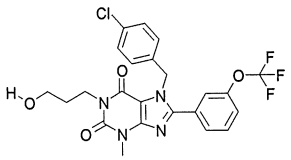
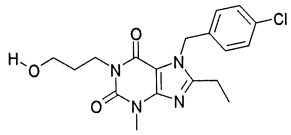
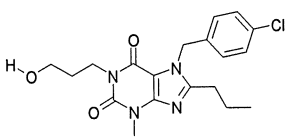
| | | |
|---|---|---|
| 223 |  | A |
| 224 |  | A |
| 226 |  | B |
| 227 |  | B |
| 228 |  | D |
| 229 |  | E |

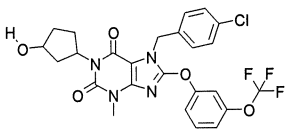
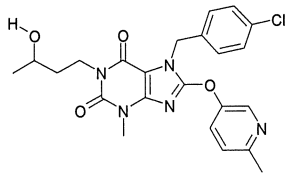
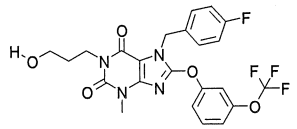
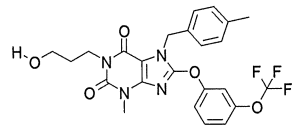
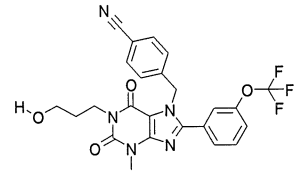
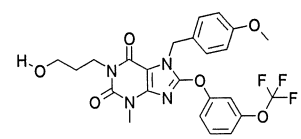
| | | |
|---|---|---|
| 230 |  | A |
| 231 |  | ND |
| 232 |  | E |
| 233 |  | B |
| 234 |  | A |
| 235 |  | A |

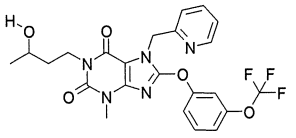
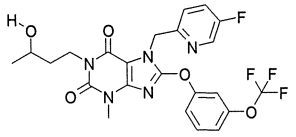
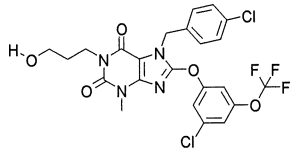
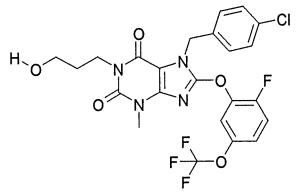
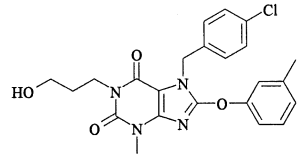
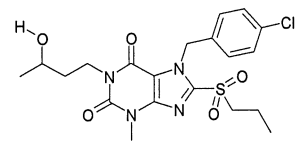
| | | |
|---|---|---|
| 236 |  | A |
| 240 |  | D |
| 241 |  | A |
| 242 |  | C |
| 243 |  | C |
| 244 |  | A |

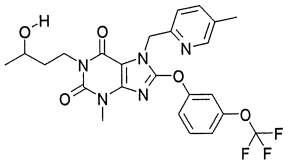
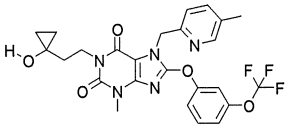
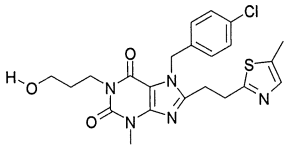
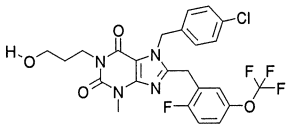
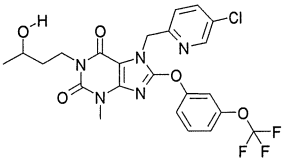
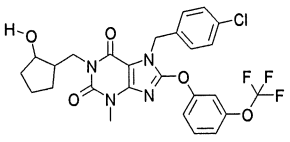
| | | |
|---|---|---|
| 246 |  | E |
| 247 |  | ND |
| 248 |  | B |
| 249 |  | A |
| 250 |  | A |
| 251 |  | ND |

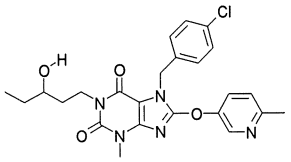
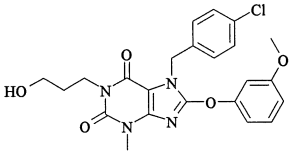
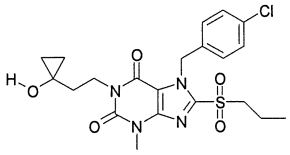
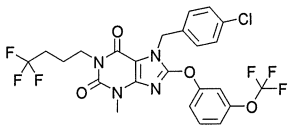
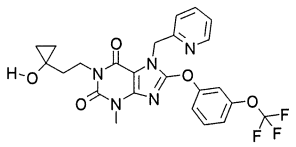
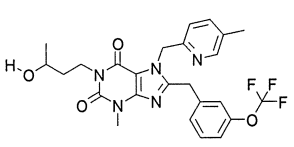
| | | |
|---|---|---|
| 252 |  | B |
| 253 |  | A |
| 254 |  | B |
| 255 |  | B |
| 256 |  | A |
| 257 |  | A |

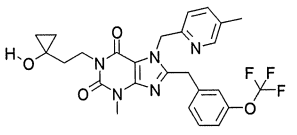
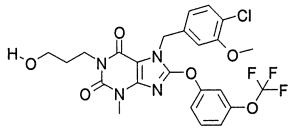
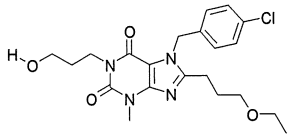
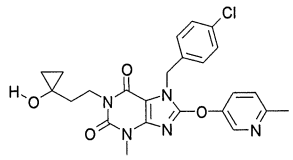
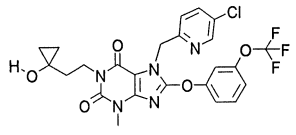
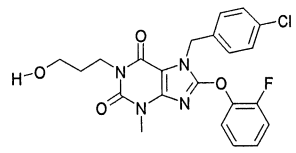
| | | |
|---|---|---|
| 258 |  | A |
| 260 |  | A |
| 262 |  | A |
| 263 |  | A |
| 265 |  | B |
| 266 |  | A |

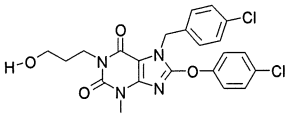
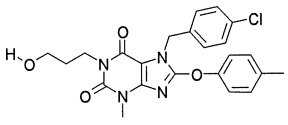
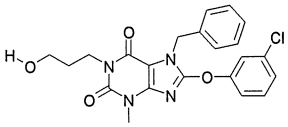
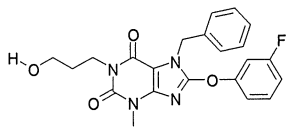
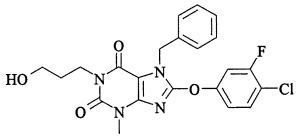
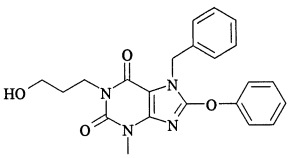
| | | |
|---|---|---|
| 267 |  | A |
| 269 |  | A |
| 270 |  | A |
| 272 |  | A |
| 274 |  | A |
| 275 |  | A |

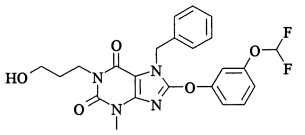
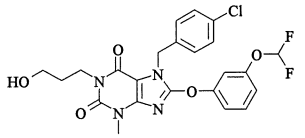
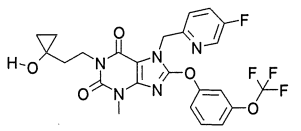
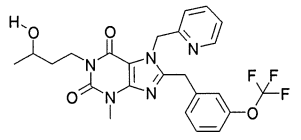
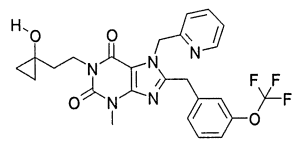
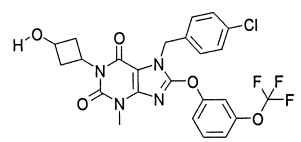
| | | |
|---|---|---|
| 277 |  | A |
| 278 |  | A |
| 279 |  | A |
| 280 |  | A |
| 281 |  | A |
| 282 |  | A |

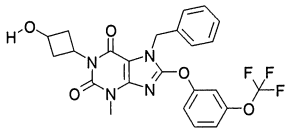
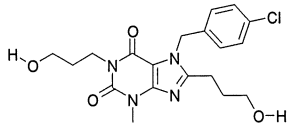
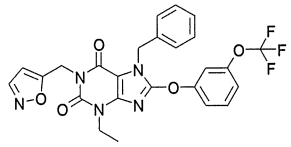
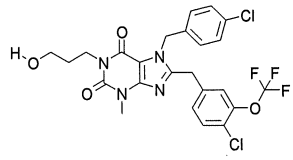
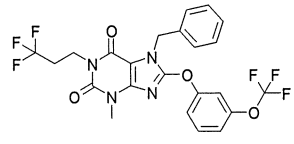
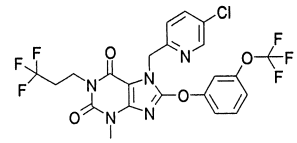
| | | |
|---|---|---|
| 283 |  | A |
| 284 |  | C |
| 285 |  | A |
| 286 |  | A |
| 287 |  | A |
| 288 |  | A |

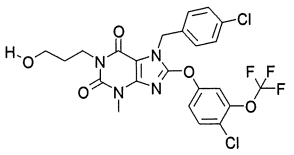
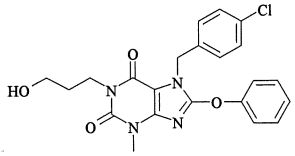
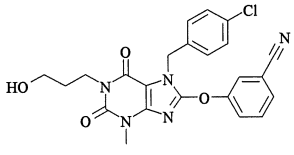
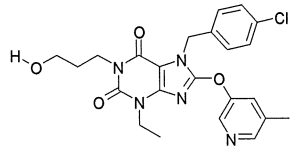
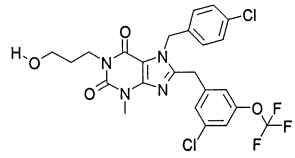
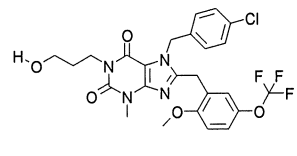
| | | |
|---|---|---|
| 289 |  | ND |
| 290 |  | A |
| 291 |  | A |
| 292 |  | ND |
| 293 |  | D |
| 294 |  | A |

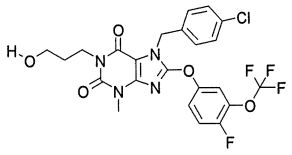
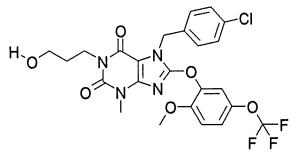
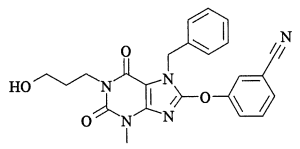
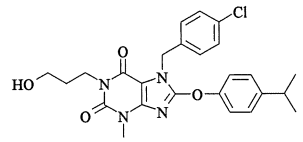
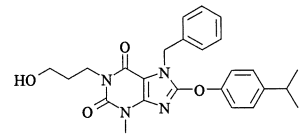
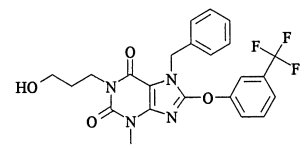
| | | |
|---|---|---|
| 295 |  | B |
| 296 |  | A |
| 297 |  | A |
| 298 |  | C |
| 299 |  | B |
| 300 |  | A |

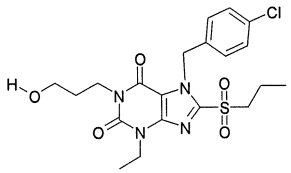
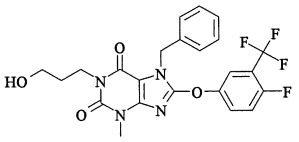
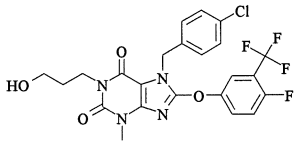
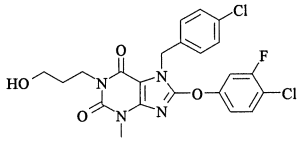
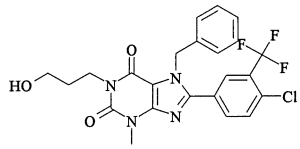
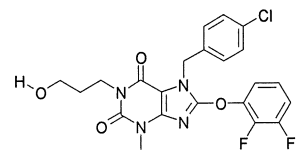
| | | |
|---|---|---|
| 301 |  | A |
| 302 |  | A |
| 303 |  | A |
| 304 |  | A |
| 305 |  | A |
| 306 |  | A |

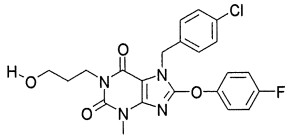
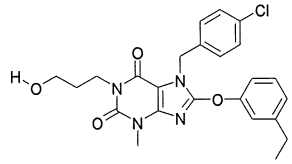
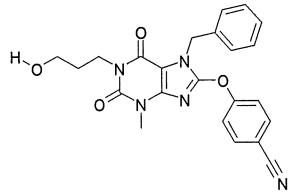
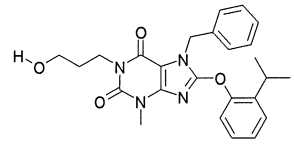
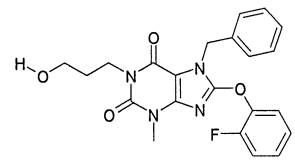
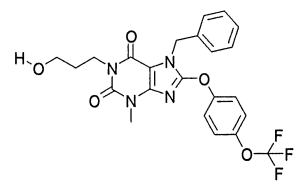
| | | |
|---|---|---|
| 307 |  | A |
| 308 |  | A |
| 309 |  | B |
| 310 |  | B |
| 311 |  | D |
| 312 |  | ND |

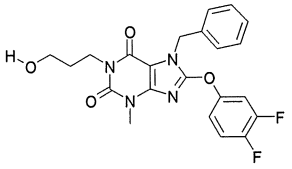
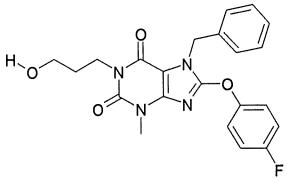
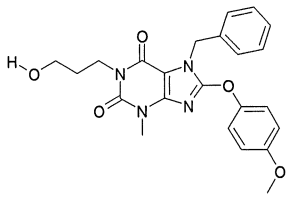
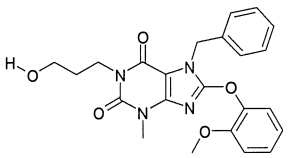
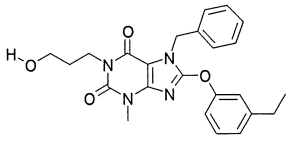
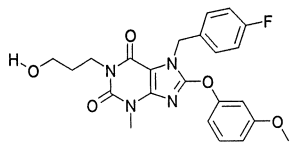
| | | |
|---|---|---|
| 313 |  | ND |
| 314 |  | E |
| 315 |  | A |
| 316 |  | B |
| 317 |  | A |
| 318 |  | B |

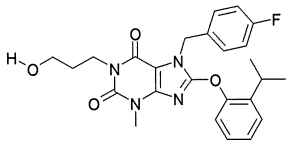
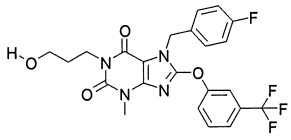
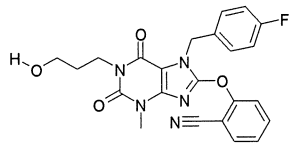
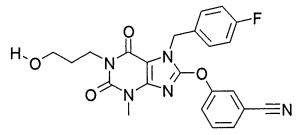
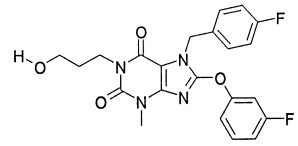
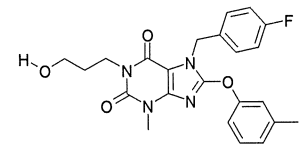
| | | |
|---|---|---|
| 319 |  | F |
| 320 |  | A |
| 321 |  | A |
| 322 |  | A |
| 323 |  | A |
| 324 |  | A |

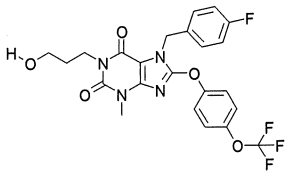
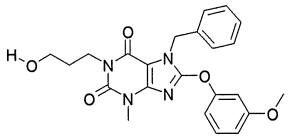
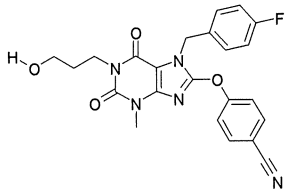
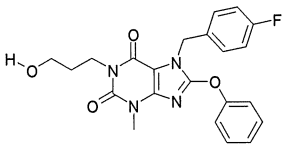
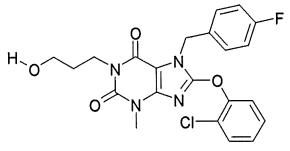
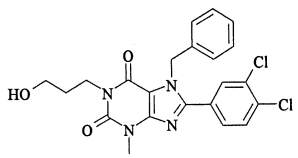
| | | |
|---|---|---|
| 325 |  | A |
| 326 |  | A |
| 327 |  | A |
| 329 |  | A |
| 331 |  | A |
| 333 |  | A |

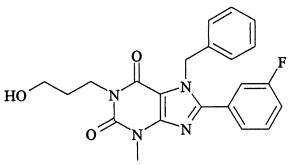
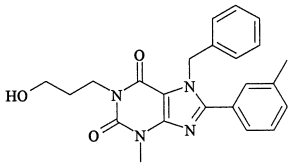
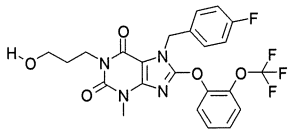
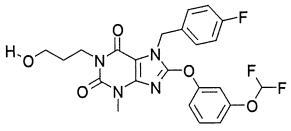
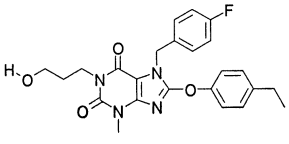
| | | |
|---|---|---|
| 334 |  | A |
| 335 |  | A |
| 336 |  | A |
| 337 |  | A |
| 338 |  | A |
| 342 |  | A |

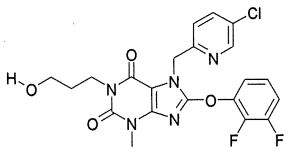
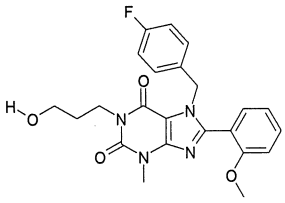
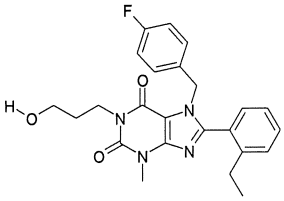
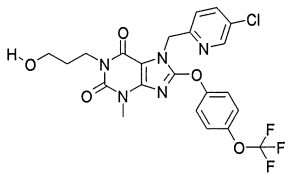
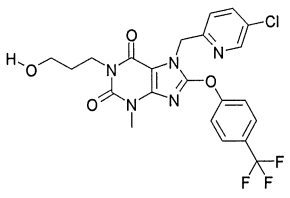
| | | |
|---|---|---|
| 345 |  | A |
| 348 |  | A |
| 349 |  | A |
| 351 |  | A |
| 353 |  | A |
| 356 |  | A |

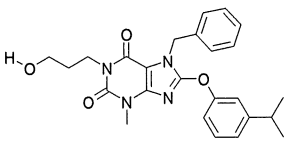
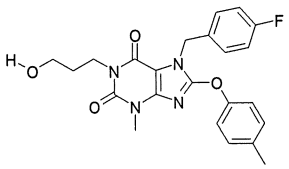
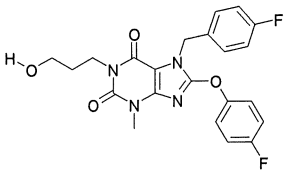
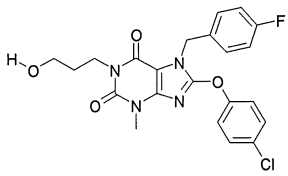
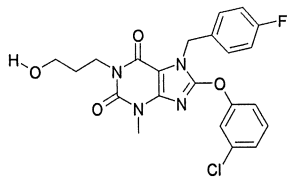
| | | |
|---|---|---|
| 358 |  | A |
| 362 |  | A |
| 365 |  | A |
| 366 |  | A |
| 367 |  | A |
| 379 |  | A |

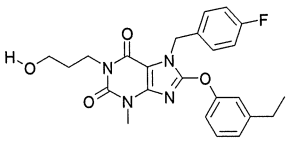
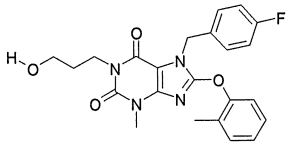
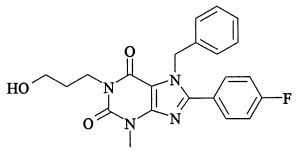
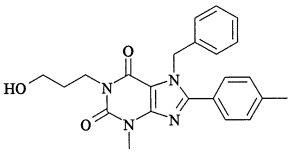
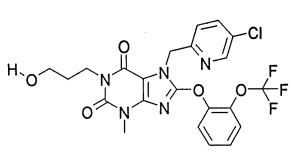
| | | |
|---|---|---|
| 380 |  | A |
| 381 |  | A |
| 382 |  | A |
| 383 |  | A |
| 384 |  | A |
| 386 |  | A |

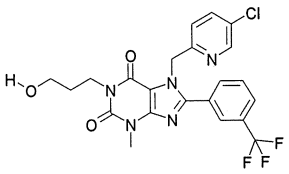
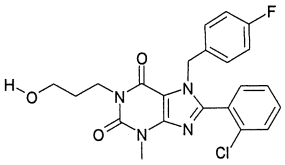
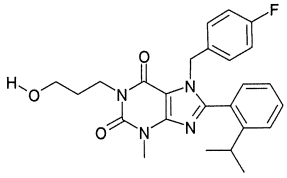
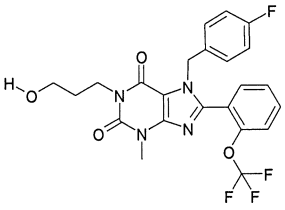
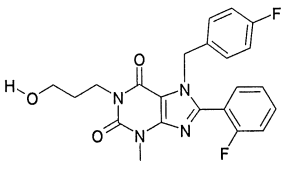
| | | |
|---|---|---|
| 387 |  | A |
| 389 |  | A |
| 393 |  | A |
| 394 |  | A |
| 395 |  | A |
| 398 |  | A |

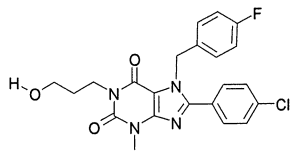
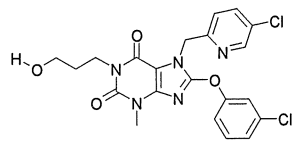
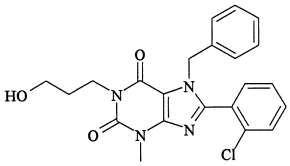
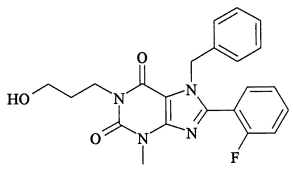
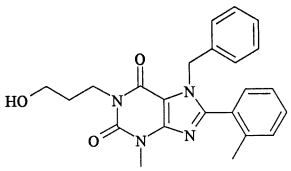
| | | |
|---|---|---|
| 399 |  | A |
| 400 |  | A |
| 407 |  | A |
| 408 |  | A |
| 409 |  | A |

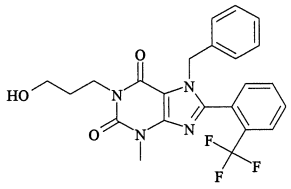
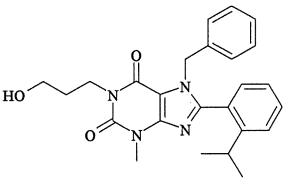
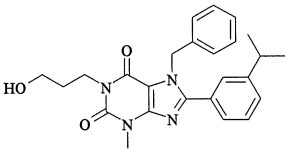
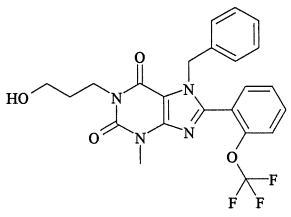
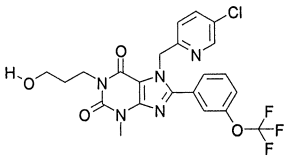
| | | |
|---|---|---|
| 413 |  | A |
| 415 |  | F |
| 416 |  | A |
| 424 |  | A |
| 425 |  | A |

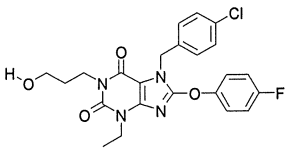
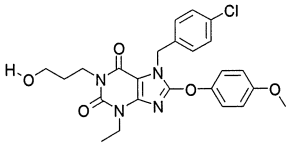
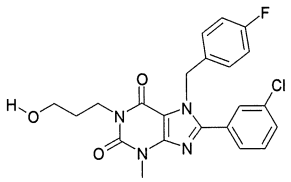
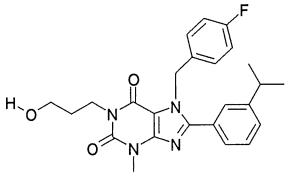
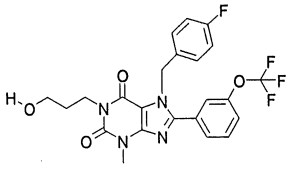
| | | |
|---|---|---|
| 427 |  | A |
| 428 |  | A |
| 429 |  | A |
| 430 |  | A |
| 431 |  | A |

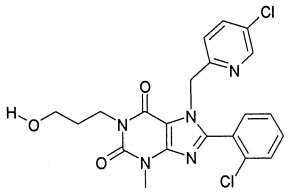
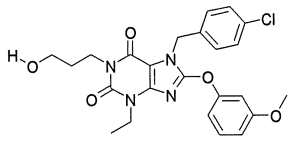
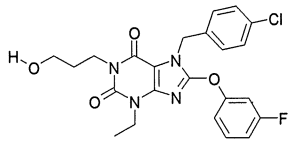
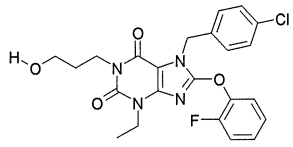
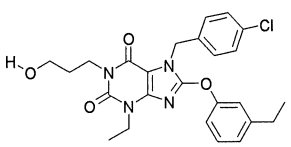
| | | |
|---|---|---|
| 433 |  | A |
| 436 |  | A |
| 439 |  | A |
| 440 |  | A |
| 446 |  | A |

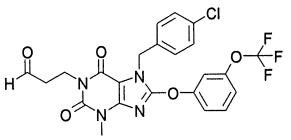
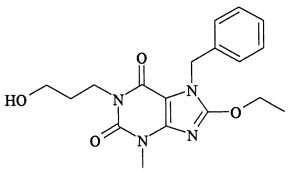
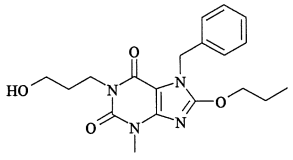
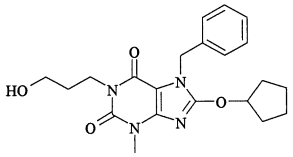
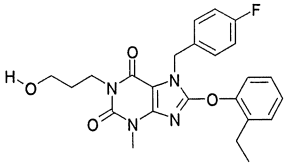
| | | |
|---|---|---|
| 453 |  | A |
| 457 |  | A |
| 458 |  | A |
| 461 |  | A |
| 466 |  | A |

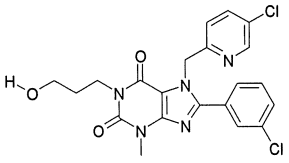
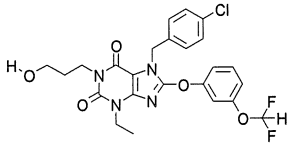
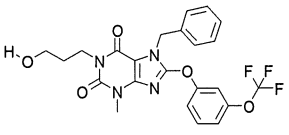
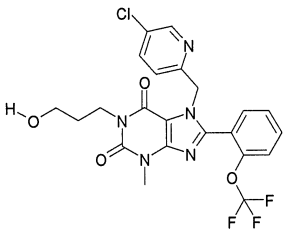
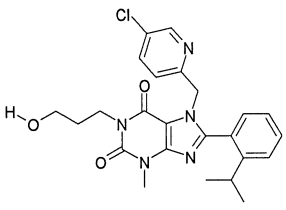
| | | |
|---|---|---|
| 470 |  | A |
| 476 |  | A |
| 479 |  | A |
| 480 |  | A |
| 481 |  | A |

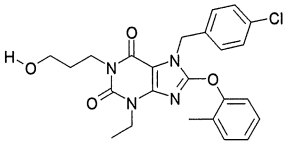
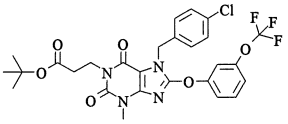
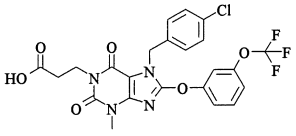
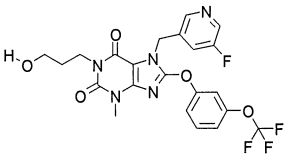
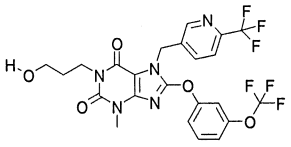
| | | |
|---|---|---|
| 483 |  | A |
| 485 |  | A |
| 486 |  | A |
| 488 |  | A |
| 495 |  | A |

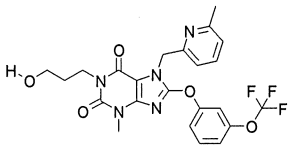
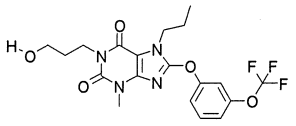
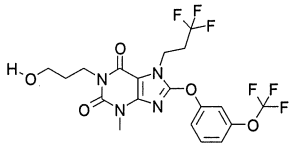
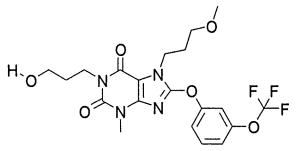
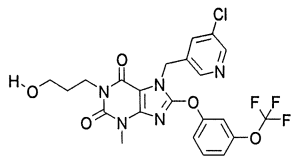
| | | |
|---|---|---|
| 500 |  | A |
| 502 |  | A |
| 503 |  | A |
| 505 |  | A |
| 506 |  | A |

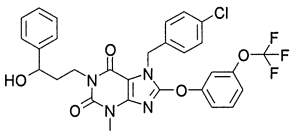
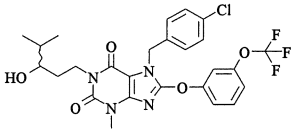
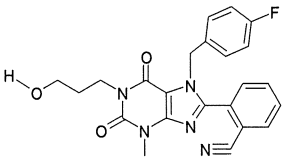
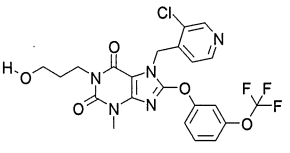
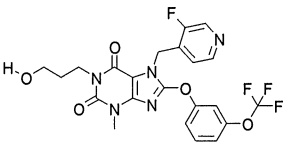
| | | |
|---|---|---|
| 507 |  | A |
| 513 |  | A |
| 518 |  | A |
| 519 |  | A |
| 521 |  | A |

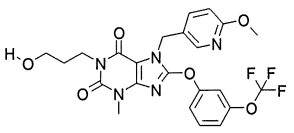
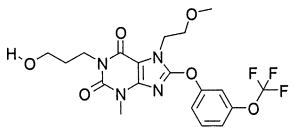
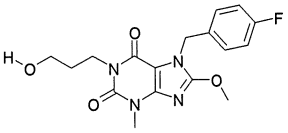
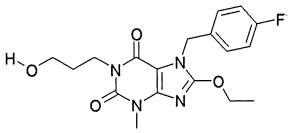
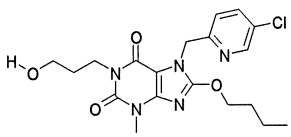
| | | |
|---|---|---|
| 522 |  | A |
| 523 |  | A |
| 524 |  | A |
| 525 |  | A |
| 527 |  | A |

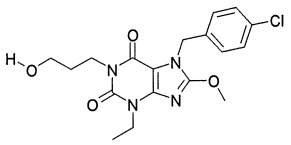
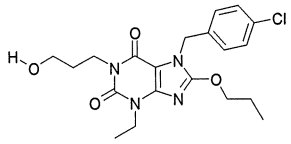
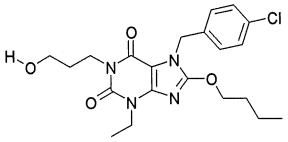
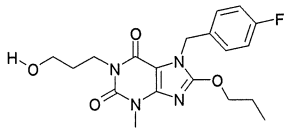
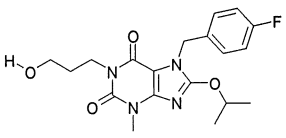
| | | |
|---|---|---|
| 529 |  | A |
| 541 |  | A |
| 544 |  | A |
| 546 |  | A |
| 547 |  | A |

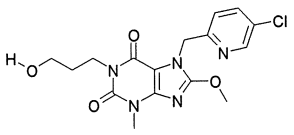
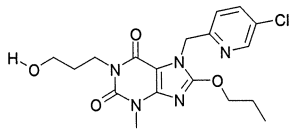
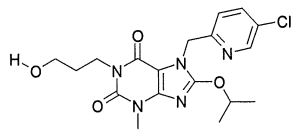
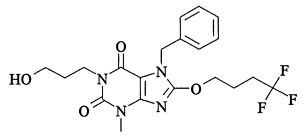
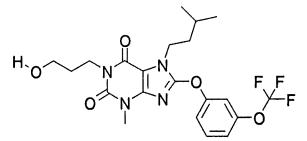
| | | |
|---|---|---|
| 552 |  | A |
| 554 |  | ND |
| 555 |  | C |
| 556 |  | A |
| 558 |  | A |

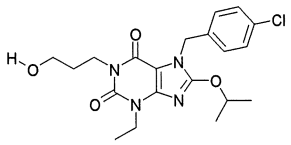
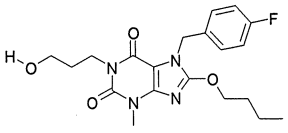
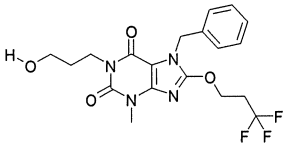
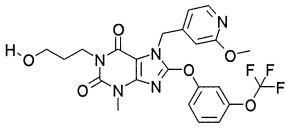
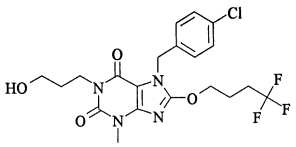
| | | |
|---|---|---|
| 559 |  | A |
| 560 |  | A |
| 561 |  | A |
| 562 |  | A |
| 563 |  | A |

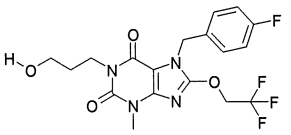
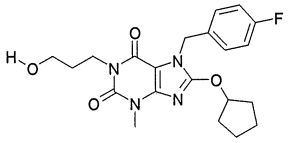
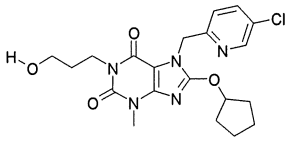
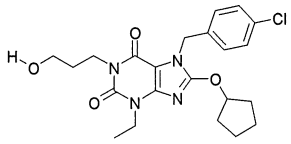
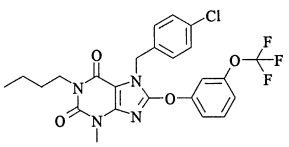
| | | |
|---|---|---|
| 567 |  | B |
| 568 |  | A |
| 569 |  | D |
| 570 |  | A |
| 571 |  | A |

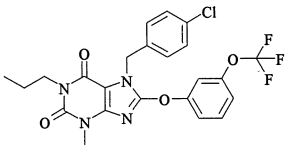
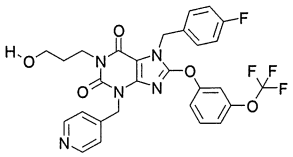
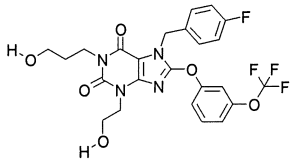
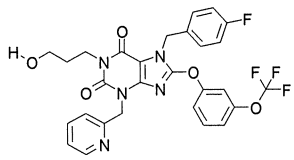
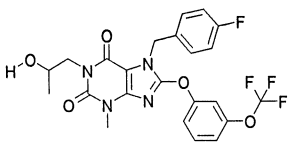
| | | |
|---|---|---|
| 573 |  | A |
| 574 |  | B |
| 575 |  | ND |
| 576 |  | A |
| 577 |  | A |

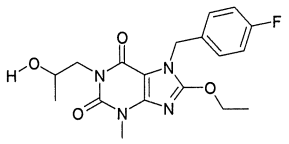
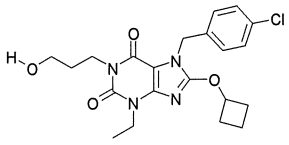
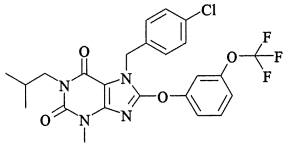
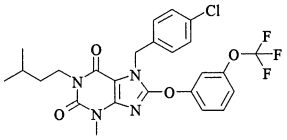
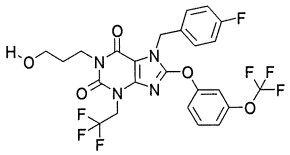
| | | |
|---|---|---|
| 578 |  | ND |
| 579 |  | A |
| 580 |  | A |
| 581 |  | A |
| 582 |  | A |

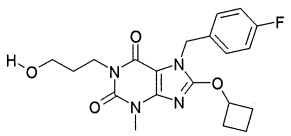
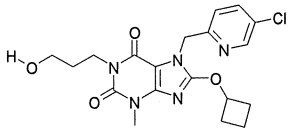
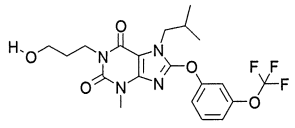
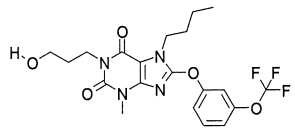
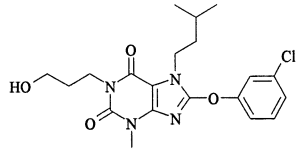
| | | |
|---|---|---|
| 583 |  | |
| 584 |  | B |
| 585 |  | B |
| 586 |  | A |
| 587 |  | A |

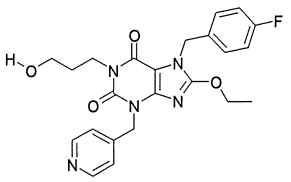
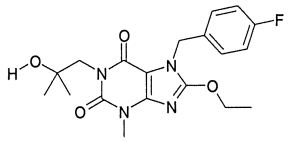
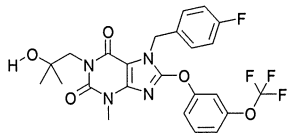
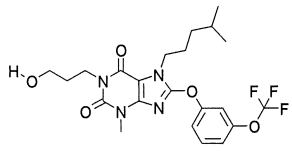
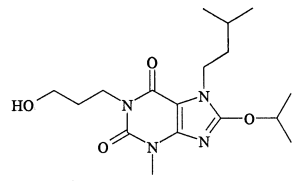
| | | |
|---|---|---|
| 590 |  | A |
| 591 |  | A |
| 592 |  | A |
| 593 |  | A |
| 594 |  | A |

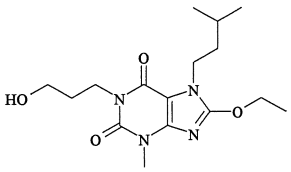
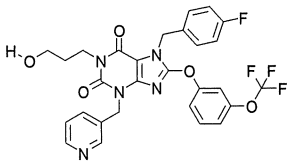
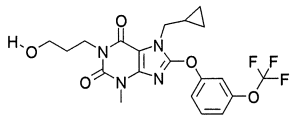
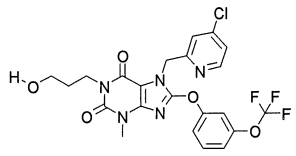
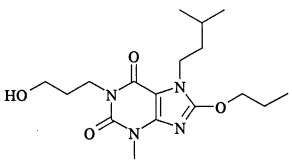
| | | |
|---|---|---|
| 595 |  | A |
| 596 |  | A |
| 597 |  | A |
| 598 |  | A |
| 599 |  | A |

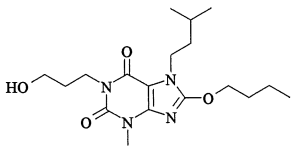
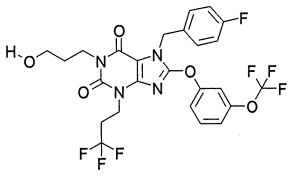
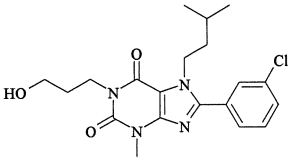
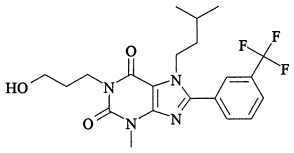
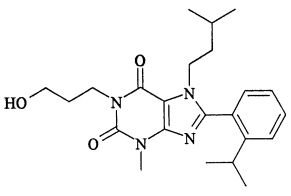
| | | |
|---|---|---|
| 600 |  | A |
| 601 |  | A |
| 602 |  | A |
| 603 |  | A |
| 604 |  | A |

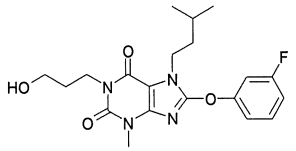
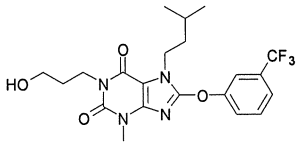
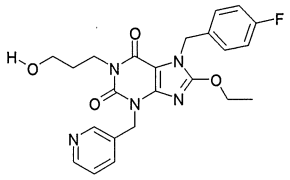
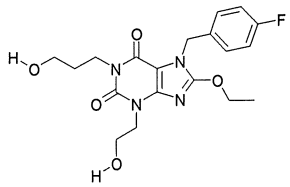
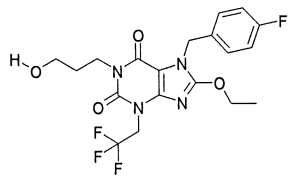
| | | |
|---|---|---|
| 605 |  | D |
| 606 |  | A |
| 607 |  | A |
| 608 |  | ND |
| 609 |  | A |

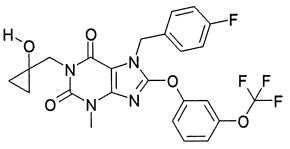
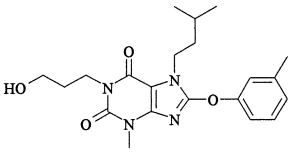
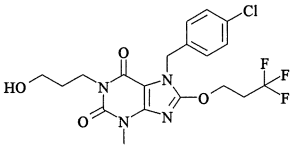
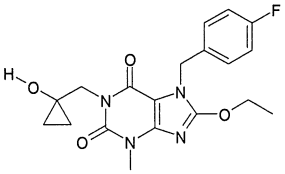
| | | |
|---|---|---|
| 610 |  | A |
| 611 |  | A |
| 612 |  | B |
| 613 |  | A |
| 614 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 615 |  | ND |
| 616 |  | ND |
| 617 |  | B |
| 618 |  | A |
| 619 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 620 |  | B |
| 621 |  | A |
| 622 |  | A |
| 623 |  | A |
| 624 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 625 |  | A |
| 626 |  | A |
| 627 |  | A |
| 628 |  | A |
| 629 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 630 |  | A |
| 631 |  | A |
| 632 |  | B |
| 633 |  | C |
| 634 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 635 |  | A |
| 636 |  | A |
| 639 |  | A |
| 640 |  | E |

Phương pháp B: thử nghiệm sàng lọc năng suất cao

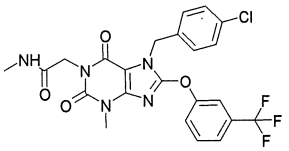
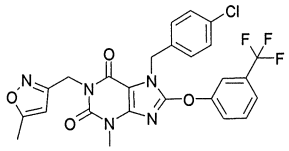
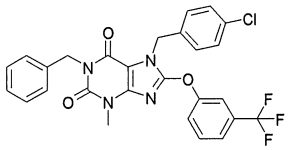
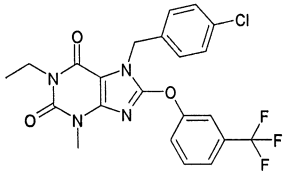
Thử nghiệm sàng lọc năng suất cao phụ thuộc vào việc phát hiện sự tăng nồng độ $Ca^{2+}$ trong tế bào ($[Ca^{2+}]_i$) sau khi hoạt hóa kênh trong các tế bào biểu hiện kênh TRPC5 theo cách cảm ứng. Sự tăng $Ca^{2+}$ được định lượng bằng cách sử dụng chất chỉ thị $Ca^{2+}$ huỳnh quang được nạp vào tế bào và sau đó cho biết dòng $Ca^{2+}$ đi vào $[Ca^{2+}]_i$ sau khi hoạt hóa kênh TRPC5. Các hợp chất có tác dụng ức chế sự tăng $[Ca^{2+}]_i$ được cho là hợp chất được chọn để nghiên cứu tiếp.

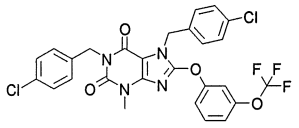
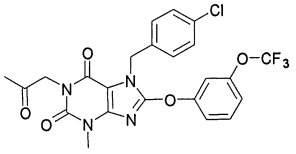
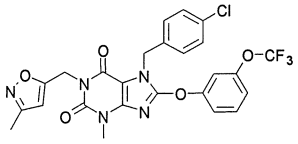
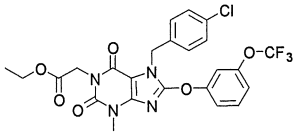
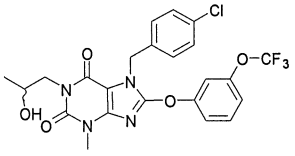
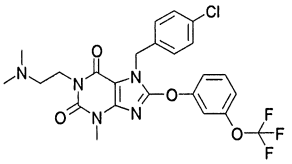
Dòng tế bào HEK293/TREx (Invitrogen) có bán trên thị trường được chuyển nhiễm ổn định bằng cấu trúc TRPC5 và được sàng lọc bằng cách chụp ảnh canxi thông thường để phát hiện các dòng tế bào có sự biểu hiện TRPC5 sau khi kích thích bằng 1 µg/ml tetraxyclin. Các tế bào này được duy trì trong môi trường phát triển được khuyến cáo bởi nhà sản xuất có bổ sung 100 µg /ml hygromyxin để duy trì cấu trúc TRPC5. Sau khi phát triển tới gần mức nhập dòng, tế bào được cấy ở mật độ khoảng 35000 tế bào/lỗ trong các đĩa CellBind có 384 lỗ (Corning) với sự có mặt của l µg/ml tetraxyclin và để phát triển trong 20-30 giờ. Đơn lớp tế bào gần như nhập dòng được tạo ra. Sau đó, tế bào được bổ sung thuốc nhuộm $Ca^{2+}$: Fura-2/AM hoặc Fluo4/AM được bổ sung vào các lỗ tới nồng độ cuối 4µM hoặc 0,5µM tương ứng, và ủ trong 80 phút hoặc 60 phút tương ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dịch nổi bề mặt được loại bỏ ra khỏi tế bào bằng cách lật úp đĩa kết hợp gõ nhẹ, và 25µl dung dịch muối cân bằng Hank (HBSS; 0,185 g/1 D-glucoza, 0,9767 g/1 $MgSO_4$ (khan), 0,4 g/1 KCl, 0,06 g/l $KH_2PO_4$ (khan), 0,35 g/1 $NaHCO_3$, 8,0 g/1 NaCl, và 0,04788 g/1 $Na_2HPO_4$ (khan); độ pH=7,4) được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau khoảng 0,5 giờ thu hồi, tế bào được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống Hamamatsu FDSS 6000, cho phép chiếu sáng luân phiên ở bước sóng 340nm và 380nm đối với thiết bị Fura-2, hoặc ở bước sóng 485nm đối với thiết bị Fluo4. Các khung hình được ghi ở tốc độ 0,2Hz. Trong quá trình thử nghiệm, các lỗ được xoay tròn liên tục, kết hợp với trộn lỗ bằng pipet sau khi bổ sung mỗi chất phản ứng.

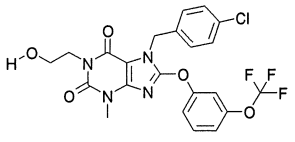
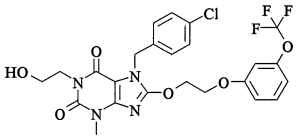
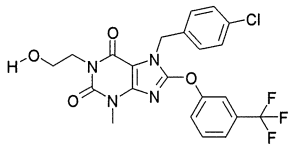
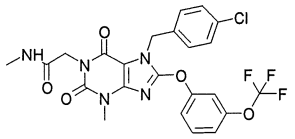
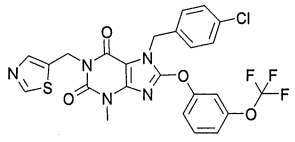
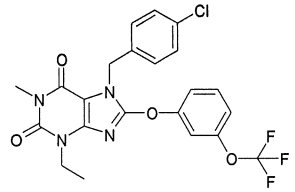
Đối với thử nghiệm sàng lọc này, 26µl dung dịch gốc hợp chất pha loãng (ở 50µM) được bổ sung vào mỗi lỗ trong 2 phút sau khi chụp đường chuẩn ngắn (4 khung hình). Sau đó, 13µl dung dịch Ringer có nồng độ $Ca^{2+}$ cao 62mM (4,17ml dung dịch Ringer thường (chứa $Ca^{2+}$ 2mM) và 5,83ml canxi dung dịch Ringer canxi đẳng trương (105mM $Ca^{2+}$; trong dung dịch Ringer này, toàn bộ lượng natri đã được thay bằng canxi)) được bổ sung vào mỗi lỗ để đạt được nồng độ cuối bằng 14mM $Ca^{2+}$ và 10µM hợp chất thử nghiệm. Dữ liệu được thu thập trong khoảng 3 phút sau khi bổ sung dung dịch Ringer có nồng độ $Ca^{2+}$ cao, trong đó cường độ huỳnh quang (đối với Fluo4) và tỷ lệ F340/F380 (đối với Fura-2) tỷ lệ với $[Ca^{2+}]_i$. Các mẫu đối chứng âm bao gồm tế bào HEK293/TREx TRPC5 được tiếp xúc với dung dịch có nồng độ $Ca^{2+}$ cao, nhưng không chứa hợp chất. Điều kiện đối chứng dương bao gồm bổ sung 2-APB, chất phong bế hỗn hợp đối với TRPC5 và các kênh khác vào các cột 23 và 24 của đĩa tới nồng độ cuối 200µM. Các mẫu đối chứng này sẽ tạo ra cửa sổ sàng lọc, và các hợp chất "thành công"

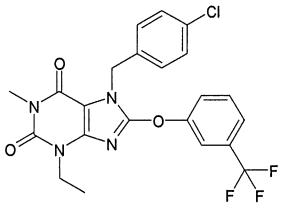
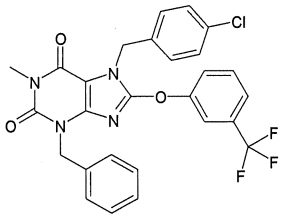
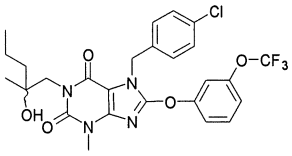
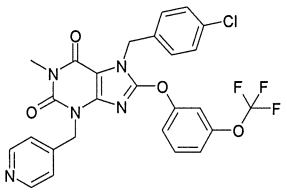
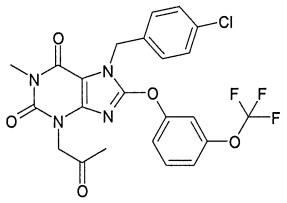
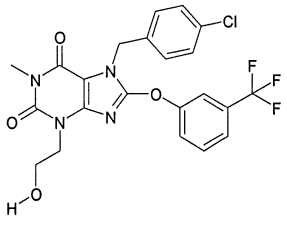
được xác định là các hợp chất có tác dụng ức chế phản ứng huỳnh quang ít nhất 40%. IC50 được xác định đối với các hợp chất được xác định là "thành công". Thử nghiệm huỳnh quang dựa trên tế bào Fluo4 được sử dụng để xác định nồng độ $Ca^{2+}$ trong tế bào với sự có mặt của dược chất với nồng độ khác nhau. Nồng độ cuối của hợp chất được thử nghiệm là 20μM, 6,667μM, 2,222μM, 0,741μM, 0,247μM, 0,082μM, và 0,027μM. Hợp chất được thử nghiệm theo bộ ba mẫu ở tất cả các nồng độ. Chương trình phần mềm Standard được sử dụng để làm khớp đường cong $IC_{50}$.

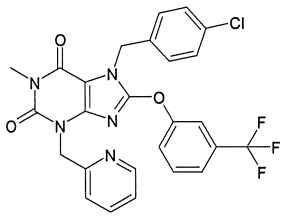
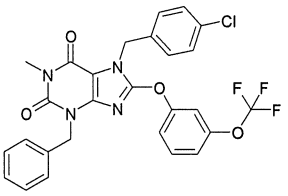
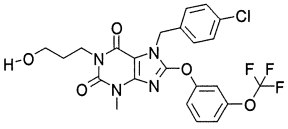
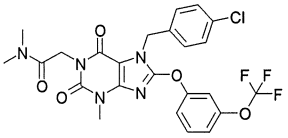
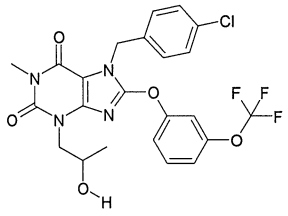
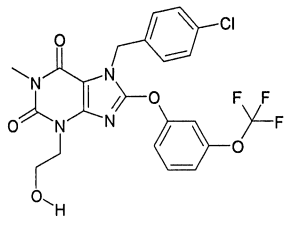
Ngoài ra hoặc theo cách khác, hiệu quả có thể được thể hiện bằng tỷ lệ % ức chế khi có mặt hợp chất (ở nồng độ cho trước) so với khi không có mặt hợp chất hoặc so với hợp chất đối chứng. Ví dụ, hiệu quả có thể được thể hiện bằng tỷ lệ % ức chế dòng ion khi có mặt hợp chất so với khi không có mặt hợp chất. Hợp chất làm ví dụ được thể hiện trong Bảng C dưới đây. Như được thể hiện trong Bảng C, "A" để chỉ $IC_{50}$ < 100 nM. "B" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 100nM đến 500 nM. "C" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 500nM đến 1000nM. "D" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 1μM đến 2μM. "E" để chỉ $IC_{50}$ nằm trong khoảng từ 2μM đến 10μM. "F" để chỉ hợp chất chủ vận. "ND" để chỉ hợp chất trong đó $IC_{50}$ không được xác định.

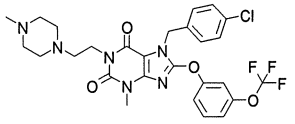
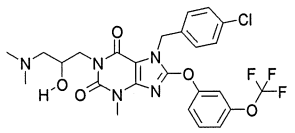
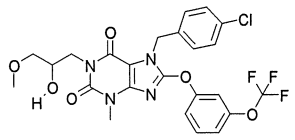
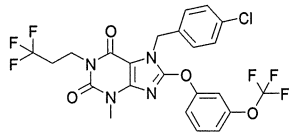
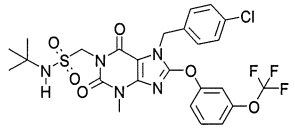
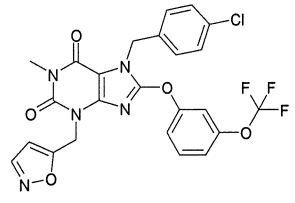
| Hợp chất số | | TRPC5 HAMA IC50 (nM) |
|---|---|---|
| 1 |  | ND |
| 2 |  | ND |
| 3 |  | ND |
| 4 |  | ND |

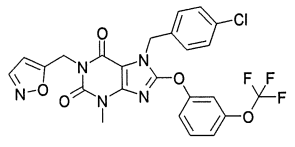
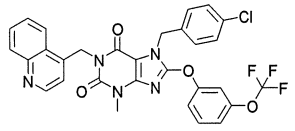
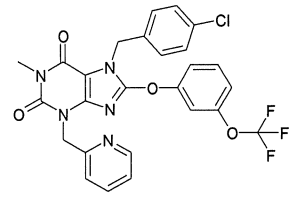
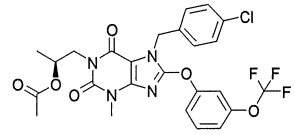
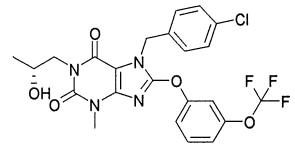
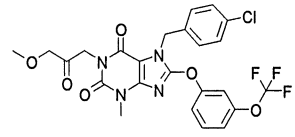
| | | |
|---|---|---|
| 5 |  | ND |
| 6 |  | E |
| 7 |  | ND |
| 8 |  | D |
| 9 |  | D |
| 10 |  | ND |

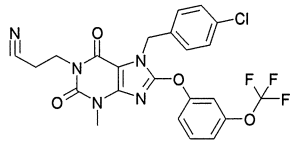
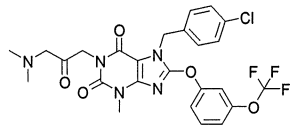
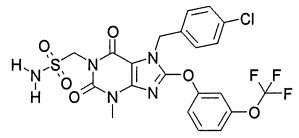
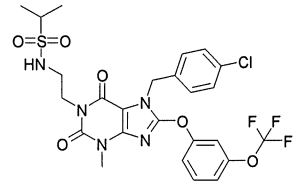
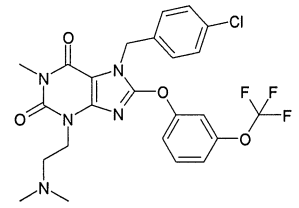
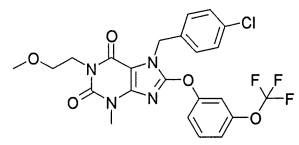
| | | |
|---|---|---|
| 11 |  | D |
| 15 |  | ND |
| 18 |  | E |
| 19 |  | ND |
| 20 |  | ND |
| 21 |  | ND |

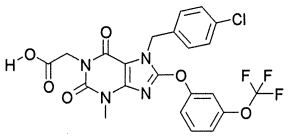
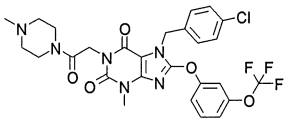
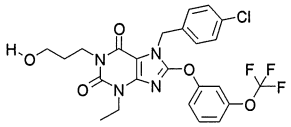
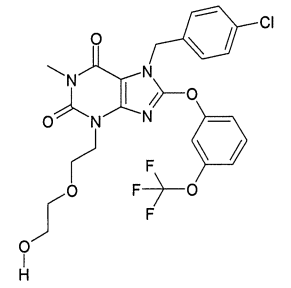
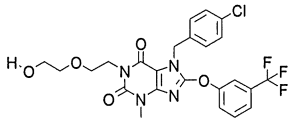
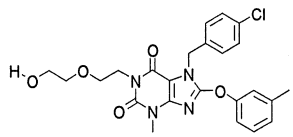
| | | |
|---|---|---|
| 22 |  | ND |
| 23 |  | ND |
| 24 |  | ND |
| 25 |  | ND |
| 26 |  | ND |
| 27 |  | ND |

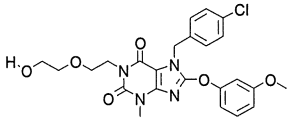
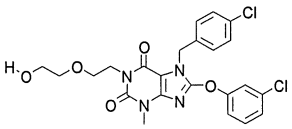
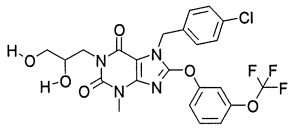
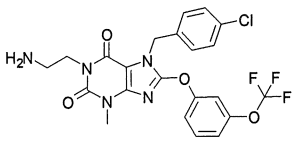
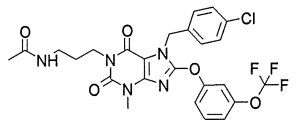
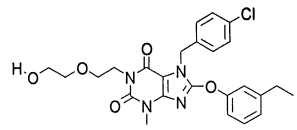
| | | |
|---|---|---|
| 28 |  | ND |
| 29 |  | ND |
| 31 |  | A |
| 37 |  | ND |
| 38 |  | ND |
| 39 |  | F |

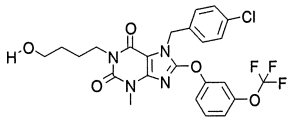
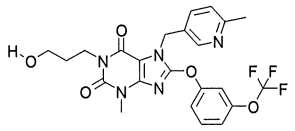
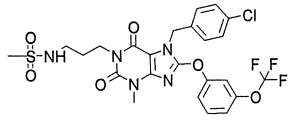
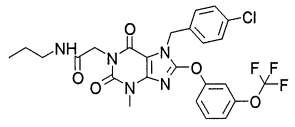
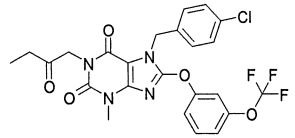
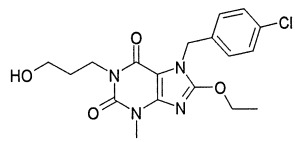
| | | |
|---|---|---|
| 40 |  | ND |
| 41 |  | ND |
| 42 |  | E |
| 43 |  | ND |
| 44 |  | C |
| 45 |  | ND |

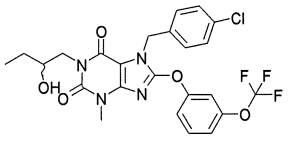
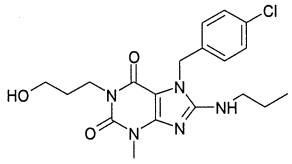
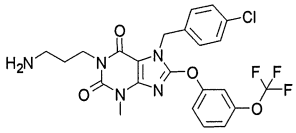
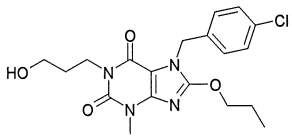
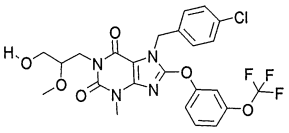
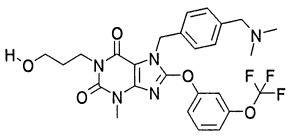
| | | |
|---|---|---|
| 46 |  | ND |
| 47 |  | ND |
| 48 |  | ND |
| 49 |  | ND |
| 50 |  | E |
| 51 |  | ND |

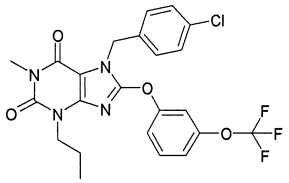
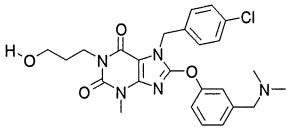
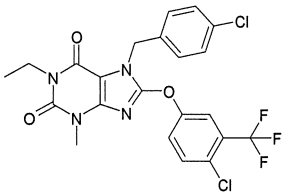
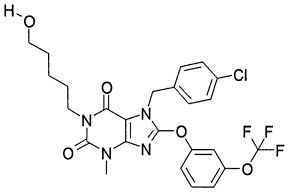
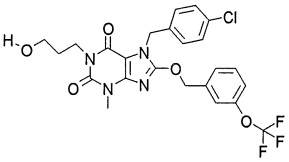
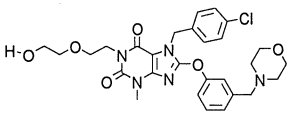
| | | |
|---|---|---|
| 52 |  | E |
| 53 |  | ND |
| 54 |  | ND |
| 55 |  | ND |
| 56 |  | ND |
| 57 |  | B |

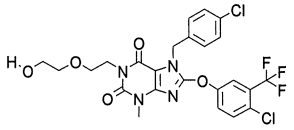
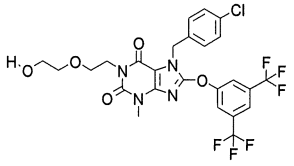
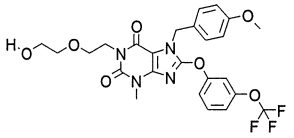
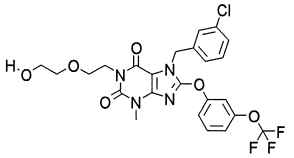
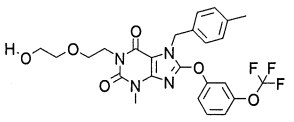
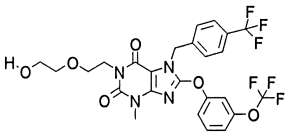
| | | |
|---|---|---|
| 58 |  | ND |
| 59 |  | ND |
| 60 |  | A |
| 61 |  | ND |
| 62 |  | ND |
| 63 |  | ND |

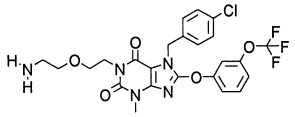
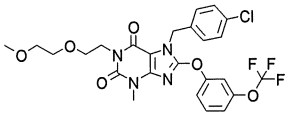
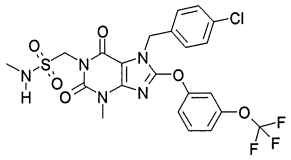
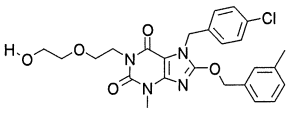
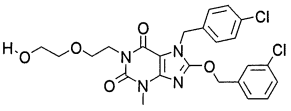
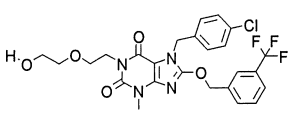
| | | |
|---|---|---|
| 64 |  | ND |
| 65 |  | ND |
| 66 |  | A |
| 68 |  | E |
| 69 |  | E |
| 70 |  | ND |

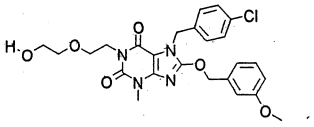
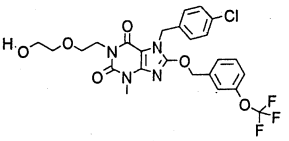
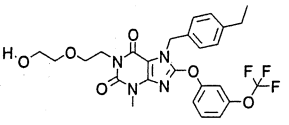
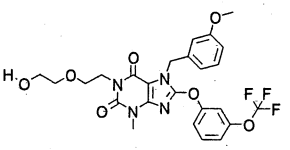
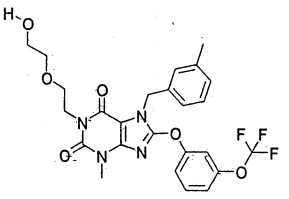
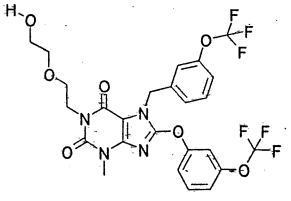
| | | |
|---|---|---|
| 71 |  | E |
| 72 |  | C |
| 74 |  | ND |
| 75 |  | ND |
| 76 |  | ND |
| 77 |  | ND |

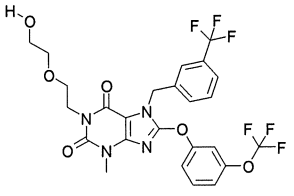
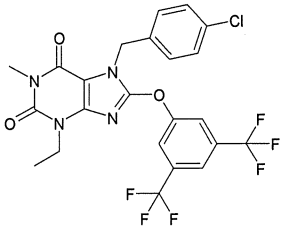
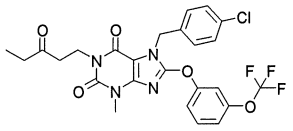
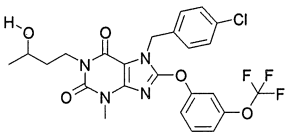
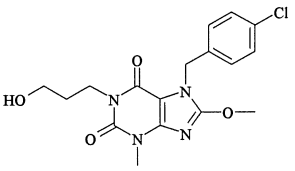
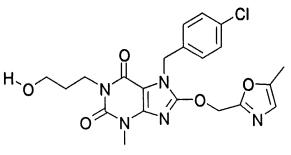
| | | |
|---|---|---|
| 79 |  | E |
| 80 |  | ND |
| 81 |  | ND |
| 82 |  | C |
| 83 |  | B |
| 84 |  | ND |

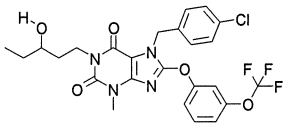
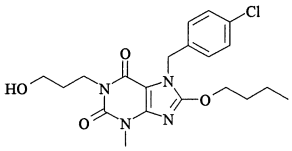
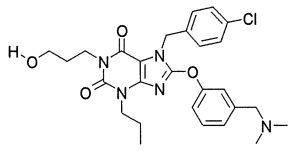
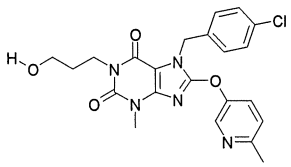
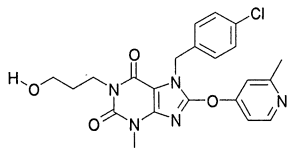
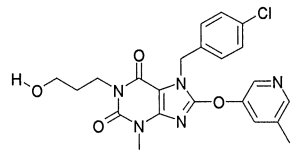
| | | |
|---|---|---|
| 85 |  | ND |
| 86 |  | E |
| 87 |  | ND |
| 88 |  | ND |
| 89 |  | ND |
| 91 |  | ND |

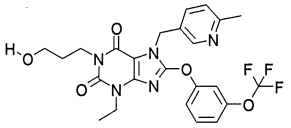
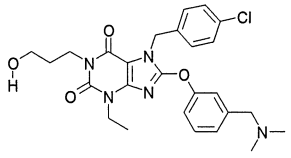
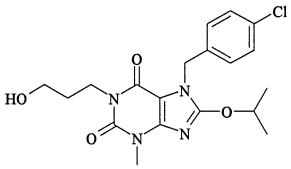
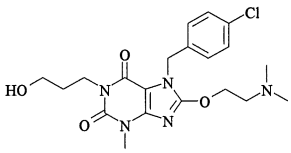
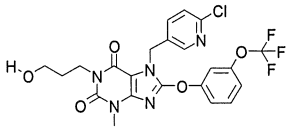
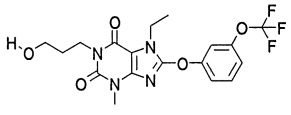
| | | |
|---|---|---|
| 92 |  | ND |
| 93 |  | ND |
| 94 |  | F |
| 95 |  | F |
| 96 |  | E |
| 97 |  | ND |

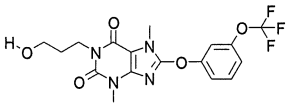
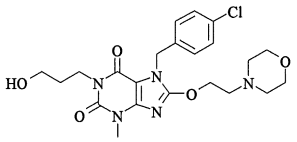
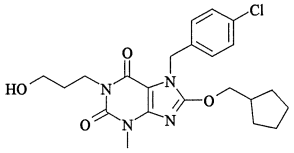
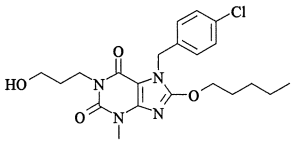
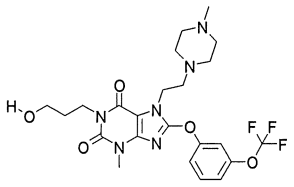
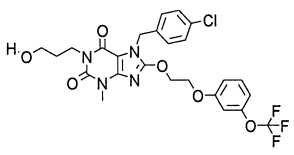
| | | |
|---|---|---|
| 98 |  | ND |
| 99 |  | F |
| 100 |  | ND |
| 101 |  | ND |
| 102 |  | ND |
| 103 |  | ND |

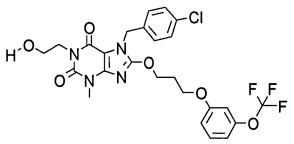
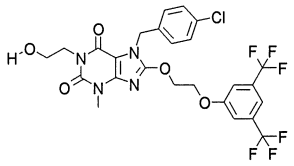
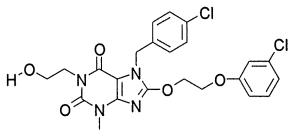
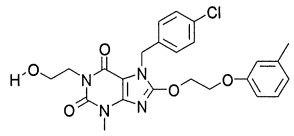
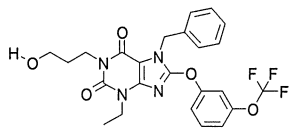
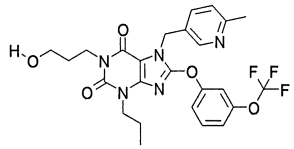
| | | |
|---|---|---|
| 104 |  | ND |
| 105 |  | ND |
| 106 |  | ND |
| 107 |  | ND |
| 108 |  | ND |
| 109 |  | ND |

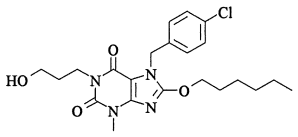
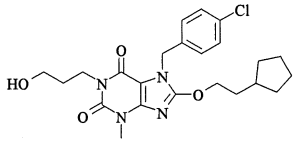
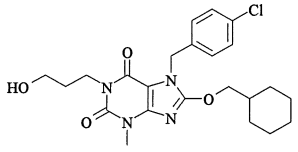
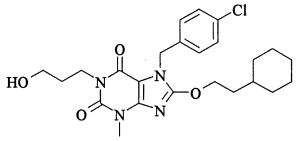
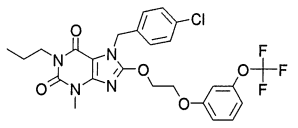
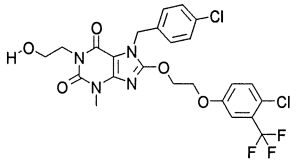
| | | |
|---|---|---|
| 110 |  | ND |
| 111 |  | ND |
| 112 |  | F |
| 113 |  | A |
| 115 |  | ND |
| 116 |  | A |

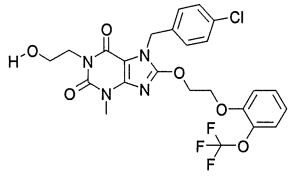
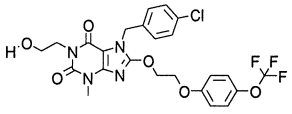
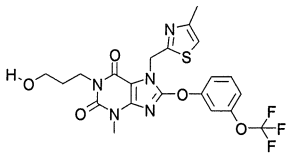
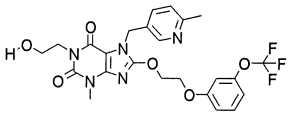
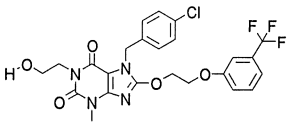
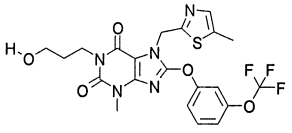
| | | |
|---|---|---|
| 118 |  | D |
| 120 |  | B |
| 121 |  | E |
| 122 |  | F |
| 123 |  | D |
| 124 |  | ND |

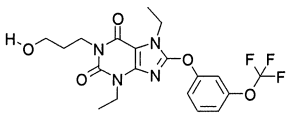
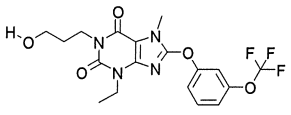
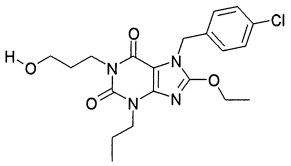
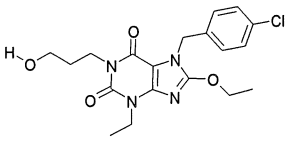
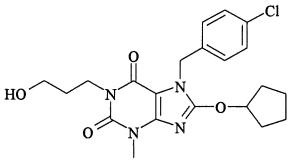
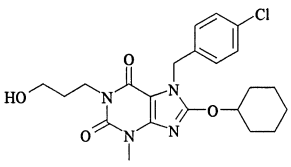
| | | |
|---|---|---|
| 126 |  | B |
| 128 |  | C |
| 129 |  | B |
| 131 |  | ND |
| 132 |  | A |
| 133 |  | E |

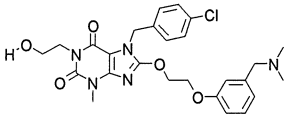
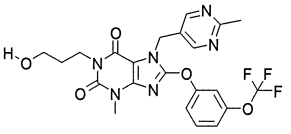
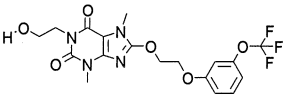
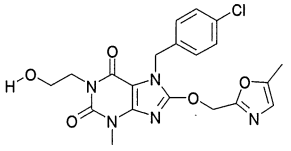
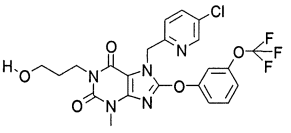
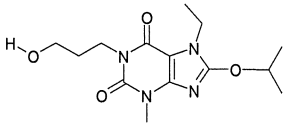
| | | |
|---|---|---|
| 134 |  | ND |
| 135 |  | ND |
| 136 |  | B |
| 137 |  | ND |
| 138 |  | ND |
| 139 |  | ND |

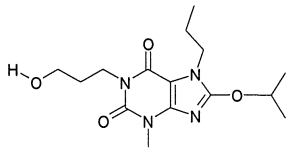
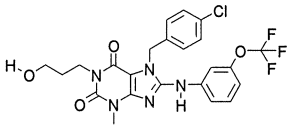
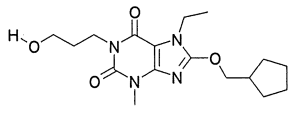
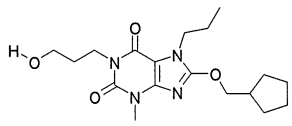
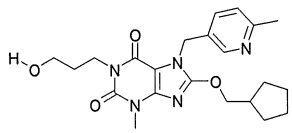
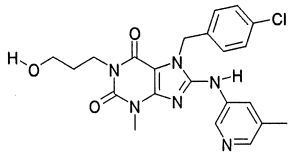
| | | |
|---|---|---|
| 141 |  | ND |
| 142 |  | ND |
| 143 |  | ND |
| 144 |  | ND |
| 145 |  | A |
| 147 |  | B |

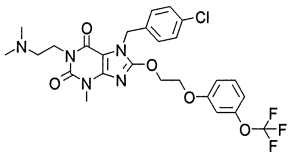
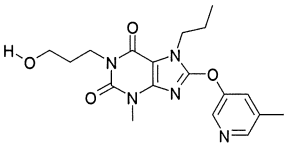
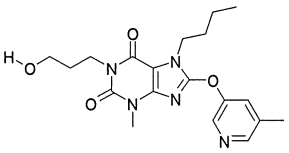
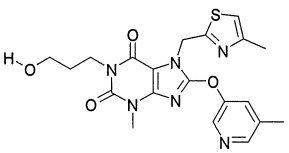
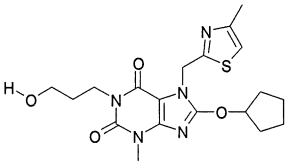
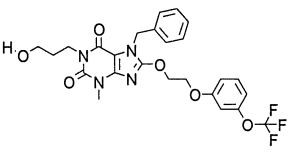
| | | |
|---|---|---|
| 149 |  | B |
| 150 |  | ND |
| 151 |  | B |
| 152 |  | ND |
| 153 |  | ND |
| 154 |  | ND |

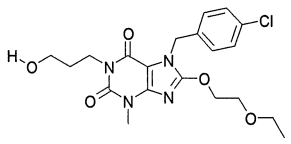
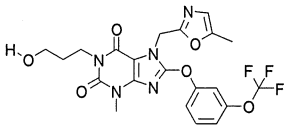
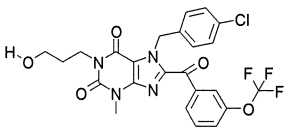
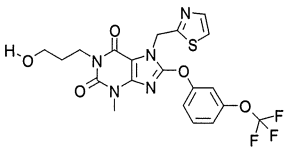
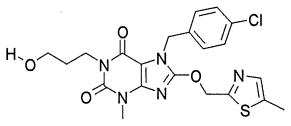
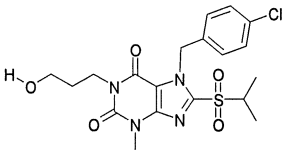
| | | |
|---|---|---|
| 155 |  | ND |
| 156 |  | ND |
| 157 |  | E |
| 159 |  | ND |
| 160 |  | ND |
| 161 |  | B |

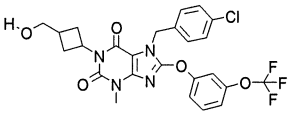
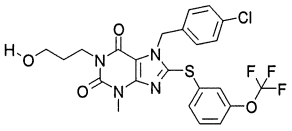
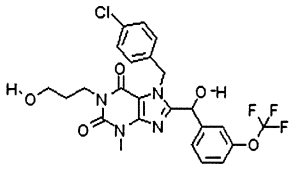
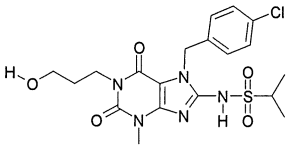
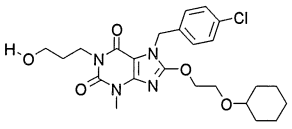
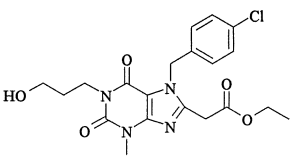
| | | |
|---|---|---|
| 163 |  | E |
| 165 |  | E |
| 166 |  | A |
| 167 |  | ND |
| 169 |  | A |
| 170 |  | A |

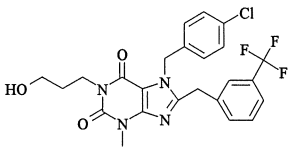
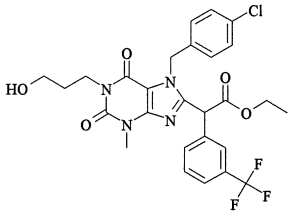
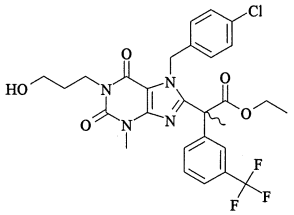
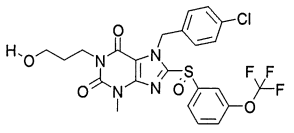
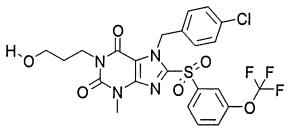
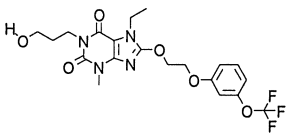
| | | |
|---|---|---|
| 171 |  | ND |
| 172 |  | B |
| 173 |  | ND |
| 174 |  | B |
| 175 |  | A |
| 177 |  | ND |

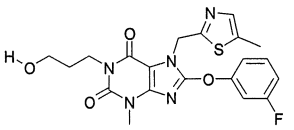
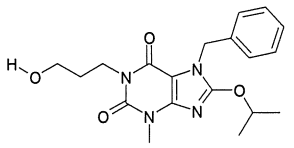
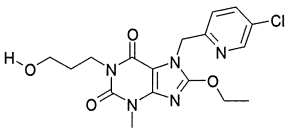
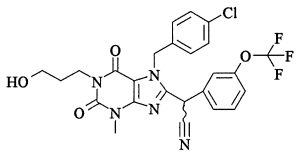
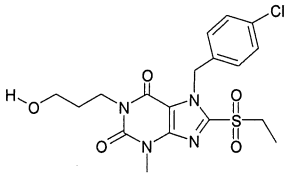
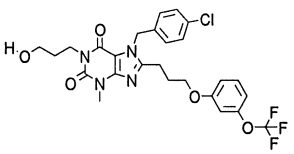
| | | |
|---|---|---|
| 178 |  | E |
| 179 |  | D |
| 180 |  | C |
| 181 |  | C |
| 182 |  | C |
| 183 |  | ND |

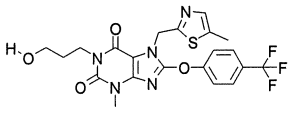
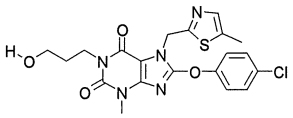
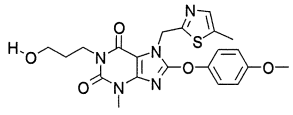
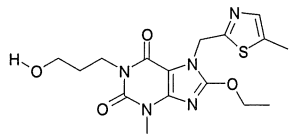
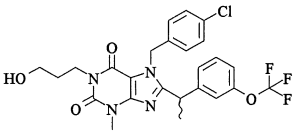
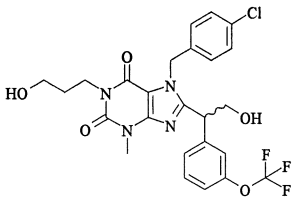
| | | |
|---|---|---|
| 184 |  | ND |
| 185 |  | ND |
| 186 |  | ND |
| 187 |  | ND |
| 188 |  | D |
| 189 |  | ND |

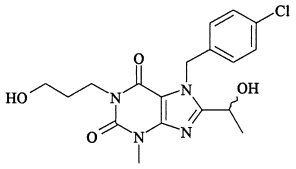
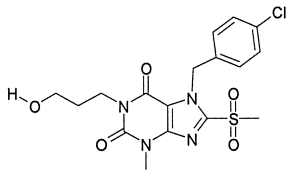
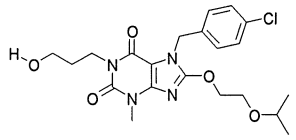
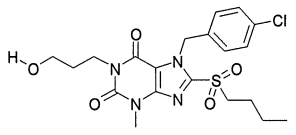
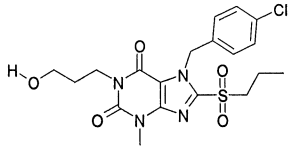
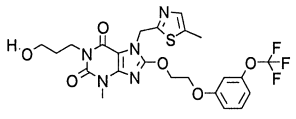
| | | |
|---|---|---|
| 190 |  | A |
| 192 |  | ND |
| 193 |  | ND |
| 194 |  | A |
| 195 |  | A |
| 196 |  | ND |

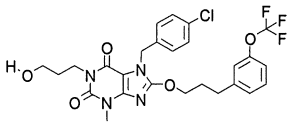
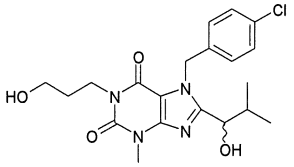
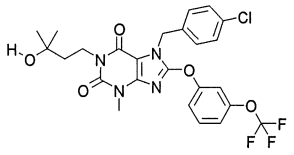
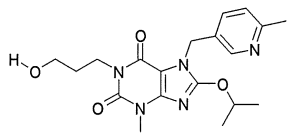
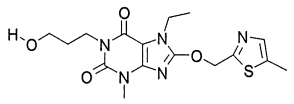
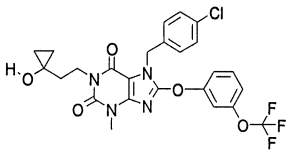
| | | |
|---|---|---|
| 198 |  | ND |
| 200 |  | ND |
| 201 |  | C |
| 202 |  | ND |
| 203 |  | ND |
| 204 |  | C |

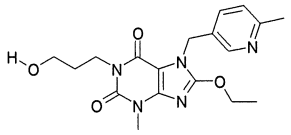
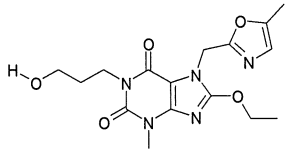
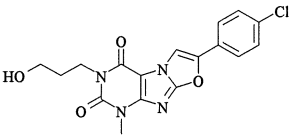
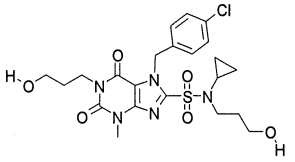
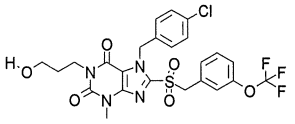
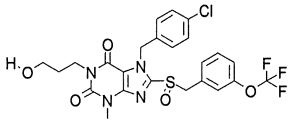
| | | |
|---|---|---|
| 205 |  | ND |
| 206 |  | ND |
| 207 |  | A |
| 208 |  | ND |
| 209 |  | ND |
| 210 |  | ND |

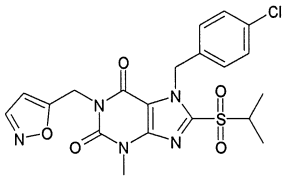
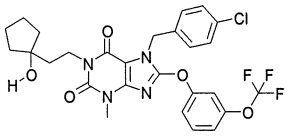
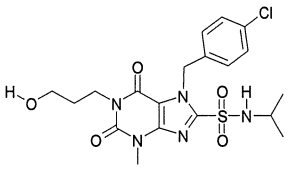
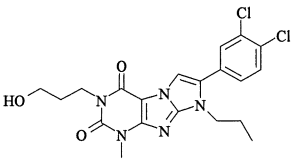
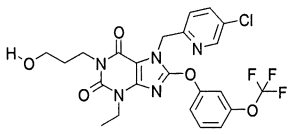
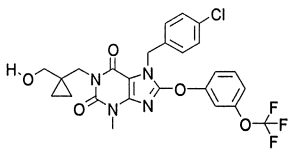
| | | |
|---|---|---|
| 211 |  | D |
| 212 |  | ND |
| 213 |  | ND |
| 223 |  | ND |
| 224 |  | A |
| 225 |  | ND |

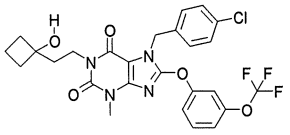
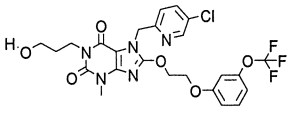
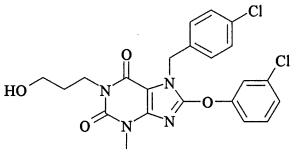
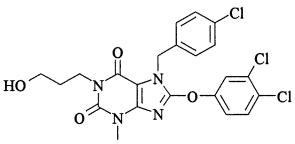
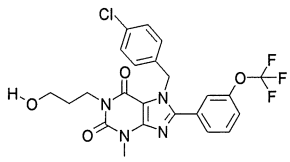
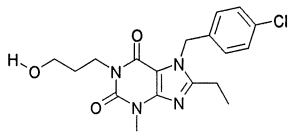
| | | |
|---|---|---|
| 226 |  | ND |
| 227 |  | A |
| 228 |  | A |
| 229 |  | ND |
| 230 |  | A |
| 231 |  | A |

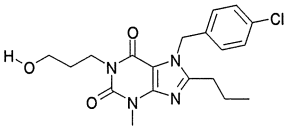
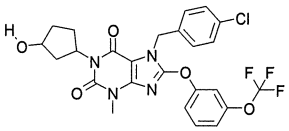
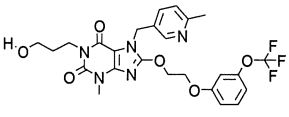
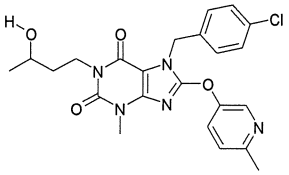
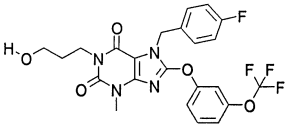
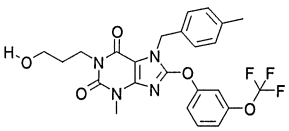
| | | |
|---|---|---|
| 232 |  | ND |
| 233 |  | ND |
| 234 |  | A |
| 235 |  | ND |
| 236 |  | A |
| 238 |  | ND |

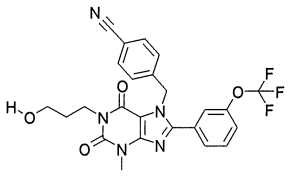
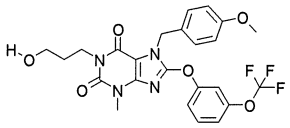
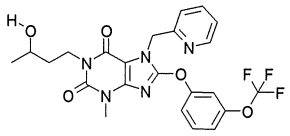
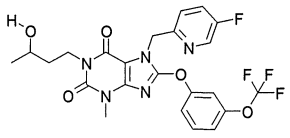
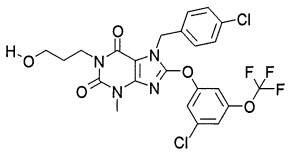
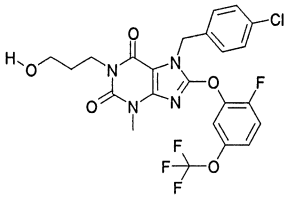
| | | |
|---|---|---|
| 239 |  | ND |
| 240 |  | A |
| 241 |  | B |
| 242 |  | B |
| 243 |  | B |
| 244 |  | B |

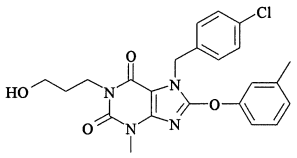
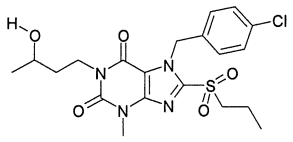
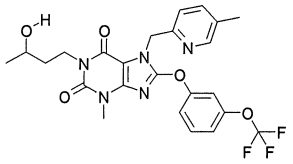
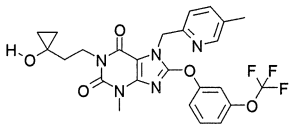
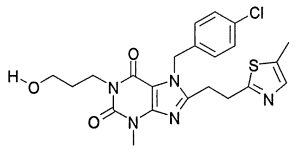
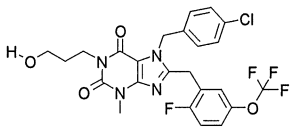
| | | |
|---|---|---|
| 246 |  | ND |
| 247 |  | ND |
| 248 |  | B |
| 249 |  | ND |
| 250 |  | ND |
| 251 |  | ND |

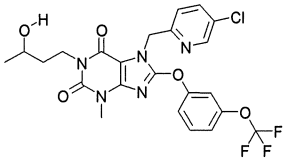
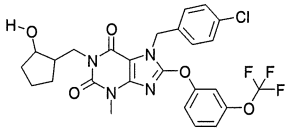
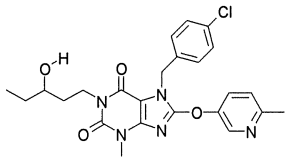
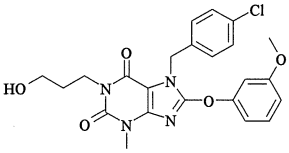
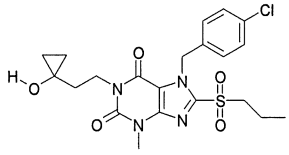
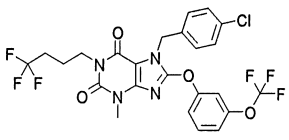
| | | |
|---|---|---|
| 252 |  | B |
| 253 |  | A |
| 254 |  | ND |
| 255 |  | B |
| 256 |  | A |
| 257 |  | A |

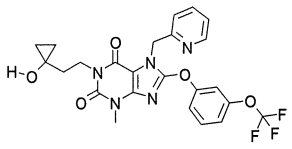
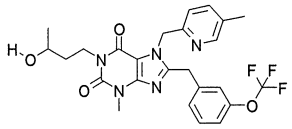
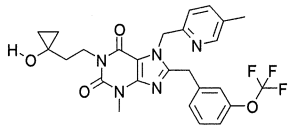
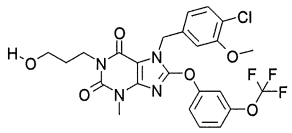
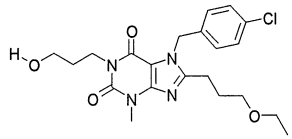
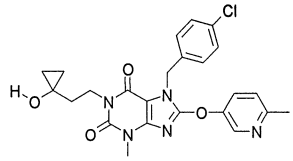
| | | |
|---|---|---|
| 258 |  | E |
| 259 |  | ND |
| 260 |  | A |
| 262 |  | B |
| 263 |  | A |
| 265 |  | B |

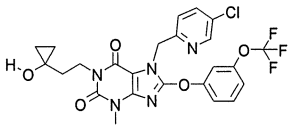
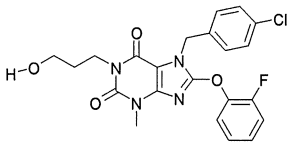
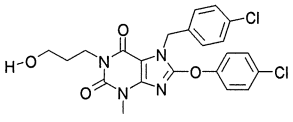
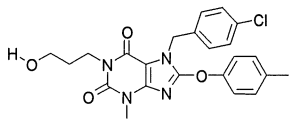
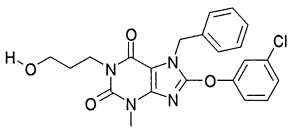
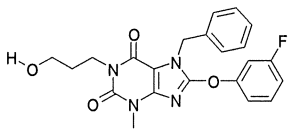
| | | |
|---|---|---|
| 266 |  | A |
| 267 |  | B |
| 268 |  | ND |
| 269 |  | B |
| 270 |  | A |
| 272 |  | A |

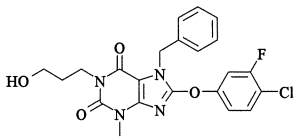
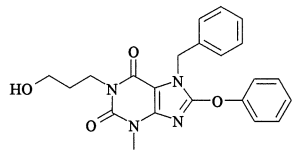
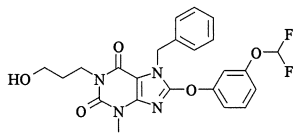
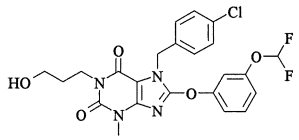
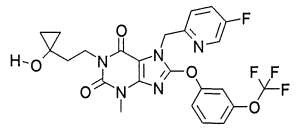
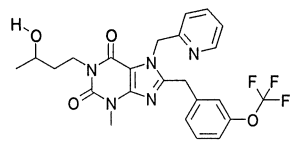
| | | |
|---|---|---|
| 274 |  | A |
| 275 |  | A |
| 277 |  | A |
| 278 |  | A |
| 279 |  | A |
| 280 |  | A |

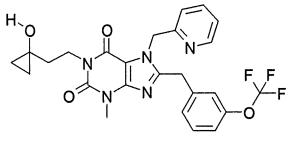
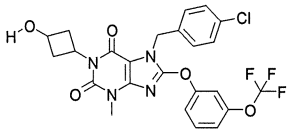
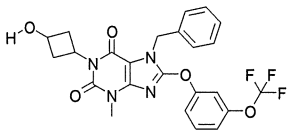
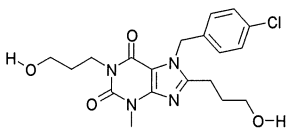
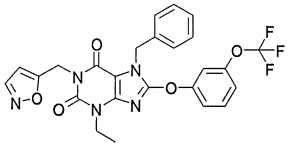
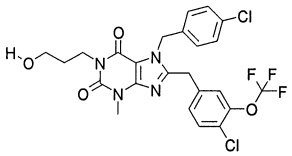
| | | |
|---|---|---|
| 281 |  | A |
| 282 |  | A |
| 283 |  | A |
| 284 |  | D |
| 285 |  | A |
| 286 |  | A |

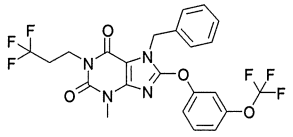
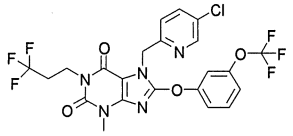
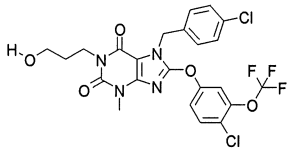
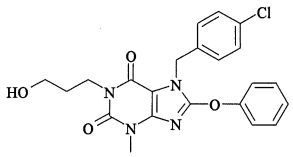
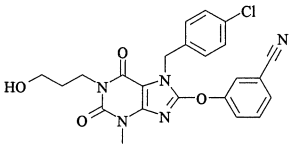
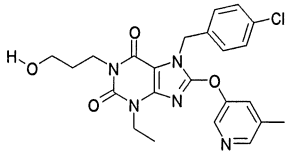
| | | |
|---|---|---|
| 287 |  | ND |
| 288 |  | B |
| 289 |  | F |
| 290 |  | A |
| 291 |  | B |
| 292 |  | ND |

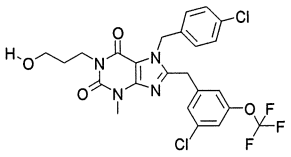
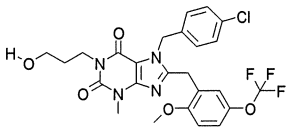
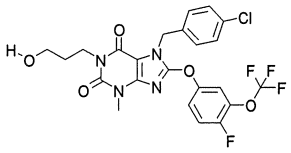
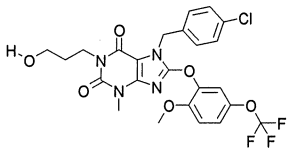
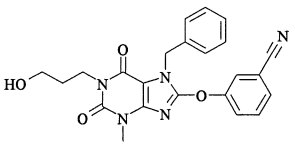
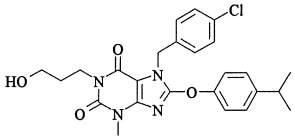
| | | |
|---|---|---|
| 293 |  | E |
| 294 |  | A |
| 295 |  | B |
| 296 |  | ND |
| 297 |  | A |
| 298 |  | E |

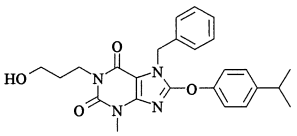
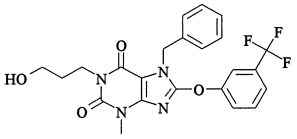
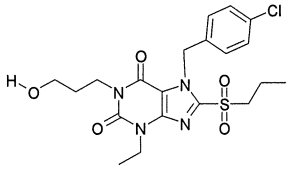
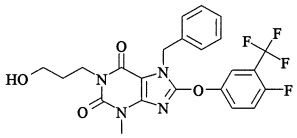
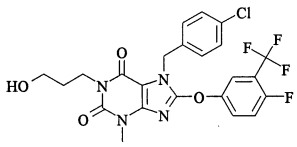
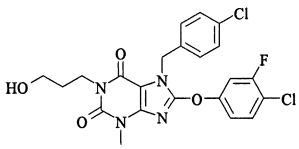
| | | |
|---|---|---|
| 299 |  | D |
| 300 |  | A |
| 301 |  | A |
| 302 |  | A |
| 303 |  | A |
| 304 |  | A |

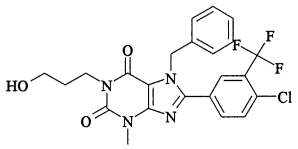
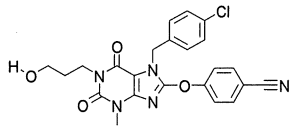
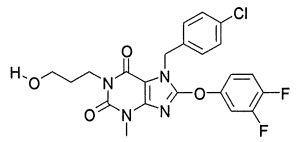
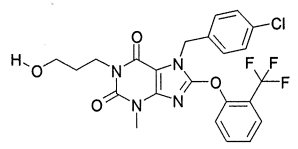
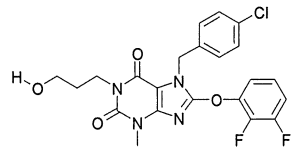
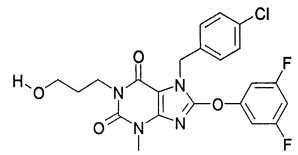
| | | |
|---|---|---|
| 305 |  | A |
| 306 |  | A |
| 307 |  | A |
| 308 |  | A |
| 309 |  | D |
| 310 |  | B |

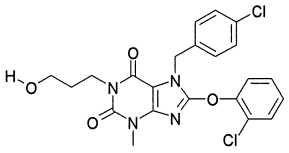
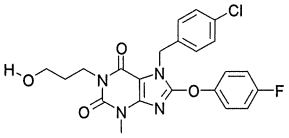
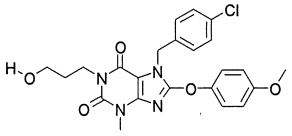
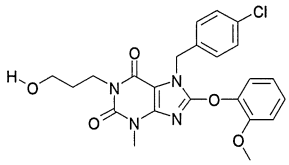
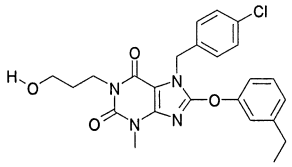
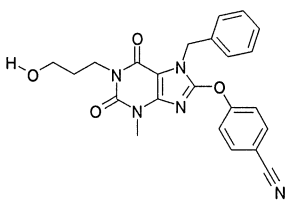
| | | |
|---|---|---|
| 311 |  | E |
| 312 |  | ND |
| 313 |  | ND |
| 314 |  | ND |
| 315 |  | C |
| 316 |  | C |

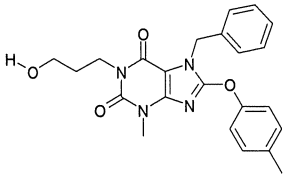
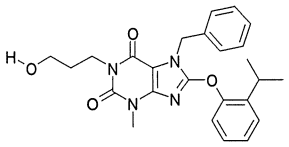
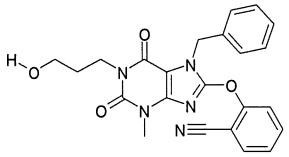
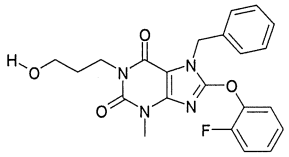
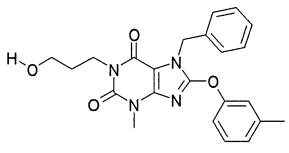
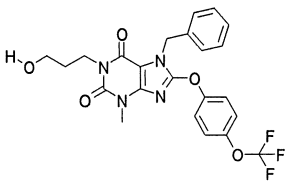
| | | |
|---|---|---|
| 317 |  | D |
| 318 |  | ND |
| 319 |  | ND |
| 320 |  | A |
| 321 |  | A |
| 322 |  | A |

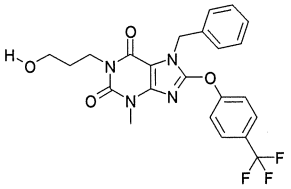
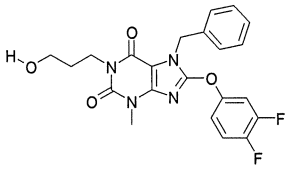
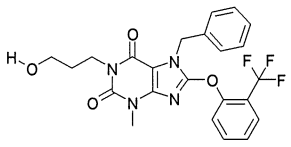
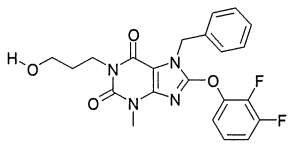
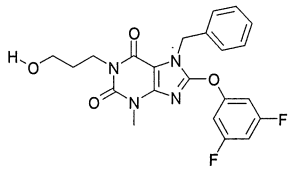
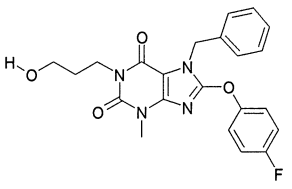
| | | |
|---|---|---|
| 323 |  | C |
| 324 |  | C |
| 325 |  | A |
| 326 |  | A |
| 327 |  | A |
| 329 |  | ND |

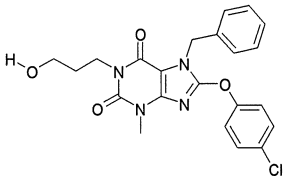
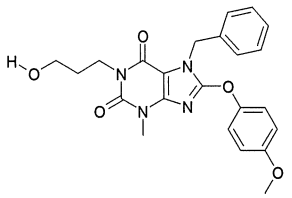
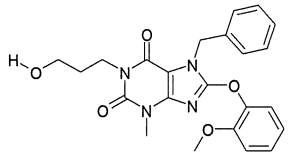
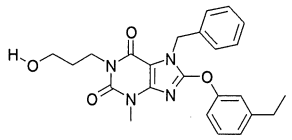
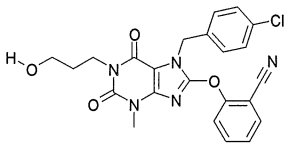
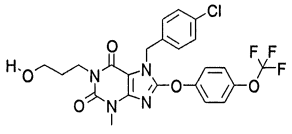
| | | |
|---|---|---|
| 331 |  | ND |
| 333 |  | A |
| 334 |  | ND |
| 335 |  | ND |
| 336 |  | A |
| 337 |  | A |

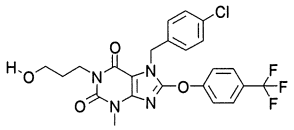
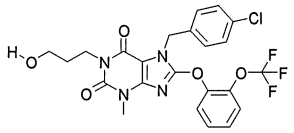
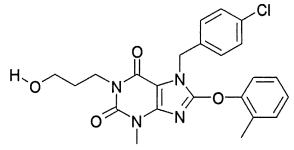
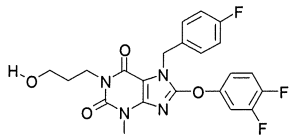
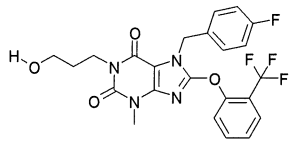
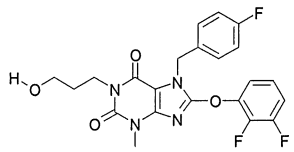
| | | |
|---|---|---|
| 338 |  | A |
| 339 |  | A |
| 340 |  | A |
| 341 |  | A |
| 342 |  | A |
| 343 |  | A |

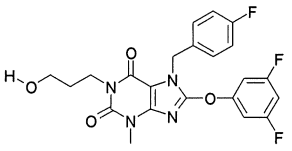
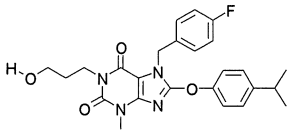
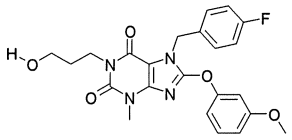
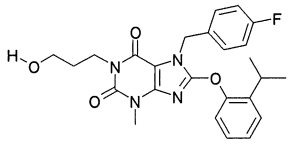
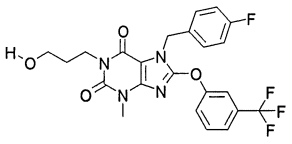
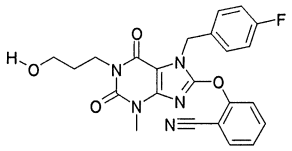
| | | |
|---|---|---|
| 344 |  | A |
| 345 |  | A |
| 346 |  | A |
| 347 |  | A |
| 348 |  | A |
| 349 |  | A |

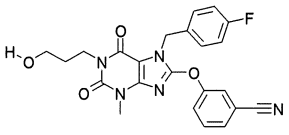
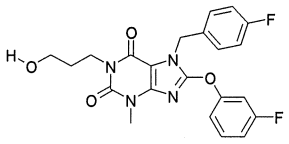
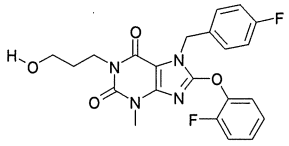
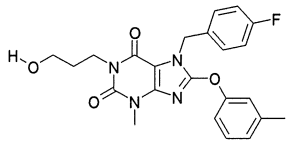
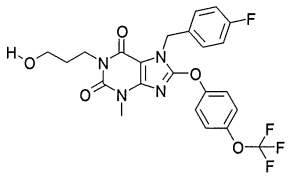
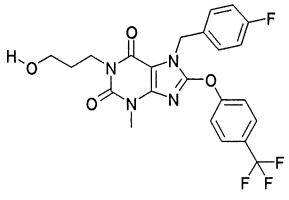
| | | |
|---|---|---|
| 350 |  | ND |
| 351 |  | A |
| 352 |  | A |
| 353 |  | A |
| 355 |  | A |
| 356 |  | A |

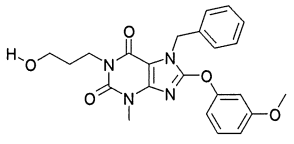
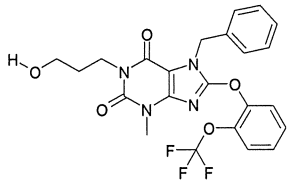
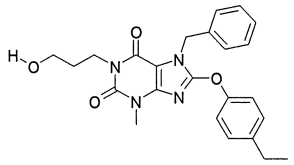
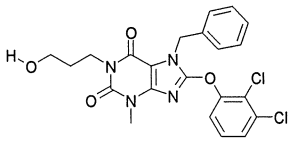
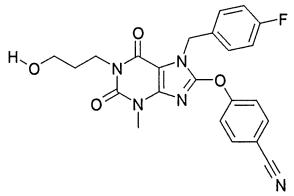
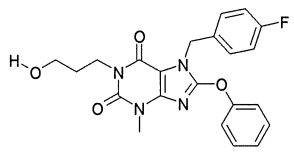
| | | |
|---|---|---|
| 357 |  | A |
| 358 |  | A |
| 359 |  | A |
| 360 |  | A |
| 361 |  | A |
| 362 |  | ND |

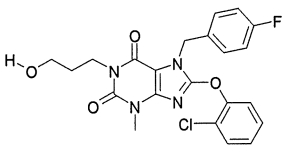
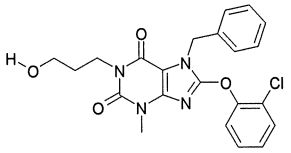
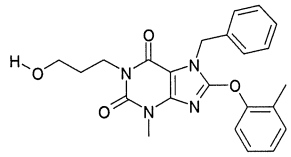
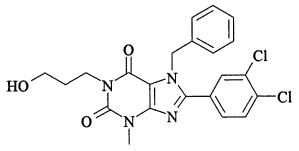
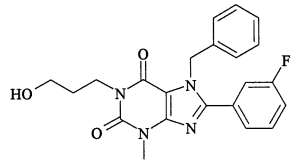
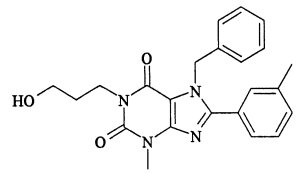
| | | |
|---|---|---|
| 364 |  | A |
| 365 |  | A |
| 366 |  | A |
| 367 |  | A |
| 368 |  | A |
| 369 |  | A |

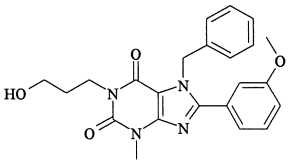
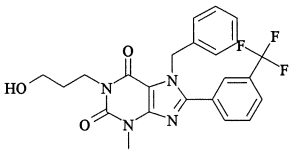
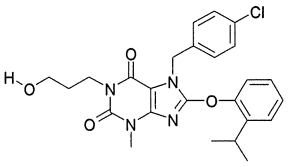
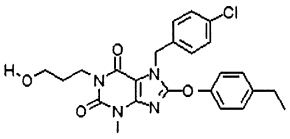
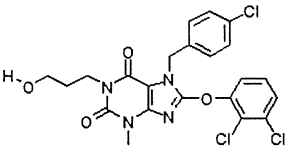
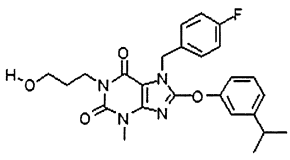
| | | |
|---|---|---|
| 370 |  | A |
| 371 |  | A |
| 372 |  | A |
| 373 |  | A |
| 374 |  | A |
| 375 |  | A |

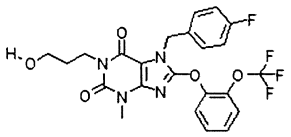
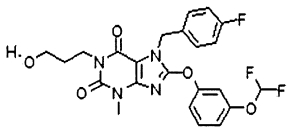
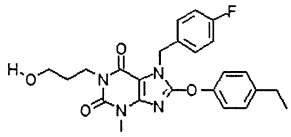
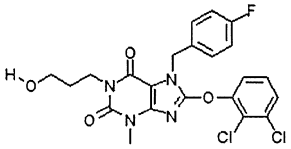
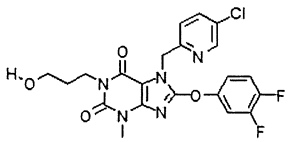
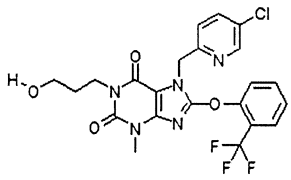
| | | |
|---|---|---|
| 376 |  | A |
| 378 |  | B |
| 379 |  | A |
| 380 |  | A |
| 381 |  | A |
| 382 |  | A |

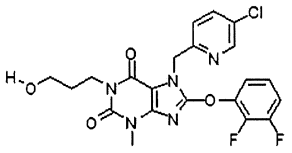
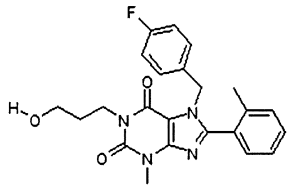
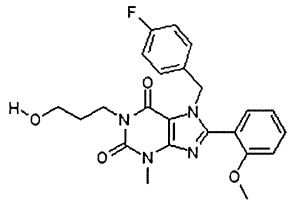
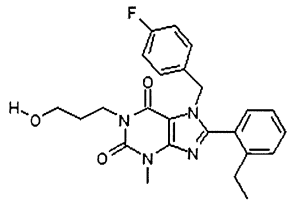
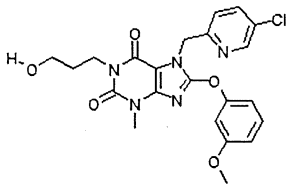
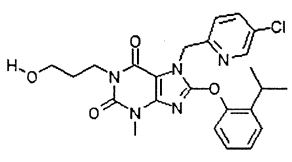
| | | |
|---|---|---|
| 383 |  | A |
| 384 |  | A |
| 385 |  | A |
| 386 |  | A |
| 387 |  | A |
| 388 |  | A |

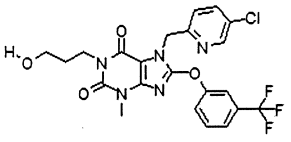
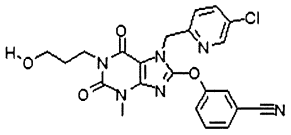
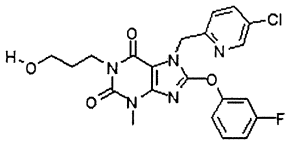
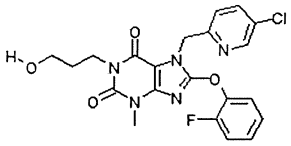
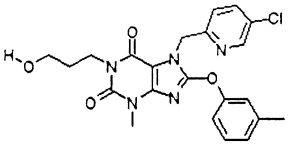
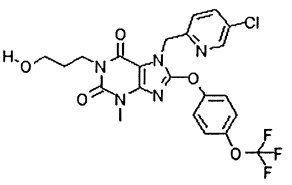
| | | |
|---|---|---|
| 389 |  | A |
| 390 |  | A |
| 391 |  | A |
| 392 |  | A |
| 393 |  | A |
| 394 |  | A |

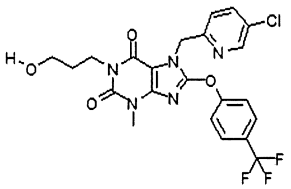
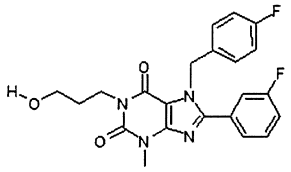
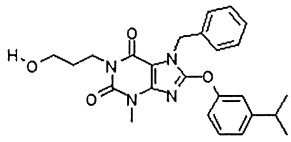
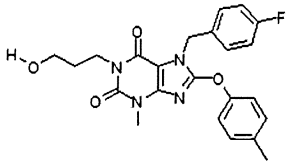
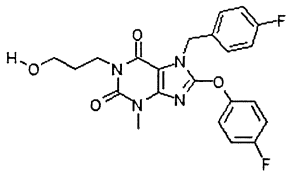
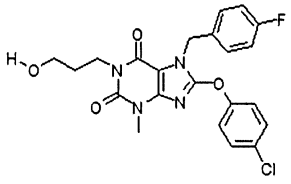
| | | |
|---|---|---|
| 395 |  | A |
| 396 |  | A |
| 397 |  | A |
| 398 |  | E |
| 399 |  | ND |
| 400 |  | ND |

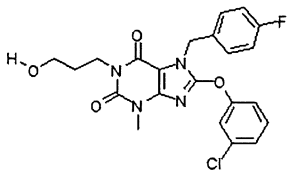
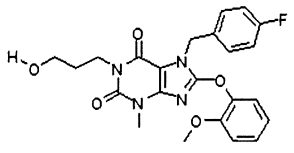
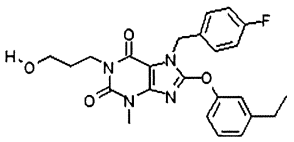
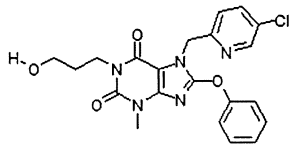
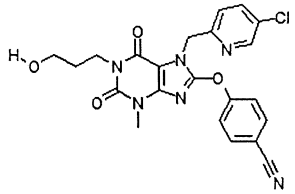
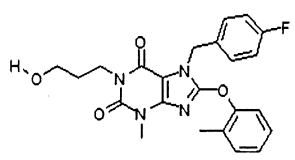
| | | |
|---|---|---|
| 401 |  | A |
| 402 |  | A |
| 403 |  | A |
| 404 |  | A |
| 405 |  | A |
| 406 |  | A |

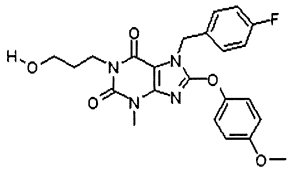
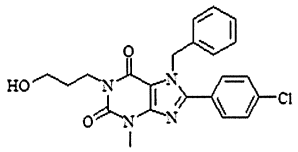
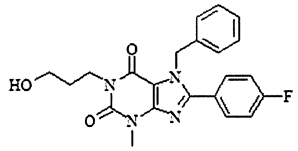
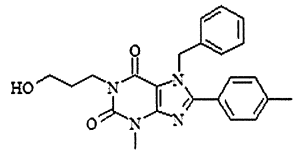
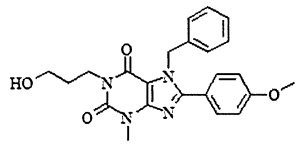
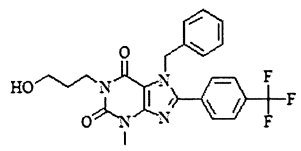
| | | |
|---|---|---|
| 407 |  | A |
| 408 |  | ND |
| 409 |  | A |
| 410 |  | A |
| 411 |  | ND |
| 412 |  | ND |

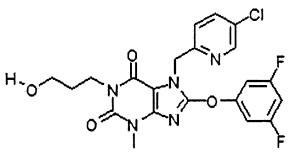
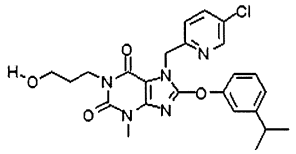
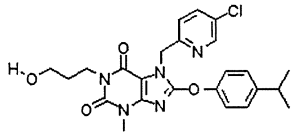
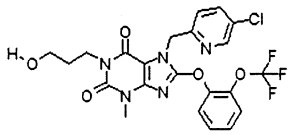
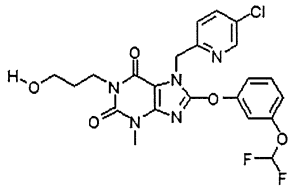
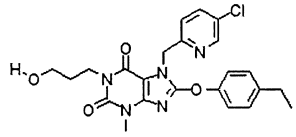
| | | |
|---|---|---|
| 413 |  | ND |
| 414 |  | A |
| 415 |  | ND |
| 416 |  | A |
| 417 |  | B |
| 418 |  | A |

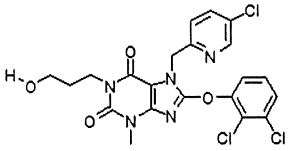
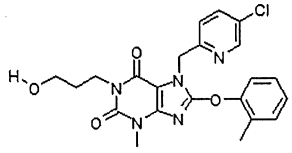
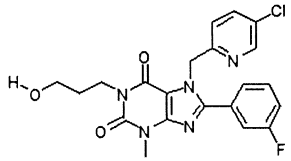
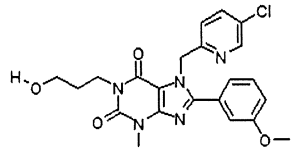
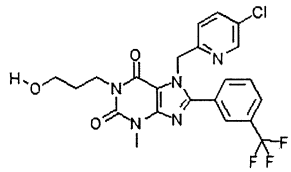
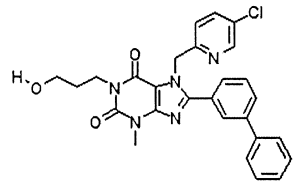
| | | |
|---|---|---|
| 419 |  | A |
| 420 |  | ND |
| 421 |  | A |
| 422 |  | ND |
| 423 |  | A |
| 424 |  | ND |

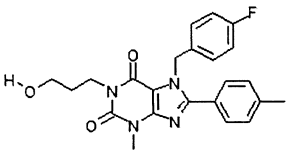
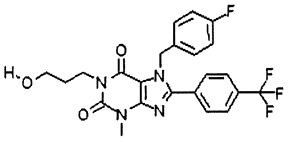
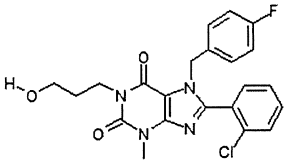
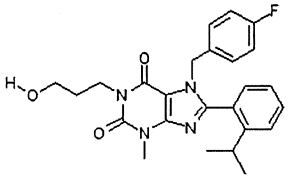
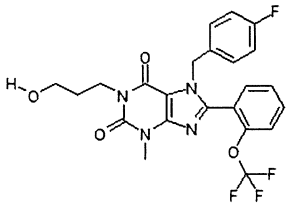
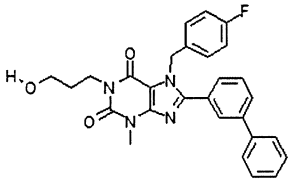
| | | |
|---|---|---|
| 425 |  | B |
| 426 |  | A |
| 427 |  | A |
| 428 |  | A |
| 429 |  | A |
| 430 |  | A |

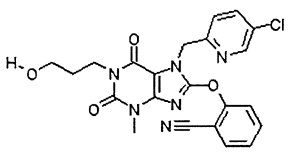
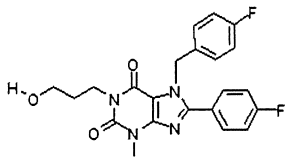
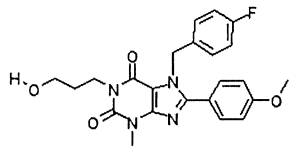
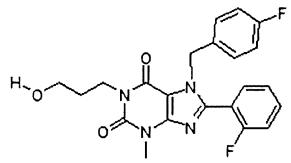
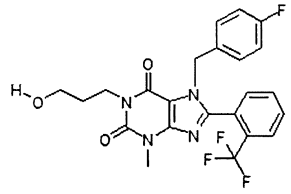
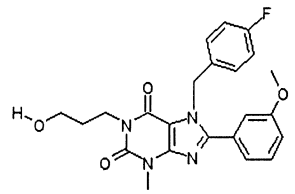
| | | |
|---|---|---|
| 431 |  | A |
| 432 |  | A |
| 433 |  | A |
| 434 |  | D |
| 435 |  | B |
| 436 |  | A |

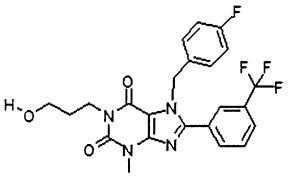
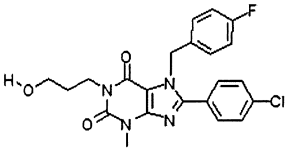
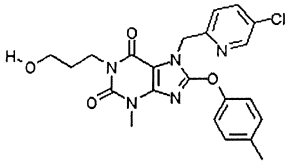
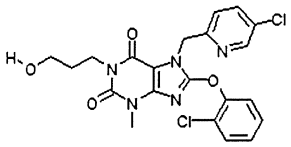
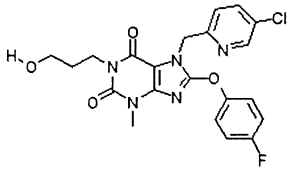
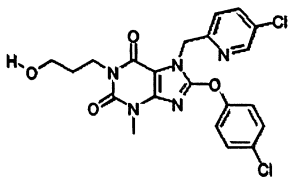
| | | |
|---|---|---|
| 437 |  | A |
| 438 |  | F |
| 439 |  | ND |
| 440 |  | ND |
| 441 |  | C |
| 442 |  | A |

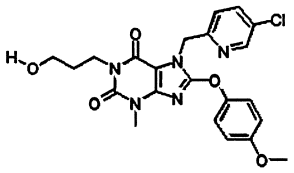
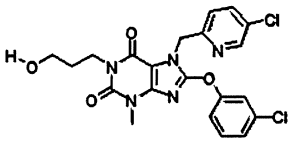
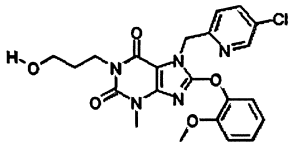
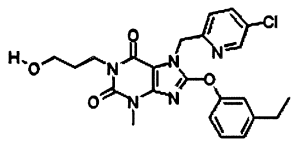
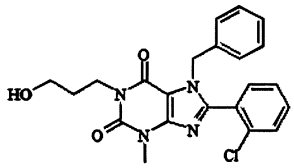
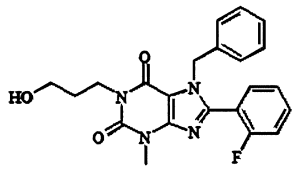
| | | |
|---|---|---|
| 443 |  | B |
| 444 |  | B |
| 445 |  | ND |
| 446 |  | A |
| 447 |  | A |
| 448 |  | B |

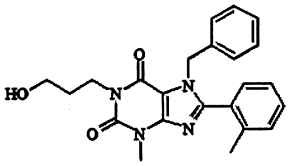
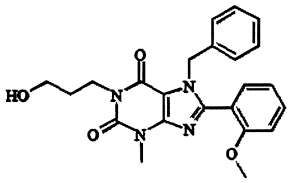
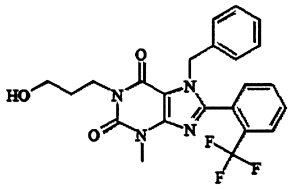
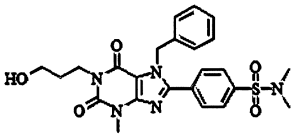
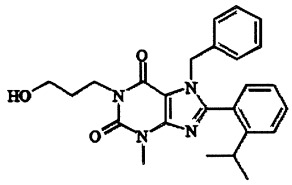
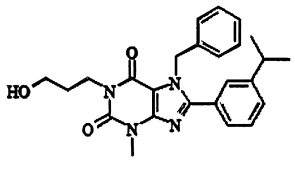
| | | |
|---|---|---|
| 449 |  | A |
| 450 |  | A |
| 451 |  | B |
| 452 |  | B |
| 453 |  | ND |
| 454 |  | ND |

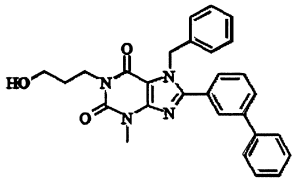
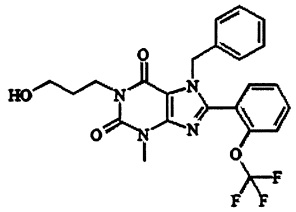
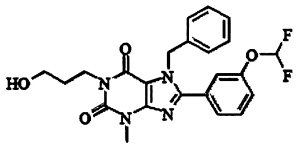
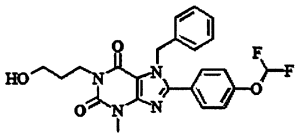
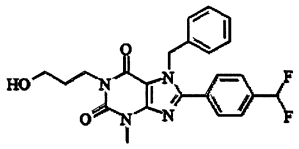
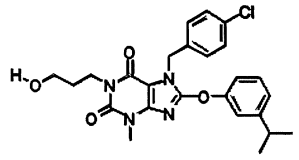
| | | |
|---|---|---|
| 455 |  | B |
| 456 |  | A |
| 457 |  | A |
| 458 |  | A |
| 461 |  | ND |
| 462 |  | D |

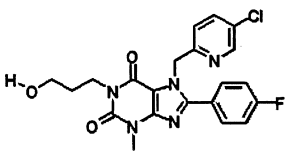
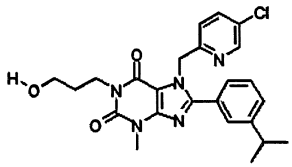
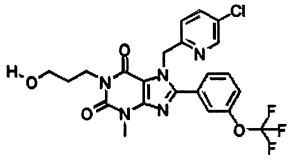
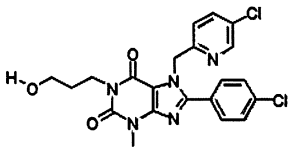
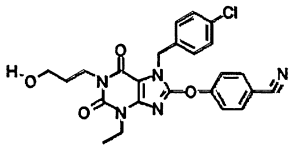
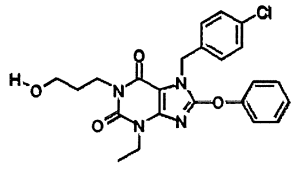
| | | |
|---|---|---|
| 463 |  | C |
| 464 |  | ND |
| 465 |  | B |
| 466 |  | ND |
| 467 |  | A |
| 468 |  | A |

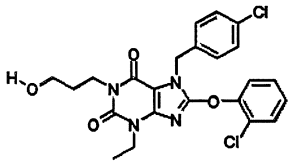
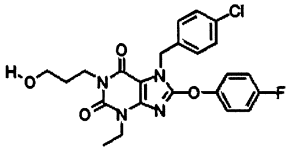
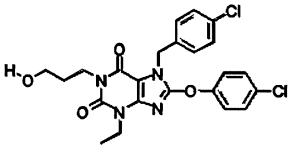
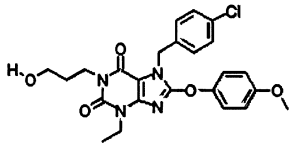
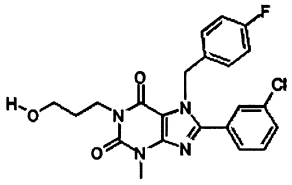
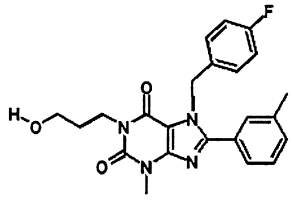
| | | |
|---|---|---|
| 469 |  | ND |
| 470 |  | F |
| 471 |  | B |
| 472 |  | A |
| 473 |  | B |
| 474 |  | B |

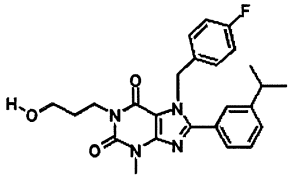
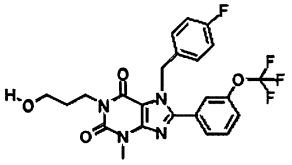
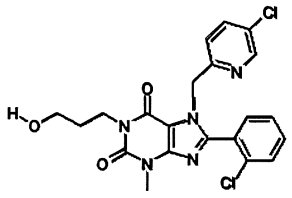
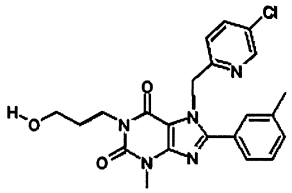
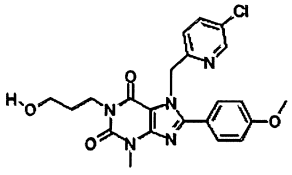
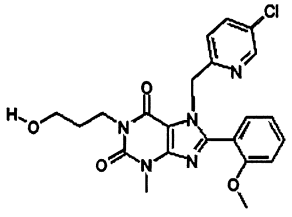
| | | |
|---|---|---|
| 475 |  | B |
| 476 |  | ND |
| 477 |  | C |
| 478 |  | A |
| 479 |  | A |
| 480 |  | A |

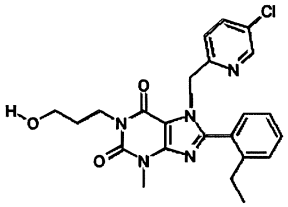
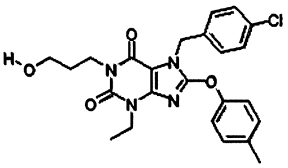
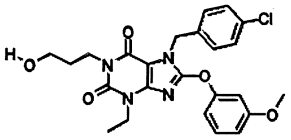
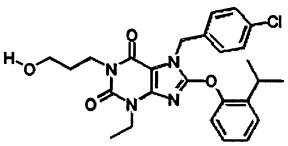
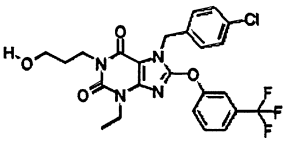
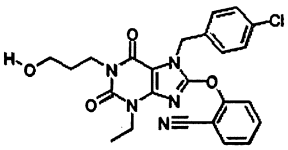
| | | |
|---|---|---|
| 481 |  | ND |
| 482 |  | ND |
| 483 |  | A |
| 484 |  | ND |
| 485 |  | A |
| 486 |  | B |

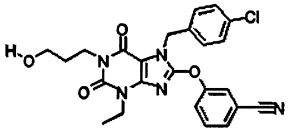
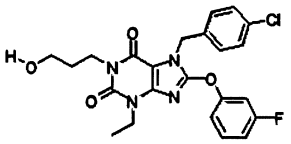
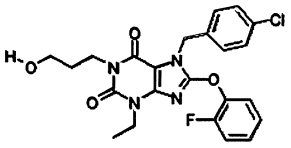
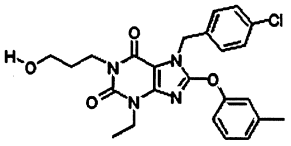
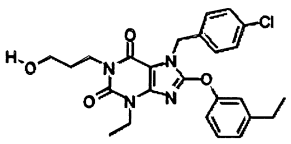
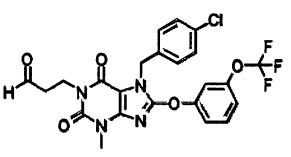
| | | |
|---|---|---|
| 487 |  | ND |
| 488 |  | A |
| 489 |  | A |
| 490 |  | B |
| 491 |  | A |
| 492 |  | A |

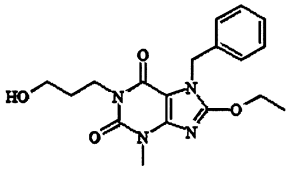
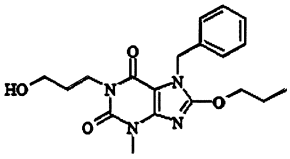
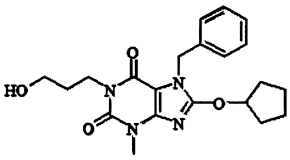
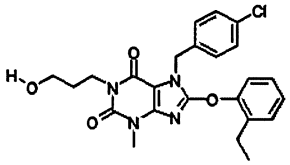
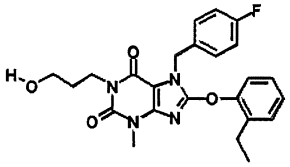
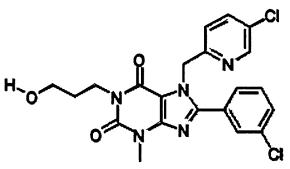
| | | |
|---|---|---|
| 493 |  | ND |
| 494 |  | A |
| 495 |  | A |
| 496 |  | A |
| 497 |  | A |
| 498 |  | A |

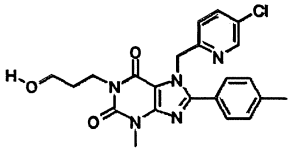
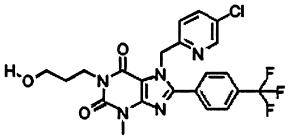
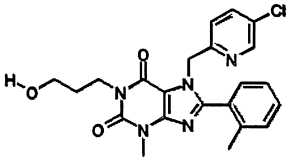
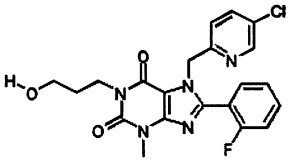
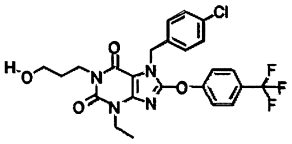
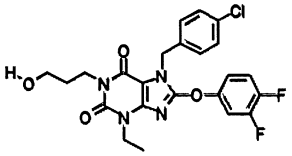
| | | |
|---|---|---|
| 499 |  | A |
| 500 |  | A |
| 501 |  | A |
| 502 |  | A |
| 503 |  | A |
| 504 |  | A |

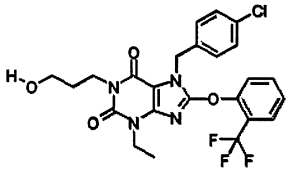
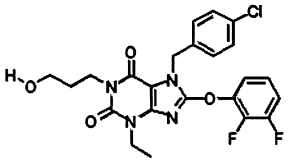
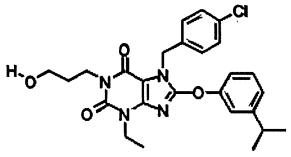
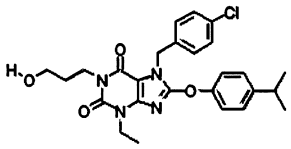
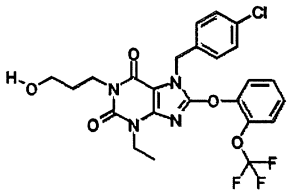
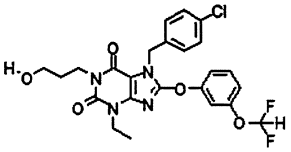
| | | |
|---|---|---|
| 505 |  | ND |
| 506 |  | A |
| 507 |  | ND |
| 508 |  | A |
| 509 |  | C |
| 510 |  | ND |

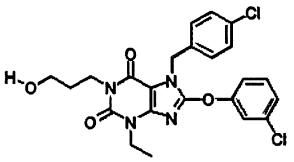
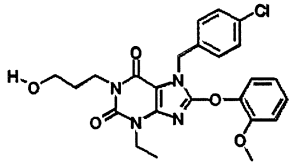
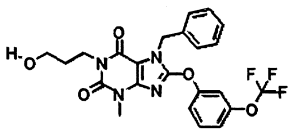
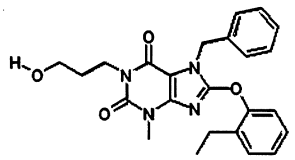
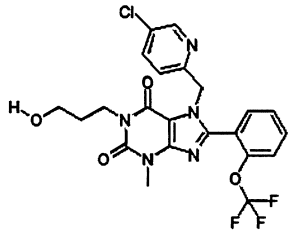
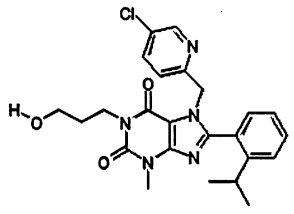
| | | |
|---|---|---|
| 511 |  | ND |
| 512 |  | A |
| 513 |  | A |
| 514 |  | A |
| 515 |  | A |
| 516 |  | A |

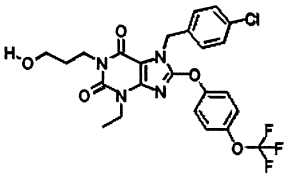
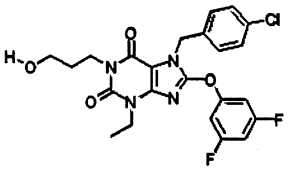
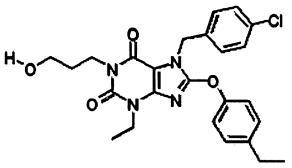
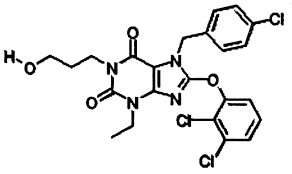
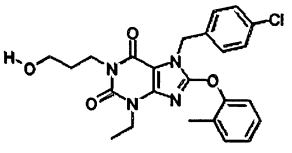
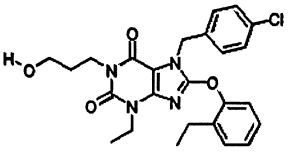
| | | |
|---|---|---|
| 517 |  | A |
| 518 |  | A |
| 519 |  | A |
| 520 |  | A |
| 521 |  | A |
| 522 |  | A |

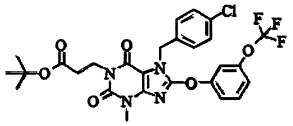
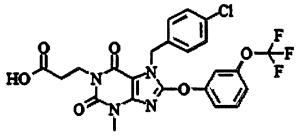
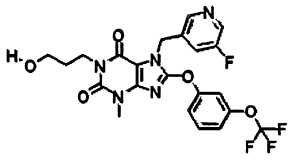
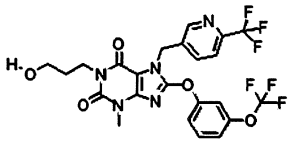
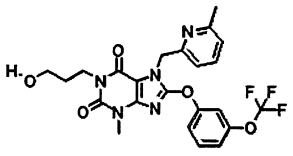
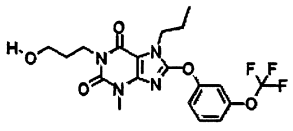
| | | |
|---|---|---|
| 523 |  | ND |
| 524 |  | ND |
| 525 |  | A |
| 526 |  | A |
| 527 |  | A |
| 529 |  | A |

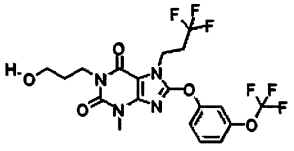
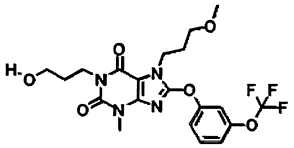
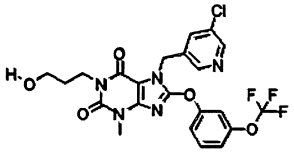
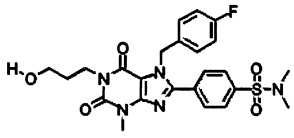
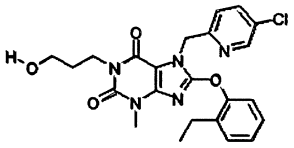
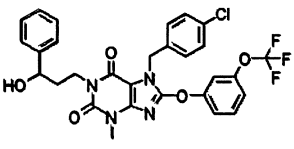
| | | |
|---|---|---|
| 530 |  | B |
| 531 |  | B |
| 532 |  | B |
| 533 |  | A |
| 534 |  | ND |
| 535 |  | A |

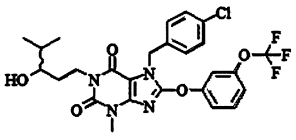
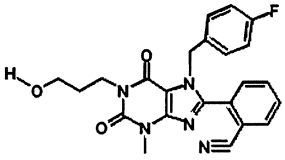
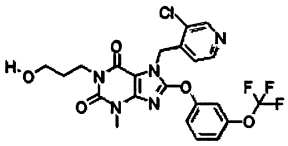
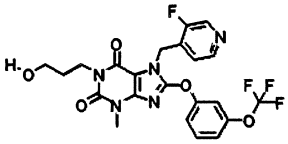
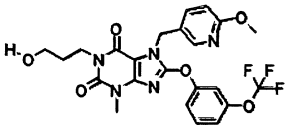
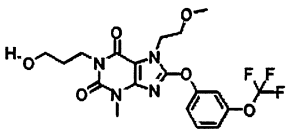
| | | |
|---|---|---|
| 536 |  | C |
| 537 |  | A |
| 538 |  | A |
| 539 |  | ND |
| 540 |  | A |
| 541 |  | A |

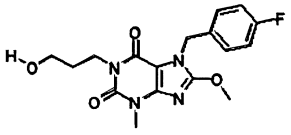
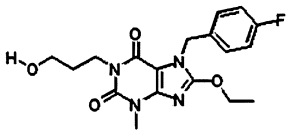
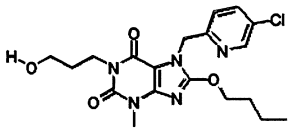
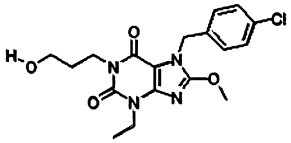
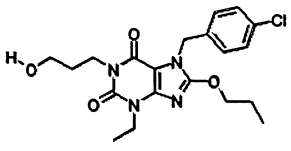
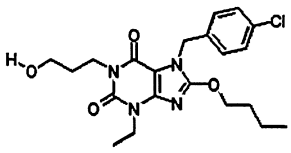
| | | |
|---|---|---|
| 542 |  | A |
| 543 |  | A |
| 544 |  | A |
| 545 |  | A |
| 546 |  | ND |
| 547 |  | ND |

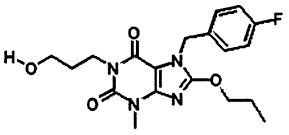
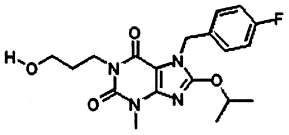
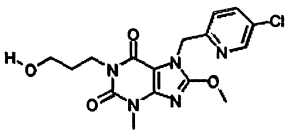
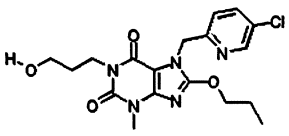
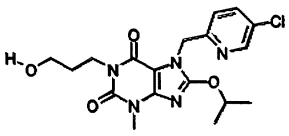
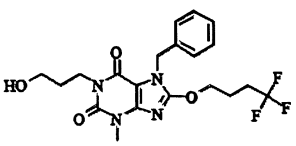
| | | |
|---|---|---|
| 548 |  | ND |
| 549 |  | A |
| 550 |  | ND |
| 551 |  | A |
| 552 |  | A |
| 553 |  | A |

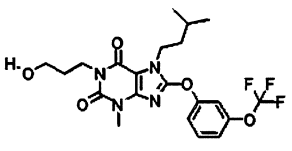
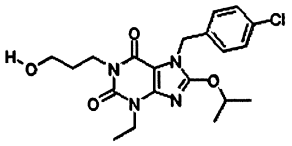
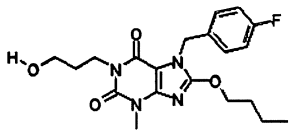
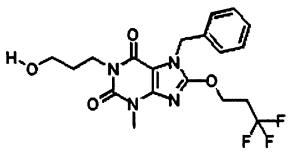
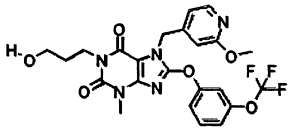
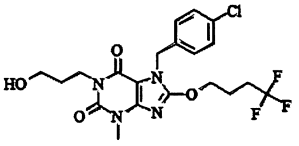
| | | |
|---|---|---|
| 554 |  | ND |
| 555 |  | D |
| 556 |  | ND |
| 558 |  | A |
| 559 |  | ND |
| 560 |  | B |

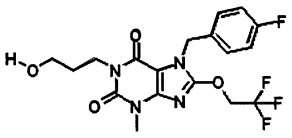
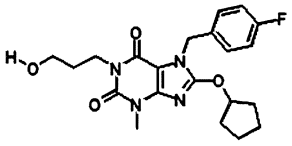
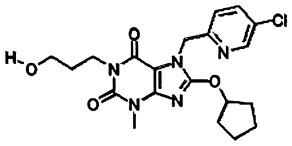
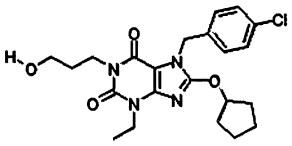
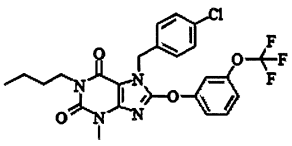
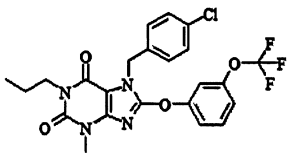
| | | |
|---|---|---|
| 561 |  | C |
| 562 |  | B |
| 563 |  | A |
| 565 |  | ND |
| 566 |  | ND |
| 567 |  | ND |

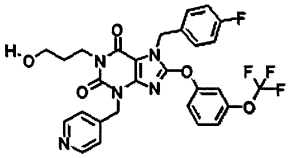
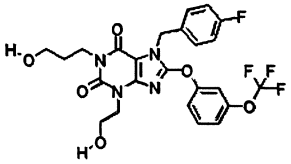
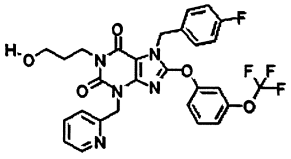
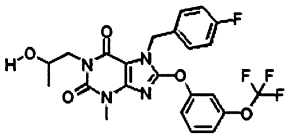
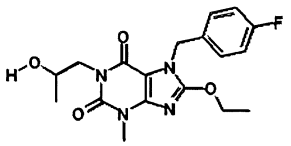
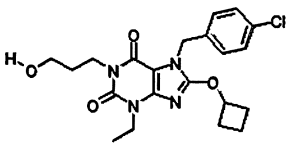
| | | |
|---|---|---|
| 568 |  | F |
| 569 |  | F |
| 570 |  | ND |
| 571 |  | A |
| 573 |  | A |
| 574 |  | C |

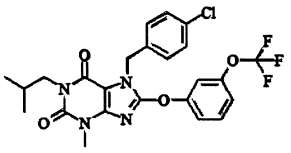
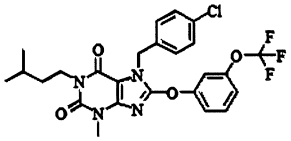
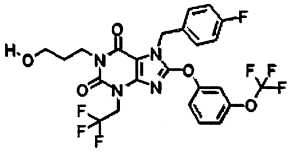
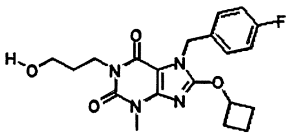
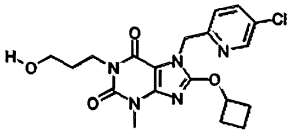
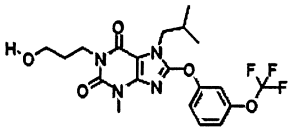
| | | |
|---|---|---|
| 575 |  | ND |
| 576 |  | D |
| 577 |  | B |
| 578 |  | ND |
| 579 |  | A |
| 580 |  | A |

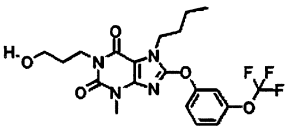
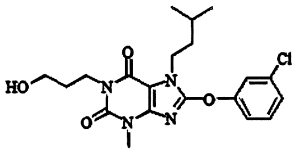
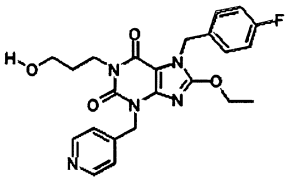
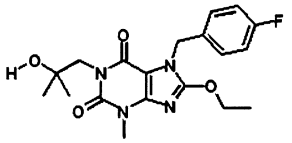
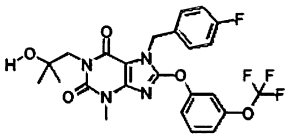
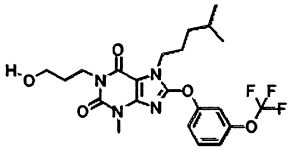
| | | |
|---|---|---|
| 581 |  | A |
| 582 |  | A |
| 583 |  | ND |
| 584 |  | E |
| 585 |  | B |
| 586 |  | ND |

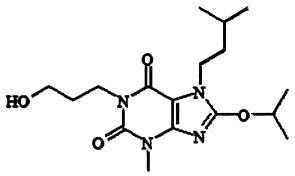
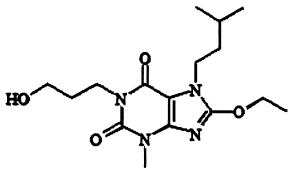
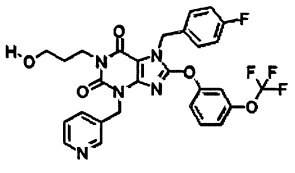
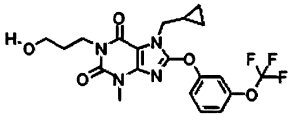
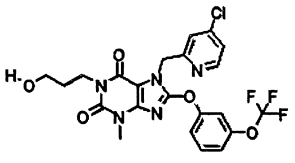
| | | |
|---|---|---|
| 587 |  | A |
| 590 |  | A |
| 591 |  | A |
| 592 |  | B |
| 593 |  | A |
| 594 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 595 |  | ND |
| 596 |  | A |
| 597 |  | A |
| 598 |  | A |
| 599 |  | ND |
| 600 |  | B |

| | | |
|---|---|---|
| 601 |  | A |
| 602 |  | A |
| 603 |  | A |
| 604 |  | B |
| 605 |  | ND |
| 606 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 607 |  | B |
| 608 |  | ND |
| 609 |  | A |
| 610 |  | A |
| 611 |  | ND |
| 612 |  | ND |

| | | |
|---|---|---|
| 613 |  | A |
| 614 |  | A |
| 615 |  | ND |
| 616 |  | ND |
| 617 |  | B |
| 618 |  | A |

| | | |
|---|---|---|
| 619 |  | B |
| 620 |  | E |
| 621 |  | A |
| 622 |  | ND |
| 623 |  | A |

Ví dụ 2

Quy trình chung

Tất cả các chất phản ứng được mua từ nhà cung cấp trên thị trường và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nếu không được chỉ rõ theo cách khác. THF được hồi lưu liên tục và chưng cất mới ra khỏi natri và benzophenon dưới môi trường nitơ, DCM

được hồi lưu liên tục và được chưng cất mới ra khỏi $CaH_2$ dưới môi trường nitơ.

Các phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký TLC trên các tấm silicagel (tấm thấm lọc 60 HSGF254 ($SiO_2$ 0,15-0,2mm) hoặc tấm TLC Baker-flex IB2-F), và quan sát bằng cách sử dụng ánh sáng tử ngoại (254nm hoặc 365nm) và/hoặc nhuộm bằng dung dịch DNP (12g, 2,4-dinitrofenylhydrazin, 60ml dung dịch $H_2SO_4$ đậm đặc, 80ml $H_2O$, 200ml etanol) và sau đó gia nhiệt hoặc theo dõi bằng phương pháp sắc ký lỏng-phổ khối (LCMS).

Các phản ứng trong điều kiện vi sóng được thực hiện bằng thiết bị Biotage Smith Synthesizer.

LCMS được thực hiện trên thiết bị SHIMADZU LCMS-2010EV bằng cách sử dụng một trong hai điều kiện sắc ký. LCMS điều kiện 1: (cột Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50×4,6mm, pha động: dung môi A: $CH_3CN/H_2O$ /HCOOH=10/90/0,05, dung môi B: $CH_3CN/H_2O$ /HCOOH=90/10/0,05, 0,8 phút ở 10% B, 2,7 phút ở gradien (10-95% B), tiếp đó 0,8 phút ở 95% B, tốc độ dòng: 3ml/phút, nhiệt độ: 40°C). LCMS điều kiện 2: (cột Zorbax, 3,5 micron, 2,1 x 50mm C18. Pha động: dung môi A: 0,1% axit formic /axetonitril dung môi B: 0,1% axit formic / nước. Gradien: 5% đến 95% B, thời gian sắc ký 5 phút hoặc 8 phút).

Phương pháp HPLC điều chế được thực hiện trên thiết bị SHIMADZU LC-8A. (Cột: YMC Pack ODS-A (150*30mm, 10μm)) hoặc thiết bị LC-6AD (cột: Shim=Pack PREP-ODS-H (250*20mm, 10μm)), phát hiện bằng UV, được kiểm soát bằng dung dịch LC, chương trình phần mềm Chemstation. $H_2O$ (0,1% HCOOH) và metanol (MeCN) được sử dụng làm pha động ở tốc độ dòng đã chỉ ra.

Phương pháp HPLC phân tích được thực hiện trên thiết bị SHIMADZU LC-2010A. (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50×4,6mm, pha động: dung môi A: $CH_3CN/H_2O$ /HCOOH=10/90/0,05, dung môi B: $CH_3CN/H_2O$ /HCOOH=90/10/0,05, 0,8 phút ở 10% B, 2,7 phút ở gradien (10-95% B), tiếp đó 0,8 phút ở 95%B, tốc độ dòng: 3ml/phút, nhiệt độ: 40°C).

Phổ $^1$H-NMR được ghi trên thiết bị Bruker Avance II 400MHz hoặc Varian Unity Inova 400MHz. Độ dịch chuyển hóa học (δ) được ghi theo ppm so với tetrametylsilan (δ = 0,000ppm) và phổ này được hiệu chỉnh theo tín hiệu dung môi dư là

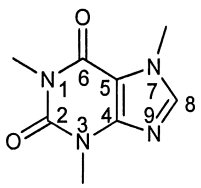
clorofom (δ = 7,26), dimetyl sulfoxit (δ = 2,50), metanol (δ = 3,30). Dữ liệu phổ $^1$H-NMR được ghi như sau: độ dịch chuyển hóa học (độ đa bội, số nguyên tử hydro). Ký hiệu viết tắt là như sau: s (đỉnh đơn), d (đỉnh đôi), t (đỉnh ba), q (đỉnh bốn), quint (đỉnh năm), m (đa đỉnh), br (đỉnh rộng).

Danh mục ký hiệu viết tắt và thuật ngữ

| | |
|---|---|
| BPO | benzoyl peroxit |
| CDI | cacbonyldiimidazol |
| Sắc ký | tinh chế hợp chất bằng cách sử dụng silicagel |
| Cô [hoặc cô dưới áp suất giảm] | loại dung môi nhờ thiết bị làm bay hơi kiểu quay |
| DCM | diclometan |
| DBU | 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en |
| Dess Martin [hoặc Dess Martin periodinan] | 1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on |
| HCl loãng | dung dịch axit clohydric 1N |
| DMF | N,N-dimetylformamit |
| DMAP | 4-dimetylaminopyridin |
| Làm khô để chỉ việc loại bỏ nước còn lại ra khỏi dung dịch hữu cơ bằng cách sử dụng chất làm khô vô cơ như natri sulfat | |
| Làm khô trong chân không [hoặc sấy chân không] | loại dung môi còn lại bằng bơm chân không |
| DMSO | dimetyl sulfoxit |
| Chất phản ứng Eaton | 7,7% trọng lượng phospho pentoxit trong axit metansulfonic |
| EDCI | 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit) |
| Làm bay hơi | loại dung môi bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay |
| HMDS | hexametyldisilazan |
| LAH | lithi nhôm hydrua |
| MCPBA | axit 3-cloperoxybenzoic |

| | |
|---|---|
| n-BuLi | n-butyllithi |
| NBS | N-bromosucxinimit |
| NCS | N-closucxinimit |
| NMP | N-metylpyrolidinon |
| Oxon | kali peroxomonosulfat |
| Pd/C | paladi trên than hoạt tính |
| Pd-dppf | phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan |
| PMB | 4-metoxybenzyl |
| PPTS | pyridini p-toluensulfonat |
| TLC điều chế | sắc ký lớp mỏng điều chế |
| SEM | (trimetylsilyl)etoxy)metyl |
| TBAI | tetrabutylamoni iodua |
| TBAF | tetrabutylamoni florua |
| TBAH | tetrabutylamoni hydroxit |
| TEA | trietylamin |
| TFA | axit trifloaxetic |
| THF | tetrahydrafuran |
| tlc | sắc ký lớp mỏng trên silicagel |
| X-phos | 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl |

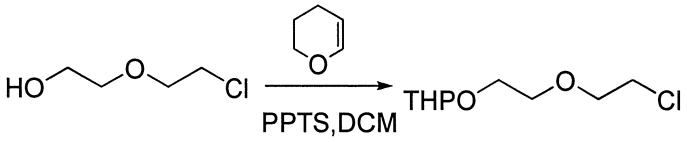
Cách đánh số purin




Điều chế hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1

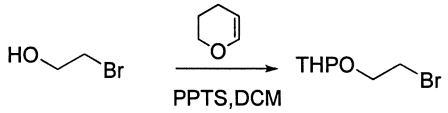
2-(2-(2-cloetoxy)etoxy)tetrahydro-2H-pyran




Dung dịch chứa 2-(2-cloetoxy)etanol (10g, 0,071mol) trong DCM (150ml) được bổ sung PPTS (891mg, 3,6mmol), tiếp đó dihydropyran (10,2g, 0,107mol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ để thu được 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (11,9g, hiệu suất 79,8%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 4,65-4,67 (t, 1H), 3,86-3,92 (m, 2H), 3,78-,381 (m, 2H), 3,71-3,73 (t, 2H), 3,64-3,67(t, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,51-1,64(m, 6H).

Hợp chất trung gian 2

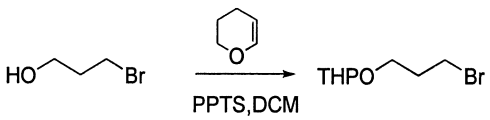
2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran




Dung dịch chứa 2-bromoetanol (15g, 0,12mol) trong DCM (150ml) được bổ sung PPTS (891mg, 3,6mmol), tiếp đó dihydropyran (10,6g, 0,126mol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (50:1) để thu được 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (18,0g, hiệu suất 72,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian 3

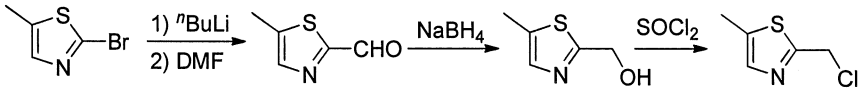
2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran



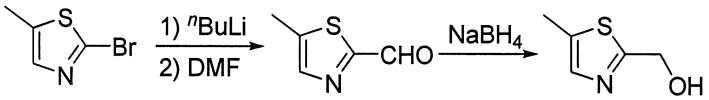
Dung dịch chứa 3-bromopropan-1-ol (8g, 57,9mmol) trong DCM(100ml) được bổ sung PPTS (891mg, 3,6mmol), tiếp đó dihydropyran (7,3g, 86,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (50:1) để thu được 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (8,9g, hiệu suất 69,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian 4

2-(clometyl)-5-metylthiazol

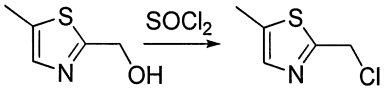



Bước 1. (5-metylthiazol-2-yl)metanol




Dung dịch chứa n-BuLi (8,4ml, 13,48mmol) trong THF (30ml) được bổ sung nhỏ giọt 2-bromo-5-metylthiazol (2,0g, 11,23mmol) dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -70°C; tiếp đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ. DMF (1,3ml, 16,85mmol) được bổ sung nhỏ giọt dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5ml), hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu màu vàng này được hòa tan trong metanol (15ml), natri bohydrua (512mg, 13,48mmol) được bổ sung từng phần dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -60°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axeton và cô. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô, tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat= 3:1 để thu được thiazol-2-ylmetanol (1,3g, 90,3%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS thời gian lưu 0,366 phút; LCMS $MH^+$ 130.

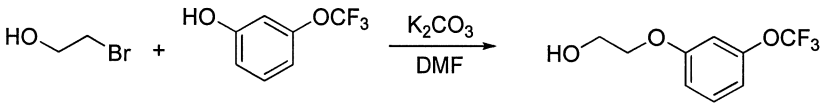
Bước 2. 2-(clometyl)-5-metylthiazol




Dung dịch chứa (5-metylthiazol-2-yl)metanol (0,5g, 3,87mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung thionyl clorua (0,19ml, 2,6mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô để thu được 2-(clometyl)-5-metylthiazol (570mg) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 0,912 phút; LCMS $MH^+$ 148.

Hợp chất trung gian 5

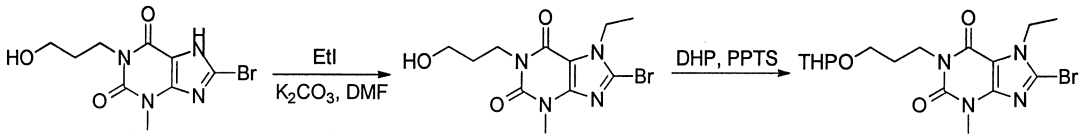
2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etanol



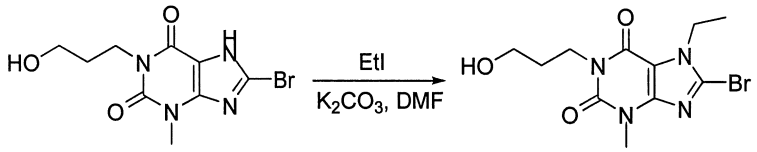

Dung dịch chứa 3-(triflometoxy)phenol (3g, 16,8mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung 2-bromoetanol (3,16g, 25,3mmol), kali cacbonat(4,65g, 33,7mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (10:1) để thu được 2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etanol (3,5g, hiệu suất 94,5%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,28-7,30 (t, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,07-4,09 (t, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 2,58 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 6

8-bromo-7-etyl-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

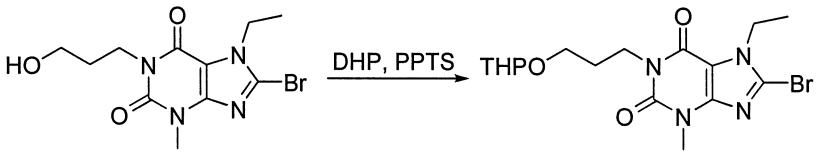



Bước 1. 8-bromo-7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,4g, 1,32mmol, sản phẩm của hợp chất trung gian 16 bước 2) trong DMF (10ml) được bổ sung iodoetan (0,25g, 1,58mmol) và kali cacbonat (0,27g, 1,98mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 8-bromo-7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,4g, hiệu suất 91,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,674 phút; LCMS $MH^+$ 331.

Bước 2. 8-bromo-7-etyl-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,4g, 1,2mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung PPTS (27mg, 0,1mmol); tiếp đó dihydropyran (0,15g, 1,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) để thu được 8-bromo-7-etyl-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,38g, hiệu suất 76,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,871 phút; LCMS $MH^+$-THP 331.

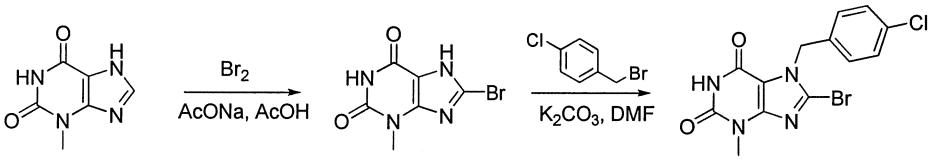
Hợp chất trung gian 7

7-(4-clobenzyl)-8-mercapto-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

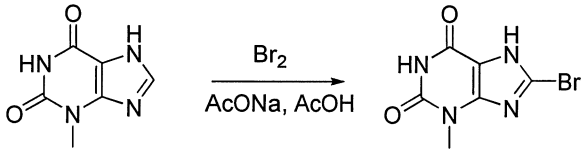
Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (400mg, 0,781mmol, hợp chất trung gian 14) trong DMF (10ml) được bổ sung natri sulfua nonahydrat (375mg, 1,563mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-mercapto-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (230mg, 63,4%) dưới dạng dầu màu cam. LCMS thời gian lưu 1,517 phút; LCMS $MH^+$-THP 381.

Hợp chất trung gian 8

8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

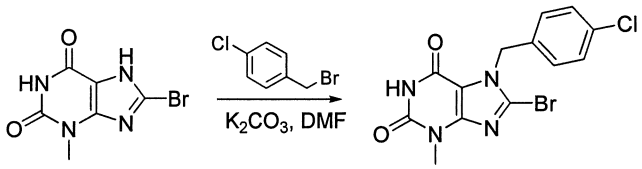



Bước 1. 8-bromo-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (11,3g, 6,8mmol) trong axit axetic (300ml) được bổ sung natri axetat (8,37g, 13,6mmol), sau đó bổ sung nhỏ giọt brom (13,04g, 8,2mmol) ở nhiệt độ 50°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và rót vào nước đá-nước (500g), và sản phẩm được kết tủa. Huyền phù đặc này được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước hai lần và sấy trong chân không để thu được 8-bromo-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)- dion (16,1g, hiệu suất 96,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 0,541 phút; LCMS $MH^+$ 245.

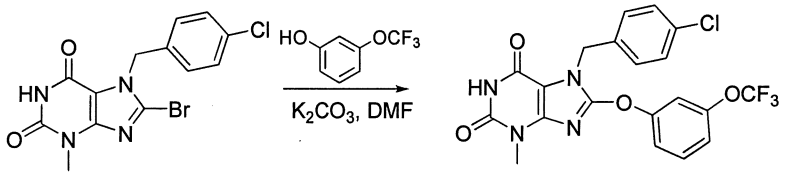
Bước 2. 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (10, 8g, 4,42mmol) trong DMF (200ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-4-clobenzen (10g, 4,86mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (9,16g, 6,63mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước muối (200ml). Các lớp được tách ra và huyền phù đặc hữu cơ được lọc và bánh lọc được rửa bằng etanol đã làm lạnh bằng nước đá, sấy trong chân không để thu được 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (10,6g, hiệu suất 64,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,637 phút; LCMS $MH^+$ 369.

Hợp chất trung gian 9

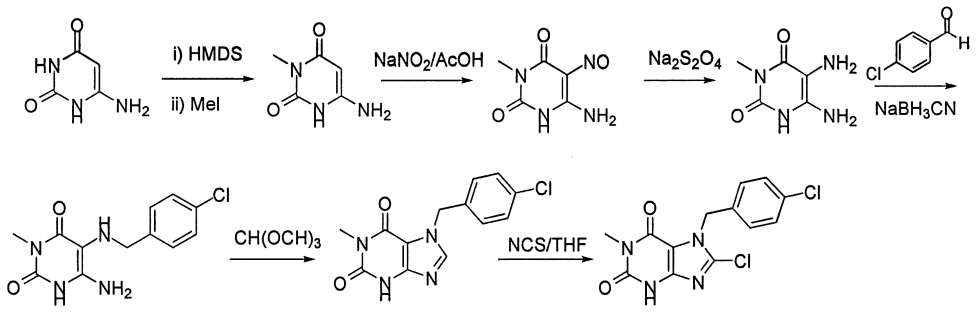
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 12, bước 2 để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,97g, hiệu suất 80,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,724 phút, LCMS $MH^+$ 467.

Hợp chất trung gian 10

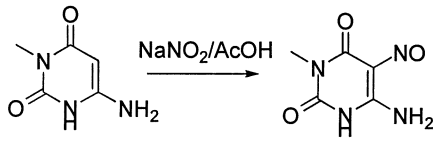
8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Bước 1. 6-amino-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

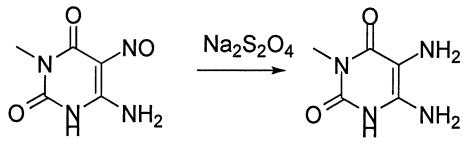
Dung dịch chứa 6-aminopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (15g, 118mmol) trong 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan (50ml) được bổ sung amoni sulfat (0,671g, 5mmol), tiếp đó hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt hồi lưu kết hợp với khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được kết hợp với axetonitril (50ml) và iodometan (15ml, 250mmol) được bổ sung. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô, trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa tới độ pH =7, lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước muối và etanol, sấy trong chân không để thu được 6-amino-3-metylpyrimidin-2,4 (1H,3H)-dion (7,1g, hiệu suất 42,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $MH^+$ 142.

Bước 2. 6-amino-3-metyl-5-nitrosopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion




Dung dịch chứa 6-amino-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (6g, 42,6mmol) trong axit axetic (50ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (6,8g, 98,6mmol) trong nước (20ml), tiếp đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc, bánh lọc được rửa bằng nước và etanol và sấy trong chân không để thu được 6-amino-3-metyl-5-nitrosopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu tím, chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

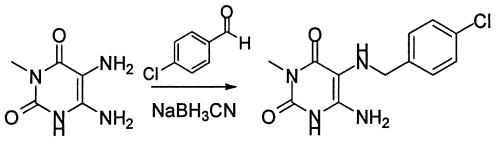
Bước 3. 5,6-diamino-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion




Dung dịch chứa 6-amino-3-metyl-5-nitrosopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion trong amoni hydroxit (100ml) được bổ sung natri hydrosulfit (6,8g, 39,1mmol) theo các phần nhỏ ở nhiệt độ 70°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và nước đá-nước được bổ sung vào. Huyền phù đặc này được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước và etanol và sấy trong chân không để thu được 5,6-diamino-3-

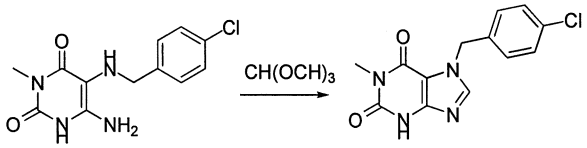
metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (2,0g, hiệu suất 30,1% qua 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $MH^+$ 157.

Bước 4. 6-amino-5-(4-clobenzylamino)-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



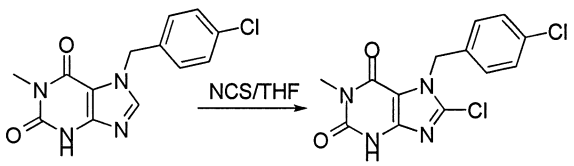

Dung dịch chứa 5,6-diamino-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (0,8g, 5,13mmol) trong nước (10ml) và axit axetic (0,5ml) được bổ sung 4-clobenzaldehyt (0,72g, 5,14mmol), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh tới 0°C, natri xyanobohydrua (0,3g, 4,76mmol) được bổ sung và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô và lọc, và bánh lọc được rửa bằng metanol, sấy trong chân không để thu được 6-amino-5-(4-clobenzylamino)-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (0,6g, hiệu suất 42,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $MH^+$ 281.

Bước 5. 6-amino-5-(4-clobenzylamino)-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion




Dung dịch chứa 6-amino-5-(4-clobenzylamino)-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (0,56g, 2,0mmol) trong toluen (10ml) được bổ sung trimetyl orthoformat (20ml, 183mmol), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô và lọc, bánh lọc được rửa bằng dietyl ete và sấy trong chân không để thu được 6-amino-5-(4-clobenzylamino)-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (0,5g, hiệu suất 86,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phổ khối: 291(M+H).

Bước 6. 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

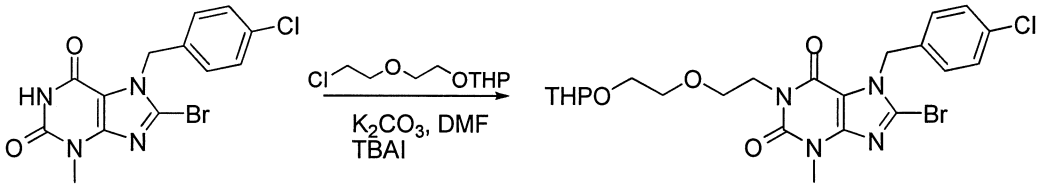



Dung dịch chứa 6-amino-5-(4-clobenzylamino)-3-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (0,5g, 1,72mmol) trong THF (20ml) được bổ sung NCS (0,3g, 2,26mmol), hỗn

hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô, pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (500mg, hiệu suất 89,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS $MH^+$ 325.

Hợp chất trung gian 11

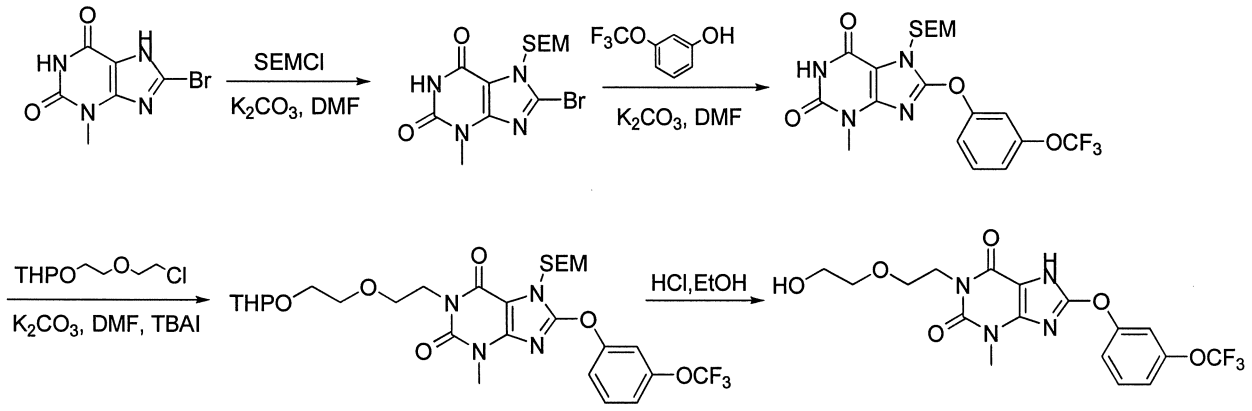
8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



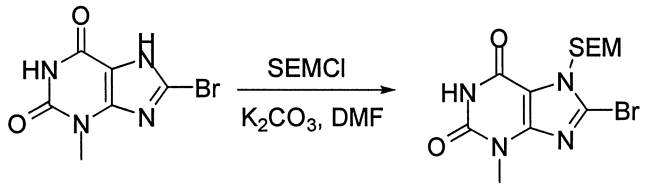

Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,2g, 0,54mmol, hợp chất trung gian 8) trong DMF (3ml) được bổ sung 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (169mg, 0,81mmol, hợp chất trung gian 1), kali cacbonat (150mg, 1,08mmol) và một lượng chất xúc tác TBAI. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được rửa bằng etanol và sấy trong chân không để thu được 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (260mg, 88,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,712 phút, LCMS $MH^+$-THP 459.

Hợp chất trung gian 12

1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

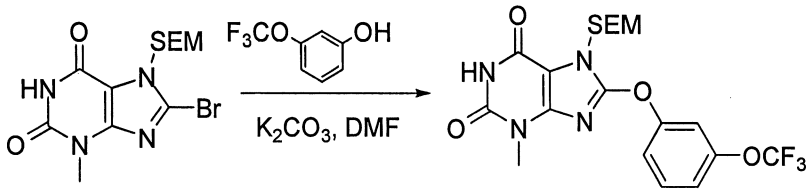



Bước 1. 8-bromo-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (3,5g, 14,3mmol, hợp chất trung gian 8, bước 1) trong DMF (30ml) được bổ sung kali cacbonat (3,9g, 28,6mmol). Tiếp đó, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (2,37g, 14,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được rửa bằng etanol và sấy trong chân không để thu được 8-bromo-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (4,0g, 74,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,458 phút, LCMS $MH^+$ 377.

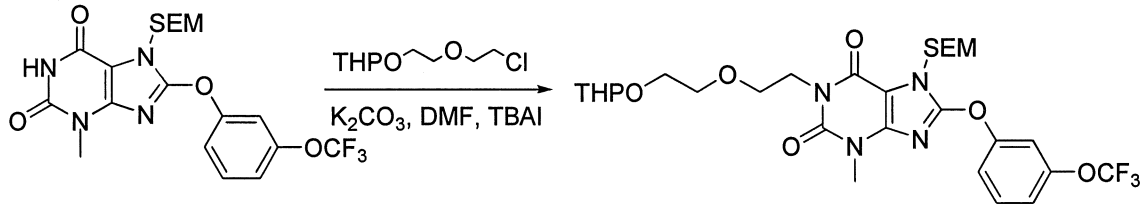
Bước 2. 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,5g, 6,65mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung 3-(triflometoxy)phenol (1,78g, 9,97mmol) và kali cacbonat (3,9g, 28,6mmol). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, phân

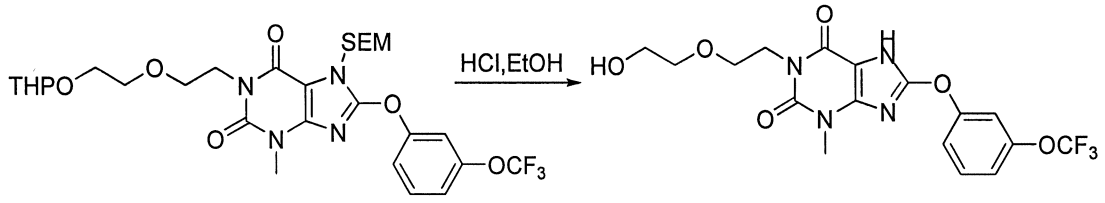
bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được rửa bằng etanol và sấy trong chân không để thu được 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,7g, 54,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,850 phút, LCMS $MH^+$ 473.

Bước 3. 3-metyl-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-8-(3-(triflo-metoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,2g, 2,54mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung 2-(2-(2-cloetoxy)etoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,79g, 3,82mmol, hợp chất trung gian 1), kali cacbonat (0,7g, 5,08mmol), TBAI (2mg, 0,02mmol). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (1,6g, 98,1%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 2,179 phút, LCMS $MH^+$-THP 561.

Bước 4. 1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

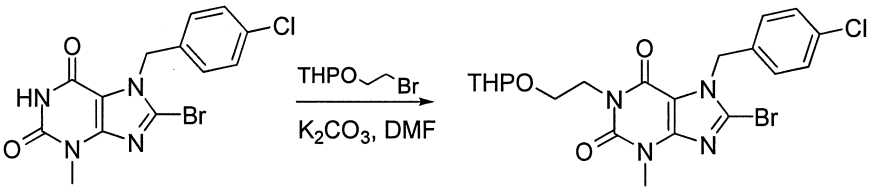



Dung dịch chứa 3-metyl-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,64g, 1,16mmol,) trong etanol (15ml) được bổ sung HCl (3ml); tiếp đó, dung dịch này được hồi lưu qua đêm. Dung môi được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-

(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (420mg, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,209 phút, LCMS $MH^+$ 431.

Hợp chất trung gian 13

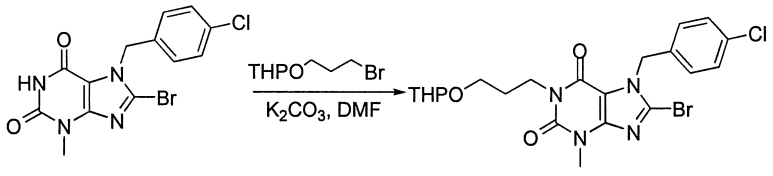
8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,0g, 5,4mmol, hợp chất trung gian 8) trong DMF(10ml) được bổ sung 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (1,35g, 6,5mmol, hợp chất trung gian 2), kali cacbonat (1,49g, 10,8mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được rửa bằng etanol và sấy trong chân không để thu được 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,10g, 74,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,669 phút LCMS $MH^+$-THP 415.

Hợp chất trung gian 14

8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

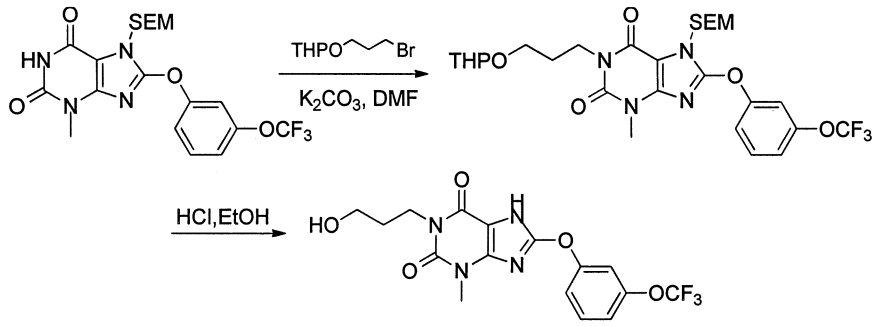



Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,5g, 1,35mmol, hợp chất trung gian 8) trong DMF (5ml) được bổ sung 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran(0,45g, 2,03mmol, hợp chất trung gian 3), kali cacbonat (0,37g, 2,7mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ; tiếp đó hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước

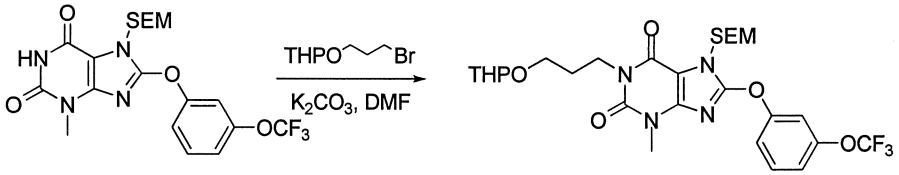
muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được rửa bằng etanol và sấy trong chân không để thu được 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,5g, 72,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,732 phút, LCMS $MH^+$-THP 429.

Hợp chất trung gian 15

1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

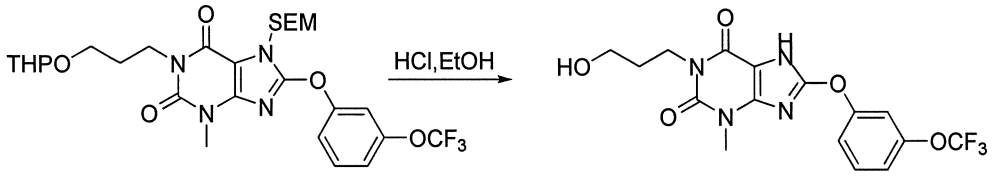



Bước 1. 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,0g, 2,12mmol, hợp chất trung gian 12, bước 2) trong DMF (10ml) được bổ sung 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,57g, 2,54mmol, hợp chất trung gian 3) và kali cacbonat (0,88g, 6,36mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (1: 3) để thu được 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,9g, hiệu suất 70,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 2,270 phút, LCMS $MH^+$-THP 531.

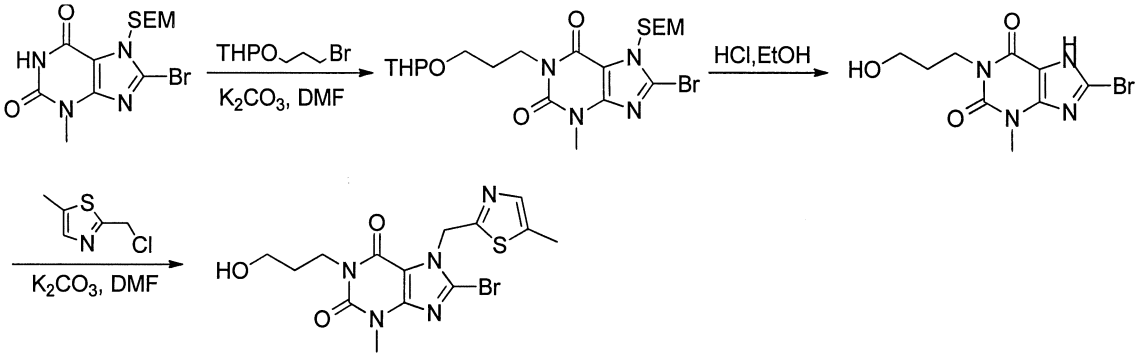
Bước 2. 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



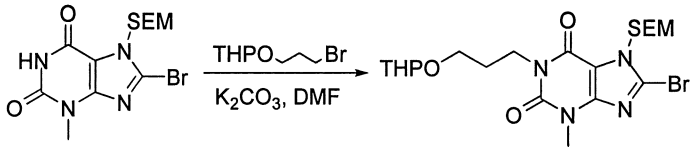

Dung dịch chứa 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,9g, 1,5mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung HCl (2ml), tiếp đó, dung dịch này được hồi lưu qua đêm. Dung môi được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được thu hồi, rửa bằng etanol và sấy trong chân không để thu được 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,5g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-d6) δ 13,52 (br, 1H), 7,55-7,59(t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36-7,38 (d, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 4,45 (br, 1H), 3,89-3,93 (t, 2H), 3,39-3,43 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,66-1,69 (m, 2H). LCMS thời gian lưu 1,308 phút, LCMS $MH^+$ 401.

Hợp chất trung gian 16

8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

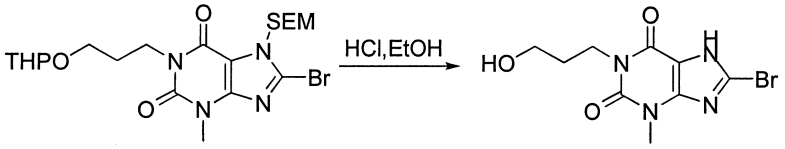



Bước 1. 8-bromo-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-7-((2 (trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



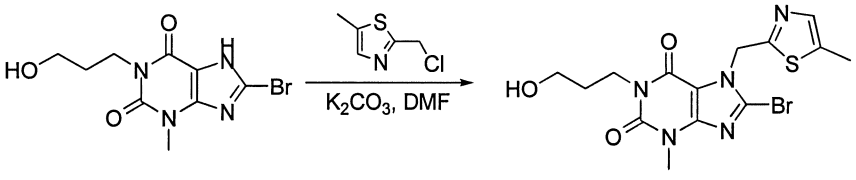
Dung dịch chứa 8-bromo-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (4,0g, 10,6mmol, hợp chất trung gian 12, bước 1) trong DMF (50ml) được bổ sung 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (2,6g, 11,6mmol, hợp chất trung gian 3), kali cacbonat (2,4g, 17,4mmol). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (5,2g, 94,5%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS $MH^+$ 518.

Bước 2. 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-7-((2 (trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (4,2g, 8,12mmol) trong etanol (30ml) được bổ sung HCl (6ml). Hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại bỏ để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được rửa bằng etanol và sấy trong chân không để thu được 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,0mg, hiệu suất 81,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $MH^+$ 303.

Bước 3. 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

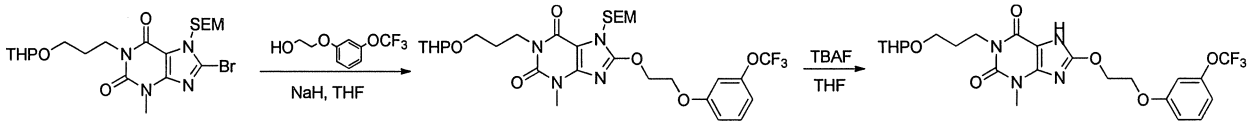



Dung dịch chứa 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,5g, 1,65mmol) trong DMF (50ml) được bổ sung 2-(clometyl)-5-metylthiazol (0,27g, 1,81mmol, hợp chất trung gian 4), kali cacbonat (0,34g, 2,48mmol) và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội; phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột,

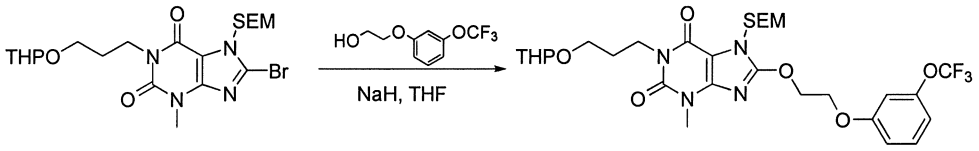
rửa giải bằng DCM/metanol (60:1 đến 30:1) để thu được 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,4g, 58,4%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS $MH^+$ 416.

Hợp chất trung gian 17

3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)-etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

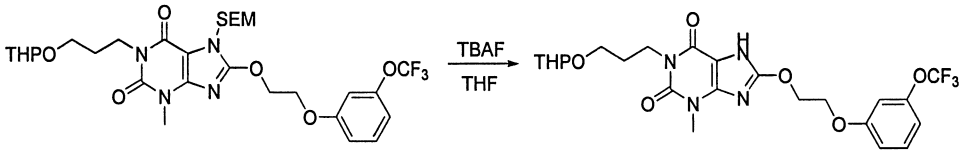



Bước 1. 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etanol (0,64g, 2,9mmol, hợp chất trung gian 5) trong THF (15ml) được bổ sung natri hydrua (0,23g, 9,67mmol) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, tiếp đó 8-bromo-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,0g, 1,93mmol, hợp chất trung gian 16, bước 1) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua trong nước (2ml) ở nhiệt độ 0°C; tiếp đó hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 2,144; LCMS $MH^+$-THP 575.

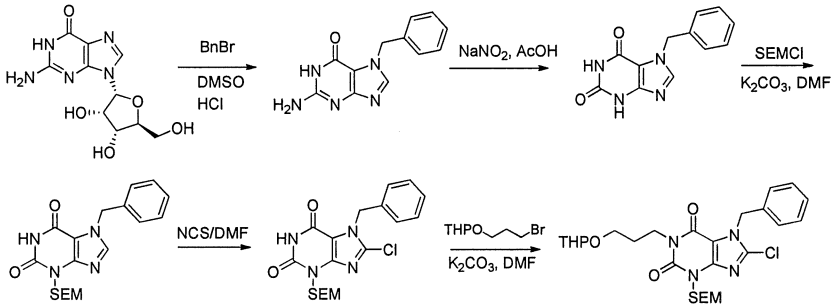
Bước 2. 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



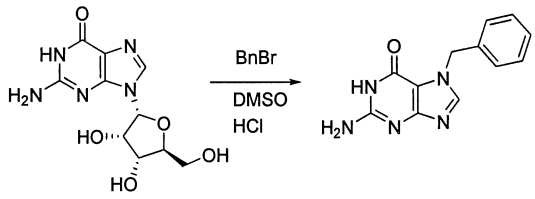
Dung dịch chứa 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,2g, 1,82mmol) trong THF (15ml) được bổ sung TBAF (3,7ml, 3,64mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội, phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (2:1) để thu được 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)-etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (900mg, hiệu suất 93,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,613; LCMS $MH^+$-THP 445.

Hợp chất trung gian 18

7-benzyl-8-clo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



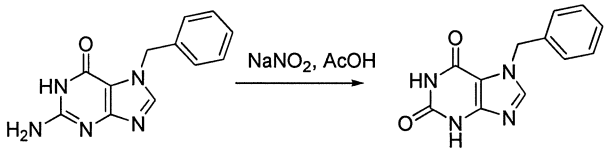

Bước 1. 2-amino-7-benzyl-1H-purin-6(7H)-on




Dung dịch chứa 2-amino-9-((2R,3S,4R,5S)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymetyl)-tetrahydrofuran-2-yl)-1H-purin-6(9H)-on (14 g,49,47mmol) trong DMSO (50ml) được bổ sung (bromometyl)benzen (10g, 59,36mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và dung dịch HCl (50ml, 10% trọng lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc và bánh lọc được rửa bằng nước và etanol và sấy trong chân không để thu được 2-amino-

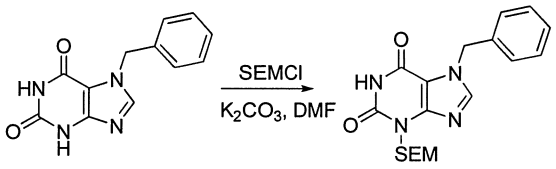
7-benzyl-1H-purin-6(7H)-on (10g, hiệu suất 74,2%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS thời gian lưu 0,529 phút; LCMS $MH^+$ 242.

Bước 2. 2-amino-7-benzyl-1H-purin-6(7H)-on



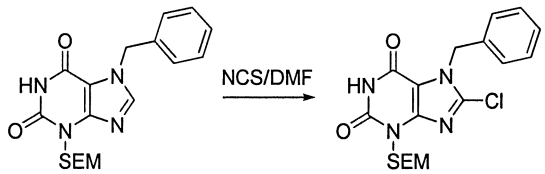

Dung dịch chứa 2-amino-7-benzyl-1H-purin-6(7H)-on (6,8g, 28,33mmol) trong axit axetic (80ml) và nước (10ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (1,95g, 28,26mmol) trong nước (10ml) ở nhiệt độ 50°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp này được lọc; tiếp đó bánh lọc được rửa bằng nước và etanol, sấy trong chân không để thu được 2-amino-7-benzyl-1H-purin-6(7H)-on (6,5g, hiệu suất 94,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,502 phút; LCMS $MH^+$ 243.

Bước 3. 7-benzyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



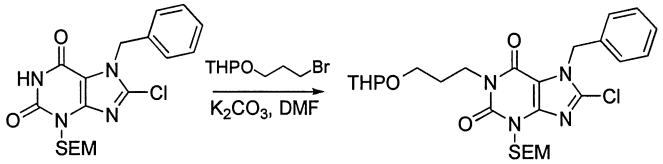

Dung dịch chứa 2-amino-7-benzyl-1H-purin-6(7H)-on (6,5g, 26,86mmol) trong DMF (50ml) được bổ sung kali cacbonat (5,6g, 40,58mmol), sau đó bổ sung 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (4,45g, 27,08mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước hai lần, sấy trong chân không để thu được 7-benzyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (10,8g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,523 phút; LCMS $MH^+$-58 315.

Bước 4. 7-benzyl-8-clo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 7-benzyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (6,0g, 16,13mmol) trong DMF (50ml) được bổ sung NCS (3,23g, 24,19mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-8-clo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5,1g, hiệu suất 77,9%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. TLC [ete dầu mỏ/etyl axetat (15:1) phát hiện bằng iot, Rf 0,6)

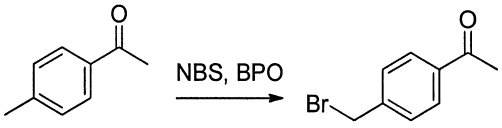
Bước 5. 7-benzyl-8-clo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-3-((2-(trimetyl-silyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-benzyl-8-clo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5g, 12,32mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (3,60 g,16,22mmol, hợp chất trung gian 14 bước 1 ), sau đó bổ sung kali cacbonat (3,4g, 24,64mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-8-clo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-3-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (6,3g, hiệu suất 93,3%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 3,574 phút; LCMS $MNa^+$ 571.

Hợp chất trung gian 19

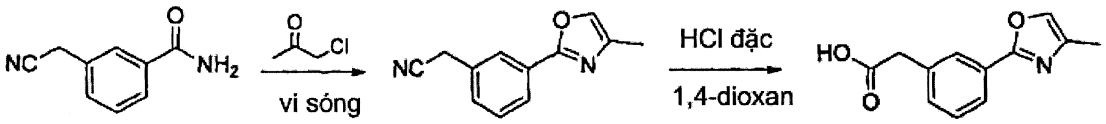
1-(4-(bromometyl)phenyl)etanon



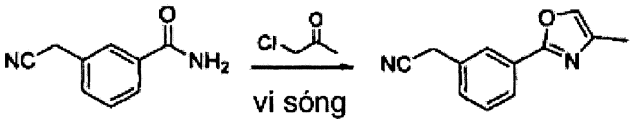

Dung dịch chứa 1-p-tolyletanon (600mg, 4,47mmol) trong cacbon tetraclorua (15ml) được bổ sung N-bromosucxinimit (955mg, 5,37mmol) và BPO (31mg, 0,13mmol). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 giờ; tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội, và lọc. Nước lọc được cô để thu được 1-(4-(bromometyl)phenyl)etanon (683mg, 71%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS $MH^+$ 213.

Hợp chất trung gian 20

Axit 2-(3-(4-metyloxazol-2-yl)phenyl)axetic

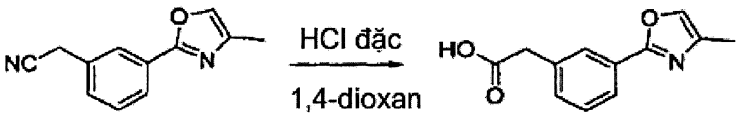



Bước 1. 2-(3-(4-metyloxazol-2-yl)phenyl)axetonitril




Dung dịch chứa 3-(xyanometyl)benzamit (200mg, 1,25mmol) trong 1-clopropan-2-on (2ml) được bức xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút trong ống kín. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô (110mg), sản phẩm này được sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$ 199.

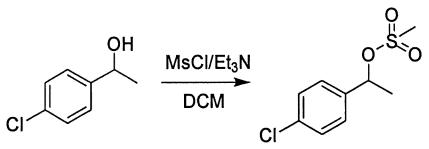
Bước 2. axit 2-(3-(4-metyloxazol-2-yl)phenyl)axetic




Dung dịch chứa 2-(3-(4-metyloxazol-2-yl)phenyl)axetonitril (110mg, 0,555mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được bổ sung dung dịch HCl 6N (1ml). Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel rửa giải bằng DCM/ metanol (20 :1) để thu được axit 2-(3-(4-metyloxazol-2-yl)phenyl)axetic (85mg, 70,5%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,920 phút, LCMS $MH^+$ 218.

Hợp chất trung gian 21

1-(4-clophenyl)etyl metansulfonat




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 34 để thu được 1-(4-clophenyl)etyl

metansulfonat (258mg, hiệu suất 23,6%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Hợp chất trung gian 22

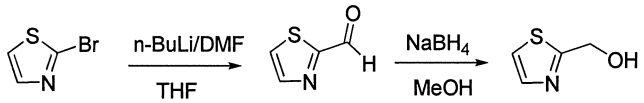
2-(bromometyl)-5-metylthiazol

Dung dịch chứa 2,5-dimetylthiazol (200mg, 1,77mmol) trong cacbon tetraclorua (5ml) được bổ sung NBS (377mg, 2,12mmol), sau đó bổ sung BPO (20mg, 0,083mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 4 giờ kết hợp với khuấy. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và lọc, nước lọc được cô để thu được sản phẩm thô 2-(bromometyl)-5-metylthiazol (260mg, 76,9%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Hợp chất trung gian 23

2-(clometyl)thiazol

Bước 1. thiazol-2-ylmetanol




Dung dịch chứa n-BuLi (8,4ml, 1,6 mol/l, 13,4mmol) trong THF (30ml) được bổ sung nhỏ giọt 2-bromothiazol (377mg, 2,12mmol) dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -70°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp đó, DMF (1,4ml, 18,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu màu vàng này được hòa tan trong metanol (15ml), làm lạnh tới -60°C, và natri bohydrua (463mg, 12,2mmol) được bổ sung từng phần trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axeton và cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô, tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu

mỏ/ etyl axetat= 3:1 để thu được thiazol-2-ylmetanol (230mg, hiệu suất 16,4%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS $MH^+$ 116.

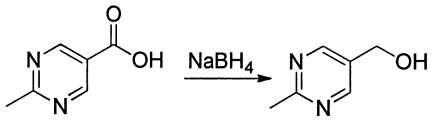
Bước 2. 2-(clometyl)thiazol

Dung dịch chứa thiazol-2-ylmetanol (230mg, 2,0mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung thionyl clorua (0,19ml, 2,6mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và nước, và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 2-(clometyl)thiazol (240mg, dạng thô), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Hợp chất trung gian 24

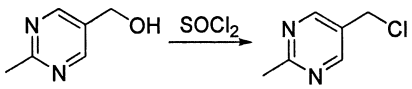
5-(clometyl)-2-metylpyrimidin

Bước 1. (2-metylpyrimidin-5-yl)metanol




Dung dịch chứa axit 2-metylpyrimidin-5-carboxylic (150mg, 1,23mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung natri bohydrua (93mg, 2,46mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch HCl trong nước (2N, 2ml), chiết bằng DCM, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm (2-metylpyrimidin-5-yl)metanol dưới dạng dầu màu vàng (95mg, 62,6%). LCMS $MH^+$ 125.

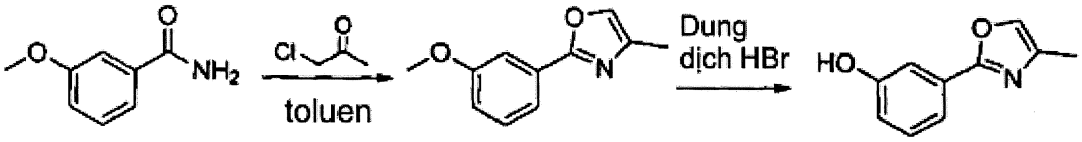
Bước 2. 5-(clometyl)-2-metylpyrimidin



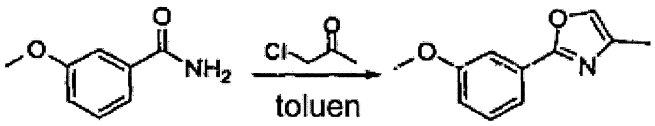

Dung dịch chứa (2-metylpyrimidin-5-yl)metanol (95mg, 0,77mmol) trong thionyl clorua (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô tới khô và sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$ 143.

Hợp chất trung gian 25

3-(4-metyloxazol-2-yl)phenol




Bước 1. 2-(3-metoxyphenyl)-4-metyloxazol



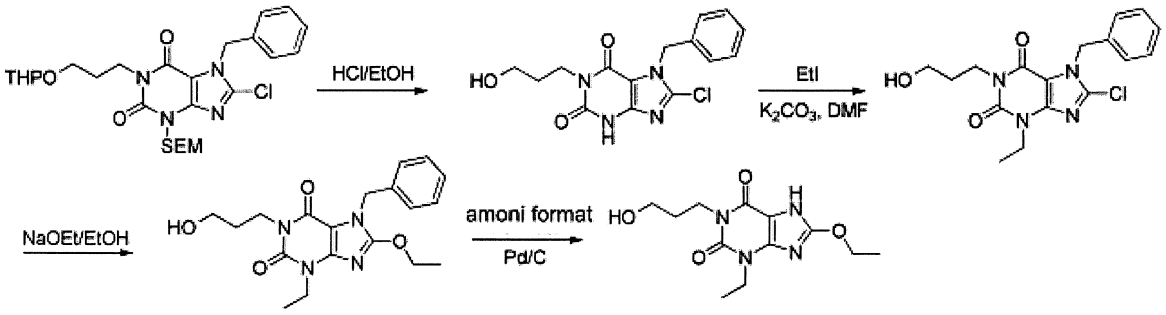

Dung dịch chứa 3-metoxybenzamit (1,5g, 9,9mmol) trong toluen (15ml) được bổ sung 1-clopropan-2-on (1,37g, 14,9mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1: 5) để thu được 2-(3-metoxyphenyl)-4-metyloxazol (1,21g, hiệu suất 64,6%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS $MH^+$ 190.

Bước 2. 3-(4-metyloxazol-2-yl)phenol

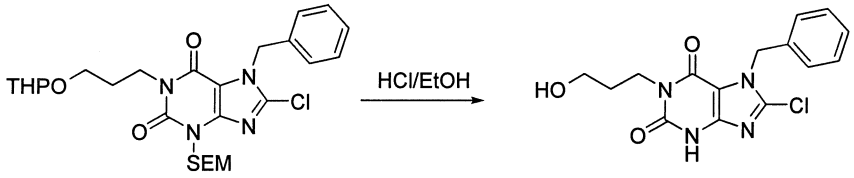
Dung dịch chứa 2-(3-metoxyphenyl)-4-metyloxazol (1,1g, 5,79mmol) trong dung dịch hydro bromua (10ml, 48% trọng lượng) được gia nhiệt tới 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được 3-(4-metyloxazol-2-yl)phenol (0,97g, dạng thô), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$ 176.

Hợp chất trung gian 26

8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

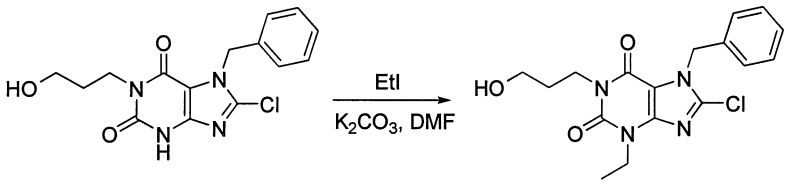



Bước 1. 7-benzyl-8-clo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-benzyl-8-clo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (500mg, 0,912mmol, hợp chất trung gian 18) trong rượu etylic (20ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô, trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-8-clo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (280mg, hiệu suất 91,9%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,710 phút; LCMS $MH^+$ 335.

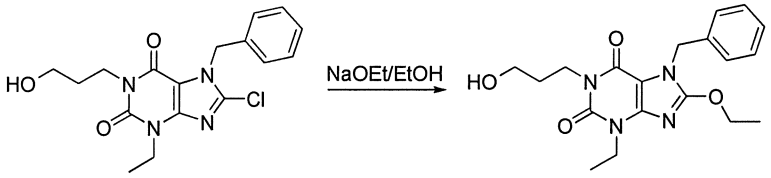
Bước 2. 7-benzyl-8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-benzyl-8-clo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, 0,449mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung iodoetan (0,16g, 0,13mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (0,4g, 2,90mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối; tiếp đó được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

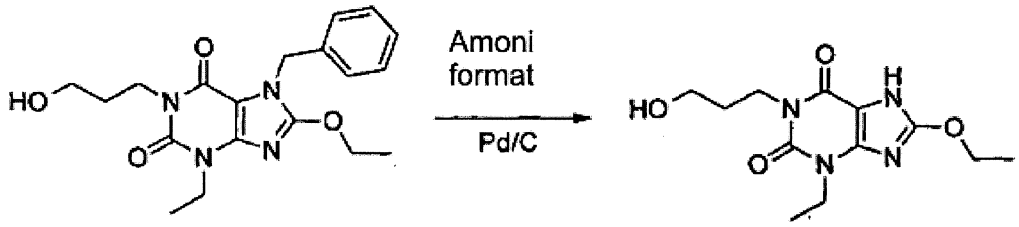
(0,15g, hiệu suất 92,3%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,296 phút; LCMS $MH^+$ 363.

Bước 3. 7-benzyl-8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa natri (50mg, 2,17mmol) trong rượu etylic (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 40°C dưới môi trường nitơ cho đến khi natri được tiêu thụ. Tiếp đó, 7-benzyl-8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, 0,414mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước đá-nước (15ml) và cô. Phần cặn trong nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, hiệu suất 77,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,488 phút; LCMS $MH^+$ 373.

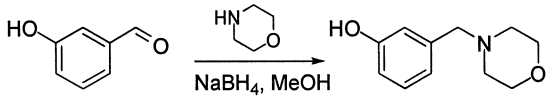
Bước 4. 8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




7-benzyl-8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,12g, 0,323mmol) được hòa tan trong etanol (20ml) và hỗn hợp này được loại khí và nạp lại nitơ ba lần. Amoni format (0,5g, 7,94mmol) và 10% Pd/C (30mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp này lại được loại khí và nạp lại nitơ ba lần; tiếp đó, hỗn hợp này được làm ấm tới 80°C và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và lọc, và bánh lọc được rửa bằng metanol. Nước lọc được cô để thu được 8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, hiệu suất 77,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 0,413 phút; LCMS $MH^+$ 283.

Hợp chất trung gian 27

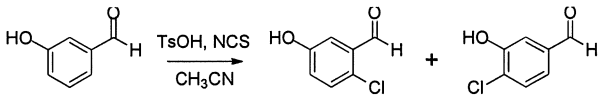
3-(morpholinometyl)phenol




Dung dịch chứa 3-hydroxybenzaldehyt (1g, 8,19mmol) trong metanol (15ml) được bổ sung morpholin (1,42g, 16,4mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh tới -5°C, và natri bohydrua (403mg, 10,6mmol) được bổ sung theo các phần nhỏ. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch axit hydroclorua loãng và cô. Dung dịch nước được rửa bằng etyl axetat và tiếp đó bazơ hóa bằng cách bổ sung amoni hydroxit. Huyết phù đặc có tính bazơ trong nước được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ này được làm khô và cô để thu được 3-(morpholinometyl)phenol (0,76g, 48,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 0,871 phút, LCMS $MH^+$ 194.

Hợp chất trung gian 28a và 28b

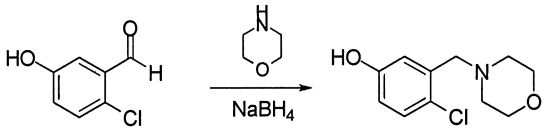
2-clo-5-hydroxybenzaldehyt (28a) và 4-clo-3-hydroxybenzaldehyt (28b)




Dung dịch chứa 3-hydroxybenzaldehyt (1g, 10mmol) trong axetonitril (50ml) được bổ sung axit p-toluensulfonic (3,4g, 20mmol) theo từng phần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và NCS (1,33g, 10mmol) được bổ sung và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước, và pha loãng bằng etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ /etyl axetat (10:1 đến 5:1) để thu được 2-clo-5-hydroxybenzaldehyt (340mg, hiệu suất 21,7% hợp chất trung gian 28a) dưới dạng chất rắn màu vàng; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H) và 4-clo-3-hydroxybenzaldehyt (310mg, hiệu suất 19,7%, hợp chất trung gian 28b) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,06-7,09 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 29

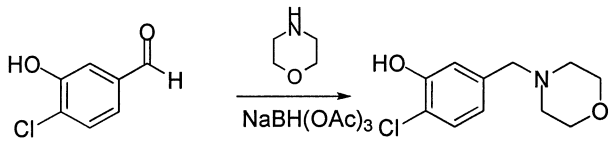
4-clo-3-(morpholinometyl)phenol




Hỗn hợp của 2-clo-5-hydroxybenzaldehyt (200mg, 1,27mmol, hợp chất trung gian 28a) và morpholin (280mg, 3,21mmol) trong metanol (10ml) được bổ sung 2 giọt axit axetic và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung natri bohydrua (97mg, 2,56mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch axit hydroclorua loãng và cô để thu được sản phẩm thô. Chất thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (5:1 đến 1:1) để thu được 4-clo-3-(morpholinometyl)phenol (150mg, hiệu suất 51,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 0,378; LCMS $MH^+$ 228.

Hợp chất trung gian 30

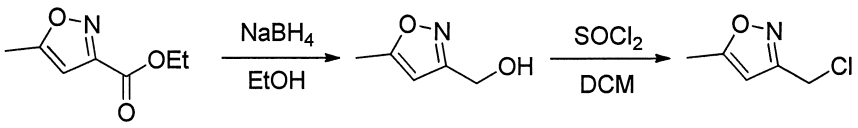
4-clo-3-(morpholinometyl)phenol



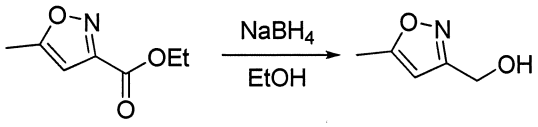

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 29 bằng cách bắt đầu bằng hợp chất trung gian 28b nhưng sử dụng natri triaxetoxybohydrua làm chất khử để thu được 4-clo-3-(morpholinometyl)phenol (190mg, hiệu suất 68,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,347; LCMS $MH^+$ 228.

Hợp chất trung gian 31

3-(clometyl)-5-metylisoxazol




Bước 1. (5-metylisoxazol-3-yl)metanol




Dung dịch chứa etyl 5-metylisoxazol-3-carboxylat (500mg, 3,22mmol) trong etanol (8ml) được bổ sung natri bohydrua (244mg, 6,44mmol) theo nhiều lần ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch axit hydroclorua loãng. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được (5-metylisoxazol-3-yl)metanol (370mg, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 0,391 phút; LCMS $MH^+$ 114.

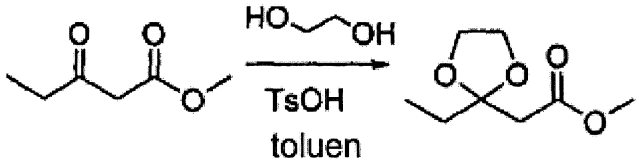
Bước 2. 3-(clometyl)-5-metylisoxazol

Dung dịch chứa (5-metylisoxazol-3-yl)metanol (370mg, 3,27mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung nhỏ giọt thionyl clorua (5ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được 3-(clometyl)-5-metylisoxazol (350mg, dạng thô) dưới dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 0,768 phút; LCMS $MH^+$ 132.

Hợp chất trung gian 32

2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etyl metansulfonat

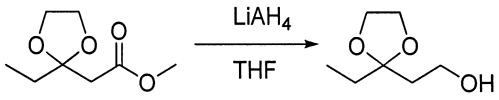
Bước 1. metyl 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)axetat




Dung dịch chứa metyl 3-oxopentanoat (3g, 23,1mmol) trong toluen (30ml) được bổ sung etan-1,2-diol (3ml, 70,2mmol) và axit p-toluensulfonic (500mg, 2,91mmol),

hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Các pha được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat; tiếp đó, pha này được lọc và cô để thu được metyl 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)axetat (1,7g, 42,5%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. TLC [ete dầu mỏ/etyl axetat (15:1) phát hiện bằng iot, Rf 0,6]

Bước 2. 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etanol



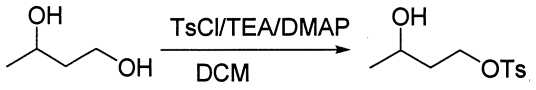

Dung dịch chứa metyl 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)axetat (1g, 5,75mmol) trong THF khan (40ml) được bổ sung LAH (900mg, 23,7mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp này. Huyền phù đặc tạo ra được lọc và nước lọc được cô cho tới khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/ metanol (100: 1 đến 20: 1) để thu được 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etanol (233mg, 27,4%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Bước 3. 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etyl metansulfonat

Dung dịch chứa 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etanol (233mg, 1,59mmol) và TEA (327mg, 3,2mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung metansulfonyl clorua (0,23ml, 2,92mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etyl metansulfonat (500mg, 100%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. TLC [DCM/metanol (100:1) phát hiện bằng kali permanganat, Rf 0,6]

Hợp chất trung gian 33

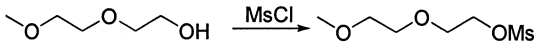
3-hydroxybutyl 4-metylbenzensulfonat




Dung dịch chứa butan-1,3-diol (1g, 11,1mmol), TEA (4,6ml, 33,2mmol) và DMAP (30mg, 0,25mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung p-toluensulfonyl clorua (2,75g, 14,4mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 3-hydroxybutyl 4-metylbenzensulfonat (3g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. TLC sản phẩm [DCM/metanol (100:1) phát hiện bằng kali permanganat, Rf 0,4].

Hợp chất trung gian 34

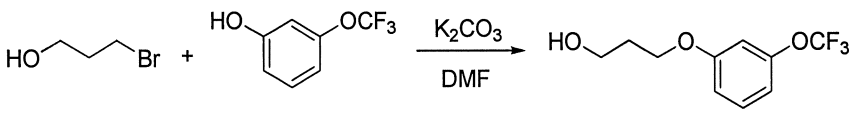
2-(2-metoxyetoxy)etyl metansulfonat




Dung dịch chứa 2-(2-metoxyetoxy)etanol (300mg, 2,5mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (370mg, 2,6mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ này trong 5 phút, TEA (505mg, 5,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô dạng dầu, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. TLC sản phẩm [ete dầu mỏ/etyl axetat [1:1) phát hiện bằng iot, Rf 0,5]

Hợp chất trung gian 35

3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propan-1-ol

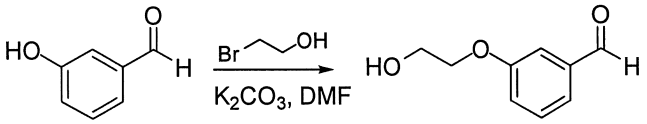



Dung dịch chứa 3-(triflometoxy)phenol (0,3g, 1,68mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung 3-bromopropan-1-ol (0,47g, 3,37mmol) và kali cacbonat (0,47g, 3,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn

hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (10:1) để thu được 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propan-1-ol (0,32g, hiệu suất 80,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 36

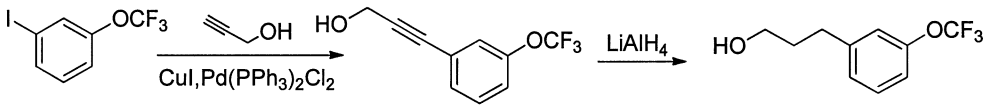
3-(2-hydroxyetoxy)benzaldehyt



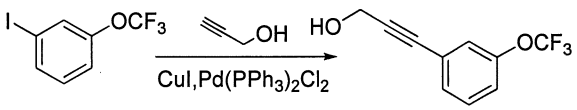

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 5 chỉ khác là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ 140°C để thu được 3-(2-hydroxyetoxy)benzaldehyt (1,1g, hiệu suất 73,4%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9,98(s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,30-7,29 (m, 1H), 4,95-4,93 (t, 1H), 4,08-4,06 (t, 2H), 3,77-3,73 (q, 2H).

Hợp chất trung gian 37

3-(3-(triflometoxy)phenyl)propan-1-ol



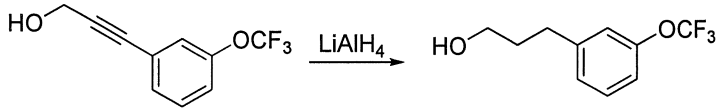

Bước 1. 3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol




Dung dịch chứa 1-iodo-3-(triflometoxy)benzen (0,5g, 1,73mmol) trong toluen (10ml) được bổ sung prop-2-yn-1-ol (0,15g, 2,62mmol) và morpholin (0,5ml). Tiếp đó đồng (I) iodua (4mg, 0,02mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (14mg, 0,02mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này dưới môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải

bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:6 đến 1:3) để thu được 3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol (0,3g, 80,2%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,552 phút.

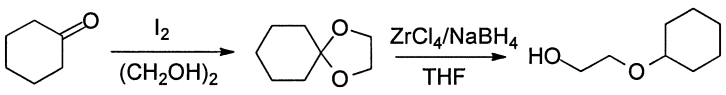
Bước 2. 3-(3-(triflometoxy)phenyl)propan-1-ol



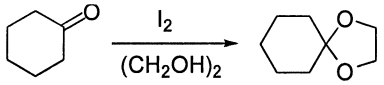

Dung dịch chứa 3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol (0,3g, 1,39mmol) trong THF (10ml) được bổ sung từng phần LAH (63mg, 1,68mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được tôi thận trọng bằng cách bổ sung nhỏ giọt etyl axetat ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:4 đến 1:1) để thu được 3-(3-(triflometoxy)phenyl)propan-1-ol (0,26g, 85,2%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,37-7,39(d, 1H), 7,31-7,35(m, 1H), 7,15-7,17 (d, 1H), 4,07-4,11(t, 2H), 2,72-2,76(t, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 38

2-(xyclohexyloxy)etanol



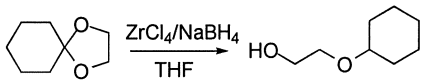

Bước 1. 1,4-dioxaspiro[4,5]decan (JF-000357-022)




Dung dịch chứa xyclohexanon (10g, 0,102mol) trong etylen glycol (50ml) được bổ sung iot (3,88g, 15,3mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và chiết bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat /ete dầu mỏ (1: 8) để thu được 1,4-dioxaspiro[4,5]decan (6,8g, hiệu suất 46,9%)

dưới dạng dầu màu sáng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$)δ 3,93(s, 4H), 1,58-1,59 (d, 8H), 1,39-1,41(m, 2H).

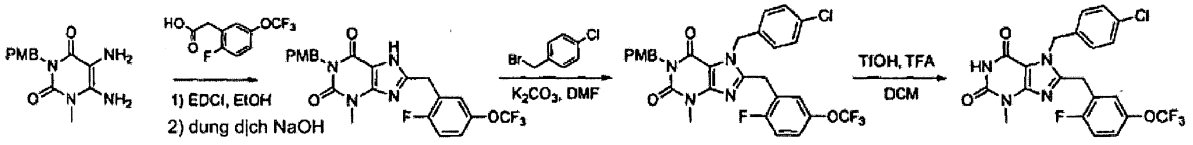
Bước 2. 2-(xyclohexyloxy)etanol



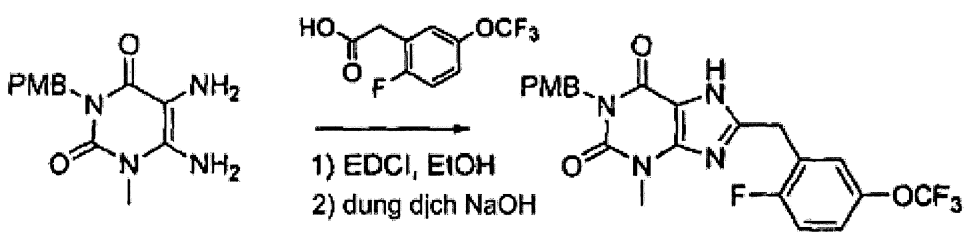

Huyền phù đặc chứa ziriconi tetraclorua (10,65g, 45,7mmol) trong THF (100ml) được bổ sung natri bohydrua (4,3g, 114,3mmol) theo các phần nhỏ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 1,4-dioxaspiro[4,5]decan (6,5g, 45,7mmol) trong THF (20ml) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi thận trọng bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (3: 2) để thu được 2-(xyclohexyloxy)etanol (3,9g, hiệu suất 59,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 3,68-3,70 (t, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 1H), 2,54 (br, 1H), 1,89-1,93 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 1H), 1,17-1,28 (m, 5H).

Hợp chất trung gian 39

7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



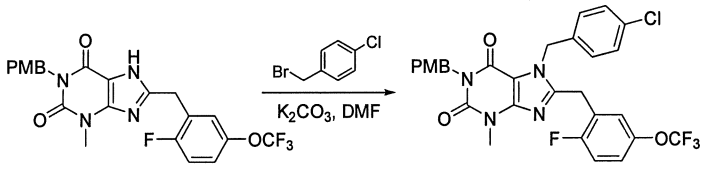

Bước 1. 8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 5,6-diamino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (80mg, 0,289mmol, hợp chất trung gian 59) trong etanol (2ml) được bổ sung 2-(2-flo-5-(triflometoxy)phenyl)axit axetic (68,8mg, 0,289mmol), sau đó bổ sung EDCI

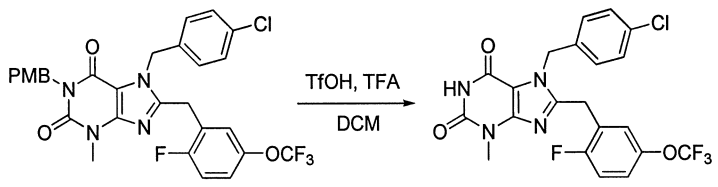
(66,5mg, 0,347mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Phần cặn được hòa tan trong etanol (3ml) và dung dịch natri hydroxit 1mM (1ml) được bổ sung. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm dạng rắn thô, sản phẩm này được nghiền với etanol, thu hồi và làm khô để thu được 8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (67mg, hiệu suất 48,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 1,611 phút; LCMS $MH^+$ 479.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (67mg, 0,14mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-4-clobenzen (43,2mg, 0,21mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (38,7mg, 0,28mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/metanol (60: 1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (71,2mg, hiệu suất 84,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 2,375 phút; LCMS $MH^+$ 603.

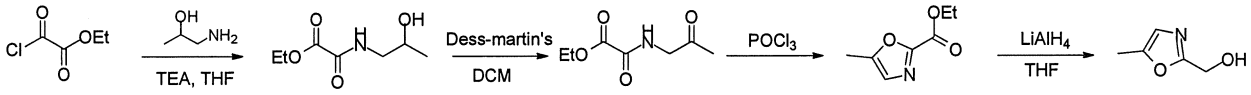
Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



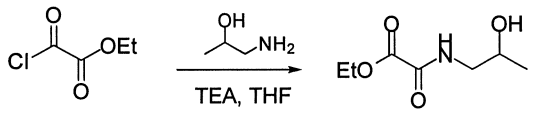
Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (71mg, 0,118mmol) trong DCM (1ml) được bổ sung TFA (0,3ml) và axit triflometansulfonic (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được phân bố giữa DCM và dung dịch natri bicacbonat trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (39mg, hiệu suất 68,4%) dưới dạng xiro màu vàng, xiro này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 1,686 phút; LCMS $MH^+$ 483.

Hợp chất trung gian 40

(5-metyloxazol-2-yl)metanol




Bước 1. etyl 2-(2-hydroxypropylamino)-2-oxoaxetat

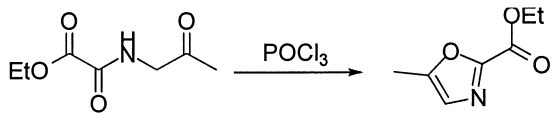



Hỗn hợp của 1-aminopropan-2-ol (2g, 26,6mmol) và TEA (4,03g, 39,9mmol) trong DCM (50ml) được bổ sung nhỏ giọt etyl 2-clo-2-oxoaxetat (4,36g, 31,95mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và chiết bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) để thu được etyl 2-(2-hydroxypropylamino)-2-oxoaxetat (2,19g, hiệu suất 51%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,348 phút, LCMS $MH^+$ 176.

Bước 2. etyl 2-oxo-2-(2-oxopropylamino)axetat

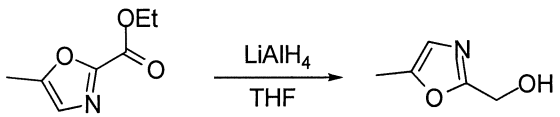
Dung dịch chứa etyl 2-(2-hydroxypropylamino)-2-oxoaxetat (2,1g, 13mmol) trong DCM (30ml) được bổ sung Dess-Martin periodinan (6,2g, 14,6mmol) theo nhiều lần ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và chiết bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/metanol (60: 1) để thu được etyl 2-oxo-2-(2-oxopropylamino)axetat (1,7g, hiệu suất 81,2%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,392 phút, LCMS $MH^+$ 174.

Bước 3. etyl 5-metyloxazol-2-carboxylat




Dung dịch chứa etyl 2-oxo-2-(2-oxopropylamino)axetat (1,7g, 9,8mmol) trong toluen (10ml) được bổ sung phospho oxyclorua (2ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt tới hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cho tới khi khô và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (20ml). Pha hữu cơ này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (4:1) để thu được etyl 5-metyloxazol-2-carboxylat (0,68g, hiệu suất 44,1%) dưới dạng xirô màu vàng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,97 (s, 1H), 4,44-4,49 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,42-1,46 (t, 2H). LCMS thời gian lưu 0,643 phút; LCMS $MH^+$ 156.

Bước 4. (5-metyloxazol-2-yl)metanol

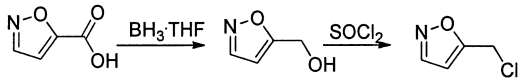



Dung dịch chứa etyl 5-metyloxazol-2-carboxylat (0,68g, 4,38mmol) trong THF khan (10ml) được bổ sung LAH (250mg, 6,59mmol) theo nhiều lần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng etyl axetat và lọc. Bánh lọc được rửa vài lần bằng etyl axetat và nước lọc kết hợp được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM /metanol (65:1) để thu được (5-metyloxazol-2-yl)metanol

(0,33g, hiệu suất 66,6%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,328 phút; LCMS $MH^+$ 114.

Hợp chất trung gian 41

5-(clometyl)isoxazol

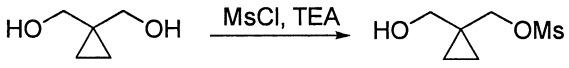



Dung dịch chứa axit isoxazol-5-carboxylic (1,0g, 8,8mmol) trong THF (10ml) được bổ sung phức chất boran-THF (26,4ml,26,4mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất nền này được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng etanol (5ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (2: 1 để thu được isoxazol-5-ylmetanol (670mg, hiệu suất 77,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 0,329 phút; LCMS $MH^+$ 100.

Isoxazol-5-ylmetanol (50mg, 0,5mmol) được hòa tan trong thionyl clorua (1ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất nền này được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được 5-(clometyl)isoxazol dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 0,349 phút; LCMS $MH^+$ 118.

Hợp chất trung gian 42

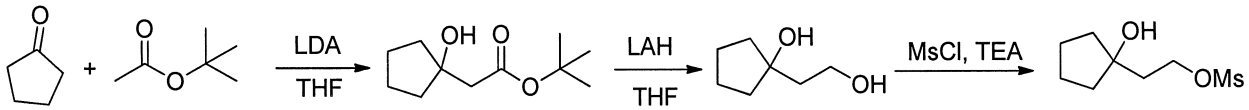
(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metyl metansulfonat



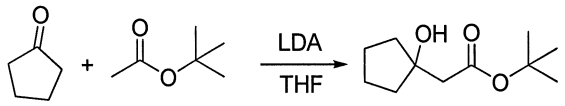

Dung dịch chứa xyclopropan-1,1-diyldimetanol (0,1g, 0,98mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung TEA (0,15g, 1,44mmol). Metansulfonyl clorua (0,11g, 0,98mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Hợp chất trung gian 43

2-(1-hydroxyxyclopentyl)etyl metansulfonat

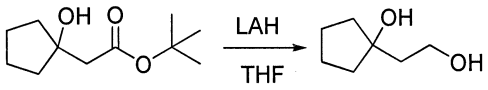



Bước 1. tert-butyl 2-(1-hydroxyxyclopentyl)axetat



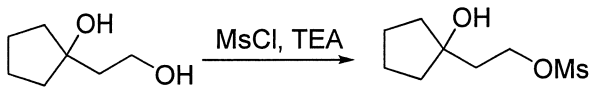

Dung dịch chứa tert-butyl axetat (5,0g, 42,8mmol) trong THF (20ml) được bổ sung lithi diisopropylamit (21,4ml, 42,8mmol) ở nhiệt độ -60°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 30 phút, xyclopentanon (3,0g, 35,7mmol) được bổ sung ở nhiệt độ -60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ; tiếp đó hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch amoni clorua trong nước (5ml) ở nhiệt độ -60°C và hỗn hợp này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (3:1) để thu được tert-butyl 2-(1-hydroxyxyclopentyl)axetat (5,0g, hiệu suất 70,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2. 1-(2-hydroxyetyl)xyclopentanol




Dung dịch chứa tert-butyl 2-(1-hydroxyxyclopentyl)axetat (0,5g, 2,5mmol) trong THF (10ml) được bổ sung từng phần lithi nhôm hydrua (0,28g, 7,5mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (1: 1) để thu được 1-(2-hydroxyetyl)xyclopentanol (0,33g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng.

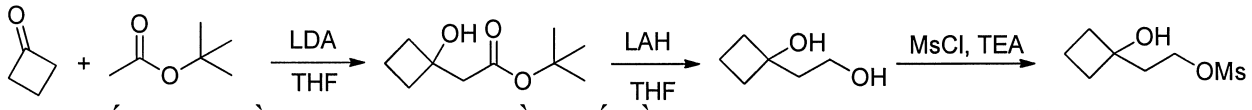
Bước 3. 2-(1-hydroxyxyclopentyl)etyl metansulfonat




Dung dịch chứa 1-(2-hydroxyetyl)xyclopentanol (19 0 mg,1,46mmol) trong diclometan khan (2ml) được bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (200,3mg, 1,75mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung TEA (295mg, 2,92mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (50mg, hiệu suất 31,1%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Hợp chất trung gian 44

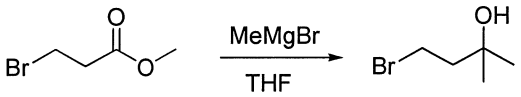
2-(1-hydroxyxyclobutyl)etyl metansulfonat




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 43.

Hợp chất trung gian 45

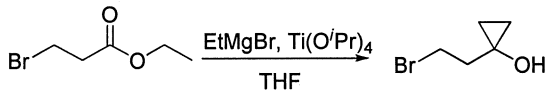
4-bromo-2-metylbutan-2-ol




Dung dịch chứa metyl 3-bromopropanoat (0,2g, 1,2mmol) trong THF (5ml) được bổ sung metyl magie bromua (2,4ml, 2,4mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này cho đến khi chất nền này được tiêu thụ theo phương pháp tlc [ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1); Rf của sản phẩm 0,3]. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng amoni clorua (2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (3:1) để thu được 4-bromo-2-metylbutan-2-ol (0,15g, hiệu suất 75,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 46

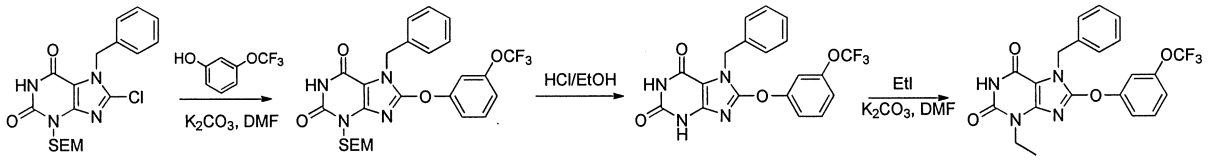
1-(2-bromoetyl)xyclopropanol



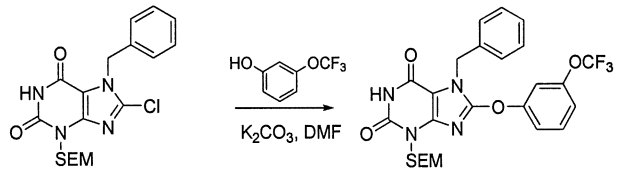

Dung dịch chứa etyl 3-bromopropanoat (0,5g, 2,76mmol) trong THF (5ml) được bổ sung titan tetra-isopropanolat (0,8ml, 0,27mmol) ở nhiệt độ 0°C. Etyl magie bromua (8,27ml, 8,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua trong nước (2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (5:1) để thu được 1-(2-bromoetyl)xyclopropanol (0,35g, hiệu suất 77,7%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 47

7-benzyl-3-etyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

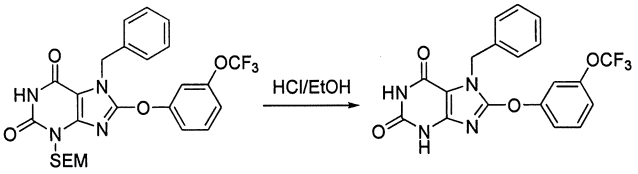



Bước 1. 7-benzyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



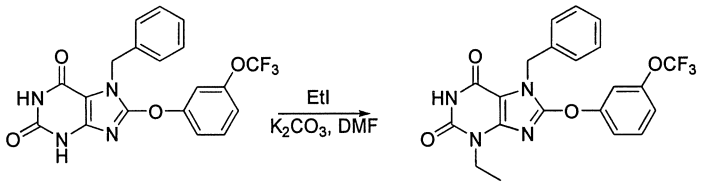

Dung dịch chứa 7-benzyl-8-clo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (500mg, 1,232mmol, sản phẩm của hợp chất trung gian 18, bước 4) trong DMF (3ml) được bổ sung 3-(triflometoxy)phenol (280mg, 1,55mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (400mg, 2,90mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 7-benzyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,59g, hiệu suất 87,3%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS thời gian lưu 2,157 phút; LCMS $MH^+$ 549.

Bước 2. 7-benzyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



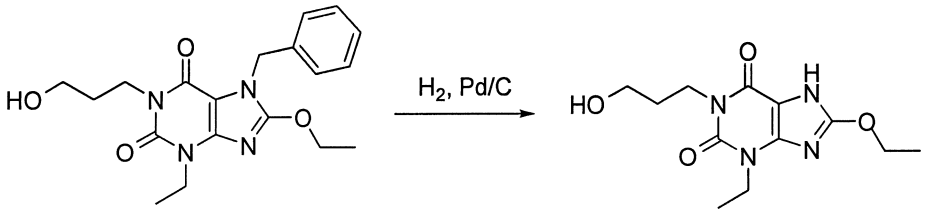

Dung dịch chứa 7-benzyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-3-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,59g, 1,07mmol) trong etanol (20ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 7-benzyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (390mg, hiệu suất 87,1%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,543 phút; LCMS $MH^+$ 419.

Bước 3. 7-benzyl-3-etyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-benzyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (390mg, 0,93mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung iodoetan (150mg, 0,962mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (350mg, 2,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 7-benzyl-3-etyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (271mg, hiệu suất 65,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,765 phút; LCMS $MH^+$ 447.

Bước 4. 8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

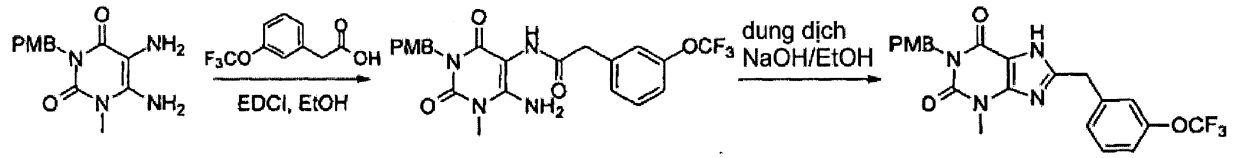



7-benzyl-8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,12g, 0,323mmol) được hòa tan trong etanol (20ml) và loại khí và nạp lại nitơ ba lần. Amoni

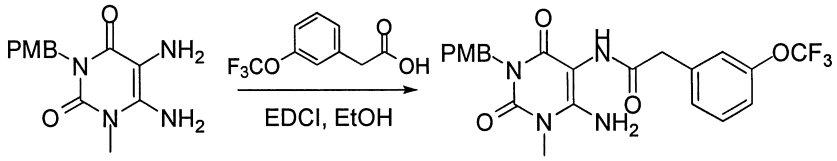
format (0,5g, 7,94mmol) và 10% Pd/C (30mg) được bổ sung và hỗn hợp này lại được loại khí và nạp lại nitơ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội, lọc và bánh lọc được rửa bằng metanol. Nước lọc được cô để thu được 8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, hiệu suất 77,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 0,413 phút; LCMS $MH^+$ 283.

Hợp chất trung gian 48

1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

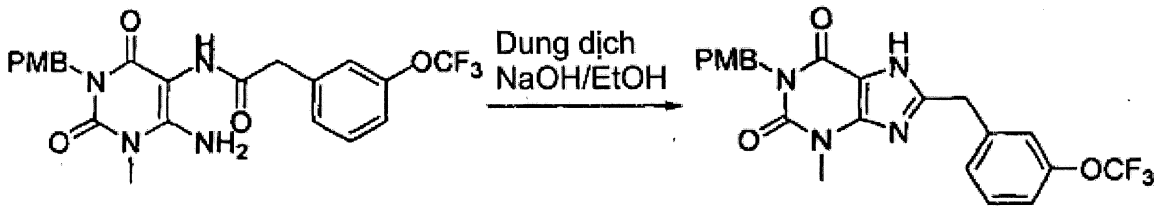



Bước 1. N-(6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetamit




Dung dịch chứa 5,6-diamino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (50mg, 0,181mmol, hợp chất trung gian 59) trong etanol (3ml) được bổ sung axit 2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetic (40mg, 0,181mmol) và EDCI (52mg, 0,271mmol) Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, lọc và chất rắn được rửa bằng nước. Phần cặn rắn được hòa tan trong etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được N-(6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetamit (70mg, 80,1%) dưới dạng chất rắn màu xám nhạt. LCMS thời gian lưu 1,239 phút; LCMS $MH^+$ 479.

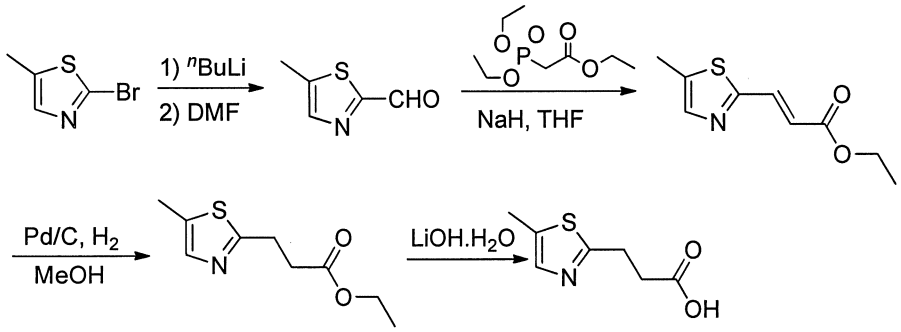
Bước 2. 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



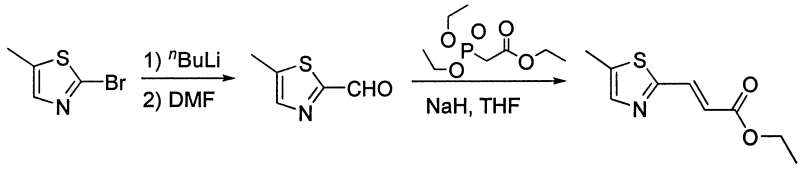

Dung dịch chứa N-(6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetamit (70mg, 0,146mmol) trong etanol (7ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2N (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch amoni clorua trong nước, lọc và chất rắn được rửa bằng nước. Phần cặn rắn được hòa tan trong etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, 89,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 1,499 phút; LCMS $MH^+$ 461.

Hợp chất trung gian 49

axit 3-(5-metylthiazol-2-yl)propanoic




Bước 1. (E)-etyl 3-(5-metylthiazol-2-yl)acrylat

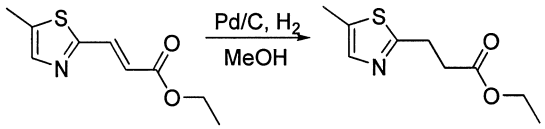



Dung dịch chứa n-BuLi (4,2ml, 6,74mmol) trong THF (15ml) được bổ sung nhỏ giọt 2-bromo-5-metylthiazol (1,0g, 5,65mmol) dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ. DMF (0,65ml, 8,43mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ -70°C. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ này trong 1

giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5ml) và làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất trung gian aldehyt dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế.

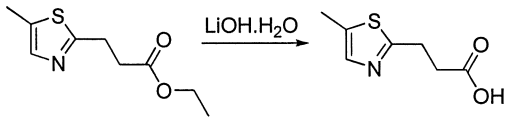
Huyền phù chứa natri hydrua (0,27g, 6,78mmol) trong THF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (1,52g, 6,78mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy 30 phút, dung dịch chứa aldehyt trong THF (3ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5ml) và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ /etyl axetat (4:1) để thu được (E)-etyl 3-(5-metylthiazol-2-yl)acrylat (600mg, hiệu suất 54,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 1,410 phút; LCMS $MH^+$ 198.

Bước 2. etyl 3-(5-metylthiazol-2-yl)propanoat




Dung dịch chứa (E)-etyl 3-(5-metylthiazol-2-yl)acrylat (200mg, 1,01mmol) trong metanol (5ml) được bổ sung 5% Pd/C (20mg). Hỗn hợp phản ứng được thổi nitơ và tiếp đó thổi hydro và được khuấy dưới môi trường hydro (bình cầu). Hỗn hợp phản ứng được lọc. Nước lọc được cô để thu được etyl 3-(5-metylthiazol-2-yl)propanoat (200mg, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 1,33 phút; LCMS $MH^+$ 200.

Bước 3. axit 3-(5-metylthiazol-2-yl)propanoic

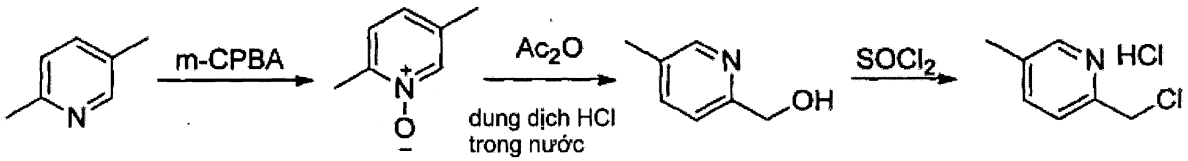



Dung dịch chứa etyl 3-(5-metylthiazol-2-yl)propanoat (0,2g, 1mmol) trong THF/nước (3ml/3ml) được bổ sung từng phần lithi hydroxit (61mg, 1,5mmol) ở nhiệt

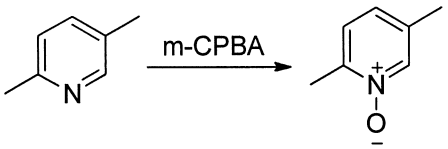
độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl đặc để điều chỉnh độ pH tới 1-2. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được axit 3-(5-metylthiazol-2-yl)propanoic (0,17g, hiệu suất 87,7%) dưới dạng dầu không màu. LCMS thời gian lưu 0,436 phút; LCMS $MH^+$ 172.

Hợp chất trung gian 50

2-(clometyl)-5-metylpyridin hydroclorua

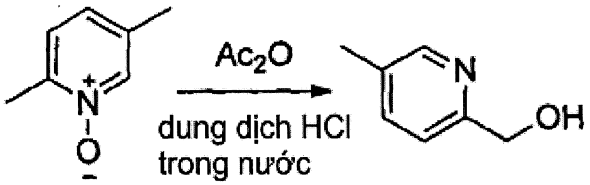



Bước 1 2,5-dimetylpyridin 1-oxit




Dung dịch chứa 2,5-dimetylpyridin (2,24g, 21mmol) trong $CHCl_3$ (20ml) được bổ sung MCPBA (4,31g, 25mmol) theo nhiều lần trong 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Canxi hydroxit (4g, 54mmol) được bổ sung để tôi phản ứng và hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua lớp Xelit. Nước lọc được cô và sấy trong chân không để thu được 2,5-dimetylpyridin 1-oxit (2,5g, hiệu suất 97,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế. CMS thời gian lưu 0,442 phút; LCMS $MH^+$ 124.

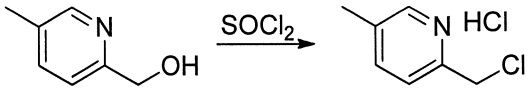
Bước 2. (5-metylpyridin-2-yl)metanol




2,5-dimetylpyridin 1-oxit (2,5g, 20,3mmol) được bổ sung vào anhydrit axetic (8,2ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp này được hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và tôi cẩn

thận bằng etanol (11ml). Hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch HCl 1N (6ml) và hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được (5-metylpyridin-2-yl) metanol (2g, hiệu suất 80,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS $MH^+$ 124.

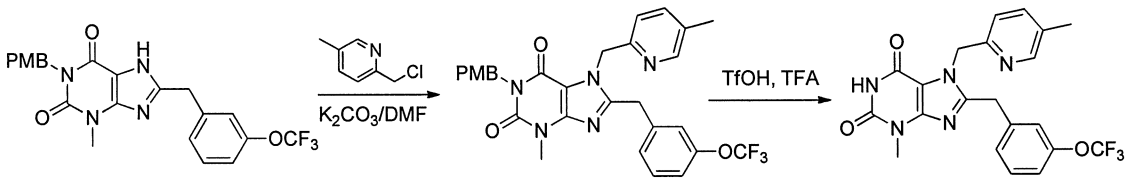
Bước 3. 2-(clometyl)-5-metylpyridin hydroclorua



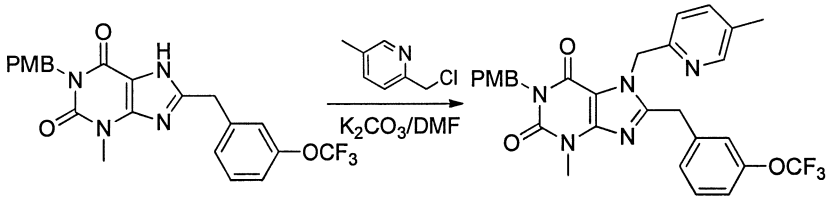

Dung dịch chứa (5-metylpyridin-2-yl)metanol trong $SOCl_2$ (10ml) được hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô và sấy trong chân không để thu được 2-(clometyl)-5-metylpyridin hydroclorua (2,1g, hiệu suất 91,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $MH^+$ 142.

Hợp chất trung gian 51

3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



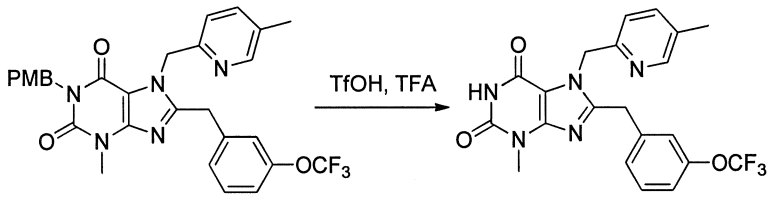

Bước 1. 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)- dion (110mg, 0,238mmol, hợp chất trung gian 48) trong DMF (4ml) được bổ sung 2-(clometyl)-5-metylpyridin (33,8mg, 0,238mmol, hợp chất trung gian 50), sau đó bổ sung kali cacbonat (49,5mg, 0,358mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được

sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (120mg, hiệu suất 88,8%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$ 566.

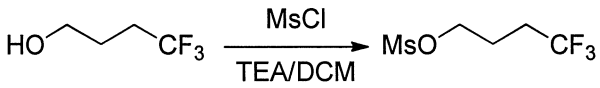
Bước 2. 3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy) benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, 0,212mmol) trong DCM (1,4ml) được bổ sung axit triflic (0,7ml) và TFA (0,7ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng petroleum/etyl axetat (10:1 đến 1:1) để thu được 3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, hiệu suất 63,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $MH^+$ 446.

Hợp chất trung gian 52

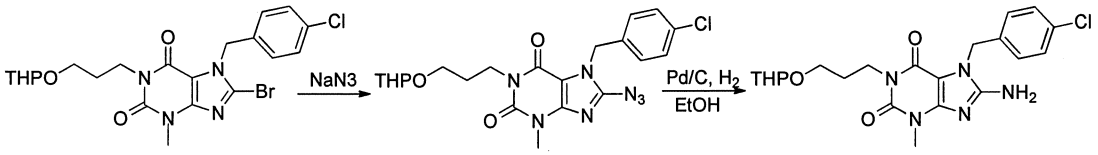
4,4,4-triflobutyl metansulfonat



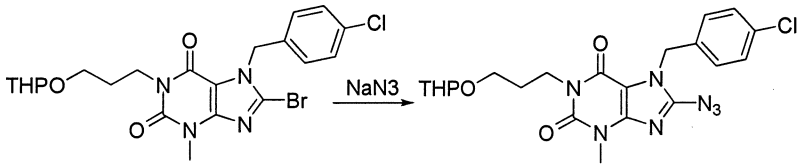

Dung dịch chứa 4,4,4-triflobutan-1-ol (100mg, 83mmol) trong DCM khan (2ml) được bổ sung metansulfonyl clorua (107,3mg, 72mmol) và tiếp đó bổ sung TEA (158mg, 216mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (50mg, hiệu suất 31,1%), dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. Phân tích tlc sản phẩm [ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) Rf 0,4]

Hợp chất trung gian 53

8-amino-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

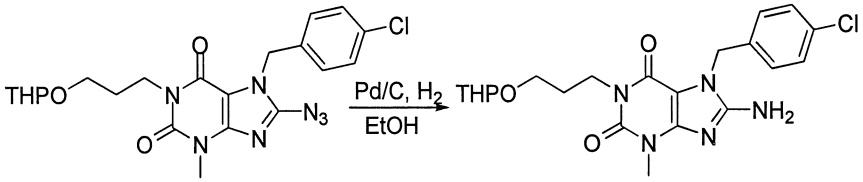



Bước 1. 8-azido-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,28g, 0,4mmol, hợp chất trung gian 14) trong DMSO (10ml) được bổ sung natri azit (65mg, 1mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 2,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 1,800 phút; LCMS $MH^+$-THP 390.

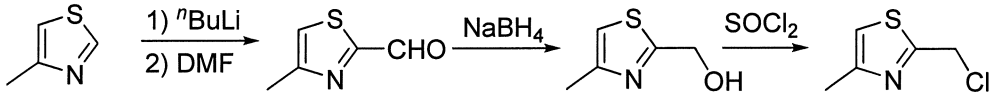
Bước 2. 8-amino-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



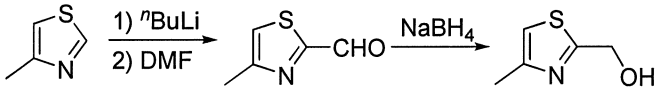

8-azido-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,19g, 0,4mmol) được hòa tan trong THF (5ml) và 10% Pd/C (20mg) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được bao phủ trong môi trường hydro (bình cầu) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, bánh lọc được rửa bằng metanol. Nước lọc được cô trong chân không để thu được 8-amino-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,2g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,324 phút; LCMS $MH^+$-THP 364.

Hợp chất trung gian 54

Điều chế 2-(clometyl)-4-metylthiazol

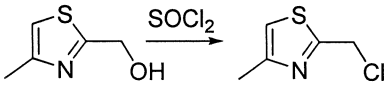



Bước 1. Điều chế (4-metylthiazol-2-yl)metanol




Dung dịch chứa 4-metylthiazol (1,0g, 10,1mmol) trong THF (30ml) được bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (7,56 ml, 13,48mmol) dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ; tiếp đó DMF (1,4ml, 18,2mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong khi duy trì -60 °C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5ml) và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu này được hòa tan trong metanol (15ml) và natri bohydrua (460mg, 12,1mmol) được bổ sung từng phần dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ -60°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axeton, làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, và cô. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (3:1) để thu được (4-metylthiazol-2-yl)metanol (1,3g, 90,3%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS thời gian lưu 0,375 phút; LCMS $MH^+$ 130.

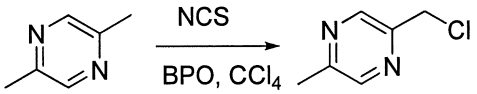
Bước 2. Điều chế 2-(clometyl)-4-metylthiazol




Dung dịch chứa (4-metylthiazol-2-yl)metanol (0,5g, 3,87mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung thionyl clorua (0,19ml, 2,6mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được 2-(clometyl)-4-metylthiazol (570mg, dạng thô) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 0,895 phút; LCMS $MH^+$ 148.

Hợp chất trung gian 55

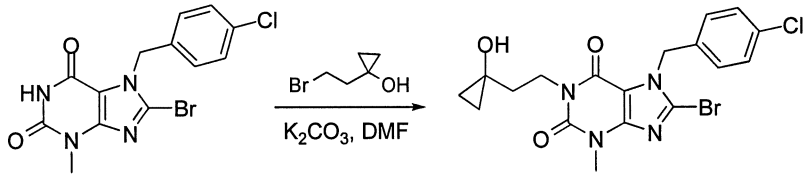
2-(clometyl)-5-metylpyrazin




Dung dịch chứa 2,5-dimetylpyrazin (500mg, 4,62mmol) trong cacbon tetraclorua (7ml) được bổ sung NCS (679mg, 5,09mmol) sau đó bổ sung BPO (20mg) và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và chiết bằng dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (1:0 đến 15:1) để thu được 2-(clometyl)-5-metylpyrazin (133mg, hiệu suất 20,19%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,557 phút; LCMS $MH^+$ 143.

Hợp chất trung gian 56

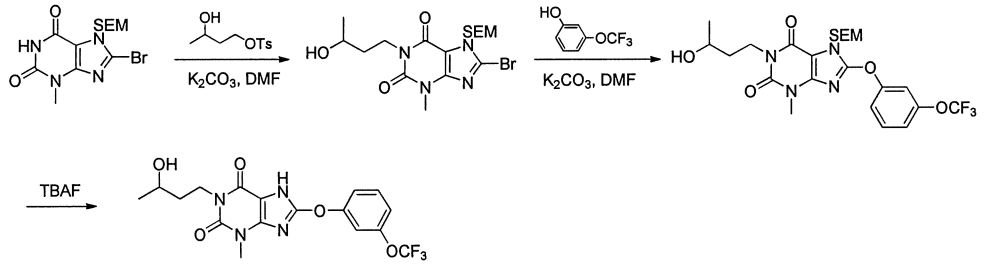
8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



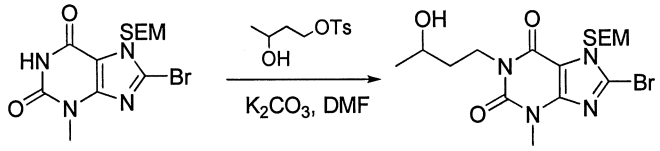

Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, 0,405mmol, hợp chất trung gian 8) trong DMF (5ml) được bổ sung 1-(2-bromoetyl)xyclopropanol (94mg, 0,568mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (84mg, 0,609mmol) và TBAI (lượng xúc tác). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (5:1 đến 2:1) để thu được 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, hiệu suất 81,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 1,523 phút; LCMS $MH^+$ 455.

Hợp chất trung gian 57

1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

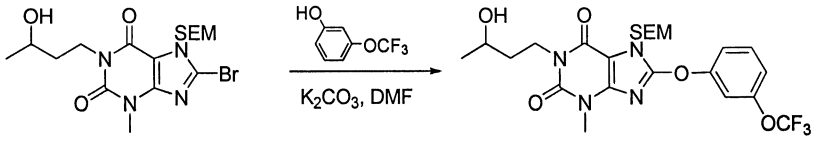



Bước 1. 8-bromo-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (3g, 8mmol, sản phẩm của hợp chất trung gian 12, bước 1) trong DMF (15ml) được bổ sung 3-hydroxybutyl 4-metylbenzensulfonat (2,3g, 8,8mmol, hợp chất trung gian 33), sau đó bổ sung kali cacbonat (2,2g, 16mmol) và TBAI (lượng xúc tác). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được 8-bromo-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (3,5g, hiệu suất 97,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,428 phút; LCMS $MH^+$ 448.

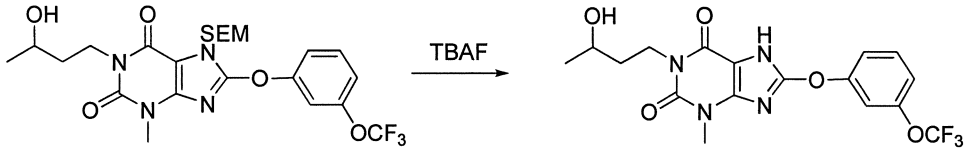
Bước 3. 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1g, 2,2mmol) trong DNF (10ml) được bổ sung 3-(triflometoxy)phenol (0,6g, 3mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (0,6g, 4,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-

(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,1g, hiệu suất 91,8%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS thời gian lưu 2,036 phút; LCMS $MH^+$ 545.

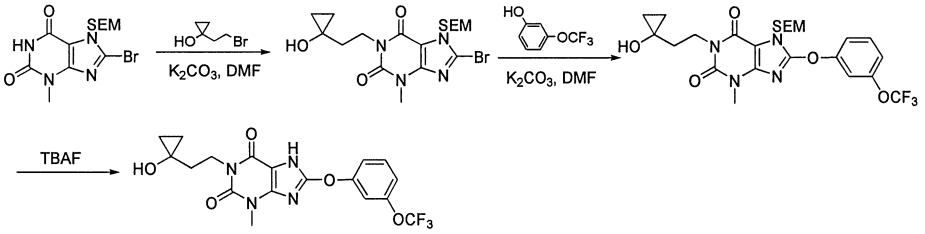
Bước 3. Điều chế 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,1g, 2,02mmol) trong THF (5ml) được bổ sung TBAF (5ml, 1mmol/l trong THF) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước; tiếp đó, pha này được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/ metanol (45: 1) để thu được (701mg, hiệu suất 83,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,372 phút; LCMS $MH^+$ 415.

Hợp chất trung gian 58

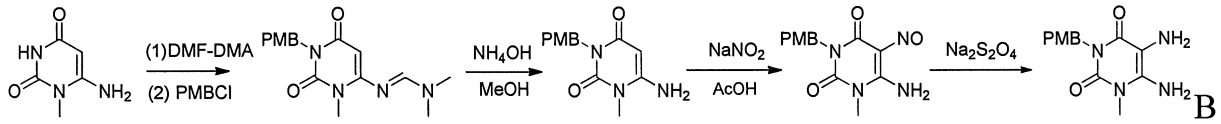
1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 57 và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (1:1) để thu được 1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (400mg, hiệu suất 87,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,457 phút; LCMS $MH^+$ 427.

Hợp chất trung gian 59

5,6-diamino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

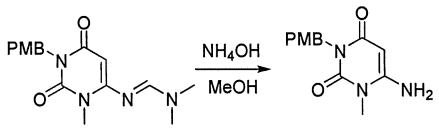



B

ước 1. (E)-N'-(1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit

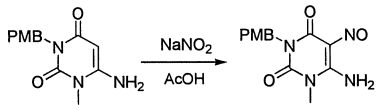
Dung dịch chứa 6-amino-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (13,1g, 92,9mmol) trong DMF (200ml) được bổ sung 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (13ml, 97,9mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Tiếp đó, 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (15,05ml, 111,5mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung kali cacbonat (25,64g, 0,186mmol) và DMF (100ml), hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng metanol/ DCM (1:80 đến 1:20) để thu được (E)-N'-(1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (7,8g, hiệu suất 26,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,023 phút; LCMS $MH^+$ 317.

Bước 2. 6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



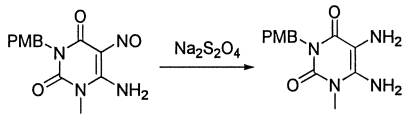

Dung dịch chứa (E)-N'-(1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (7,8g, 24,7mmol) trong metanol (90ml) được bổ sung amoni hydroxit (155ml, 28% trọng lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng metanol/ DCM (1:15) để thu được 6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (4,3g, 66,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,445 phút; LCMS $MH^+$ 262.

Bước 3. 6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-5-nitrosopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion




Dung dịch chứa 6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (4,3g, 16,45mmol) trong nước (20ml) và axit axetic (20ml) được bổ sung natri nitrite (3,4g, 49,4mmol) theo các phần nhỏ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô. Chất rắn được thu hồi, rửa bằng nước và sấy trong chân không để thu được 6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-5-nitrosopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (4,1g, hiệu suất 85,9%) dưới dạng chất rắn màu đỏ tía . LCMS thời gian lưu 0,885 phút; LCMS $MH^+$ 291.

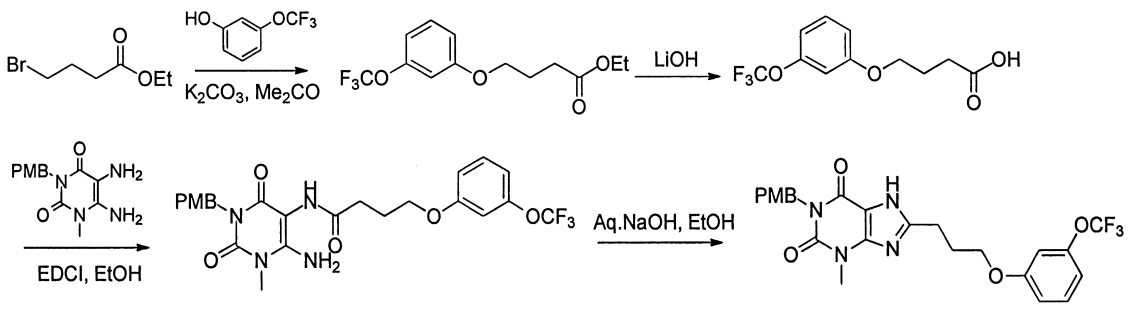
Bước 4. 5,6-diamino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



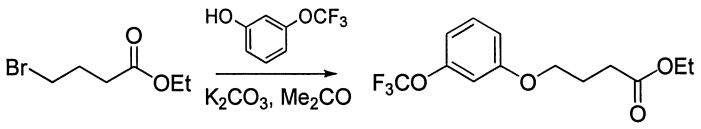

Dung dịch chứa 6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-5-nitrosopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (4,1g, 14,1mmol) trong amoni hydroxit (100ml, 14% trọng lượng) được bổ sung natri dithionit (4,9g, 28,2mmol) theo các phần nhỏ ở nhiệt độ 60°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được pha loãng bằng nước. Chất rắn được thu hồi, rửa bằng nước và sấy trong chân không để thu được 5,6-diamino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3,5g, hiệu suất 89,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 0,404 phút; LCMS $MH^+$ 277.

Hợp chất trung gian 60

1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

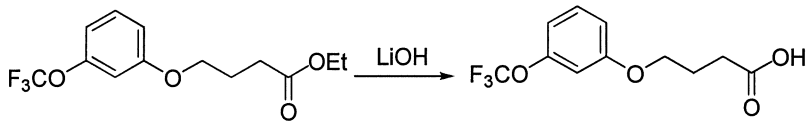


Bước 1. etyl 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propanoat



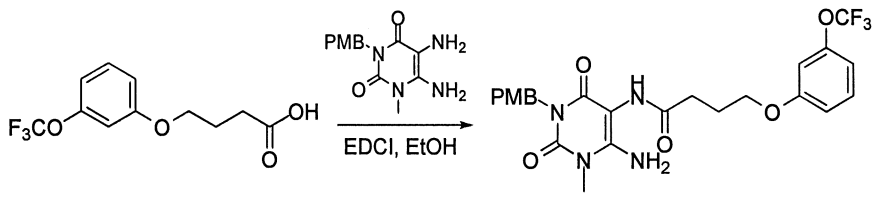

Dung dịch chứa etyl 4-bromobutanoat (2g, 10,26mmol) trong axeton (20ml) được bổ sung 3-(triflometoxy)phenol (1,52g, 8,54mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (3,5g, 25,36mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (10:1 đến 5:1) để thu được etyl 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propanoat (2,3g, hiệu suất 92,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. axit 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propanoic




Dung dịch chứa etyl 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propanoat (1,0g, 3,42mmol) trong THF (8ml) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit(164mg, 6,83mmol) trong nước (4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được trung hòa bằng dung dịch HCl loãng và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được axit 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propanoic (0,9g, hiệu suất 99,1%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế.

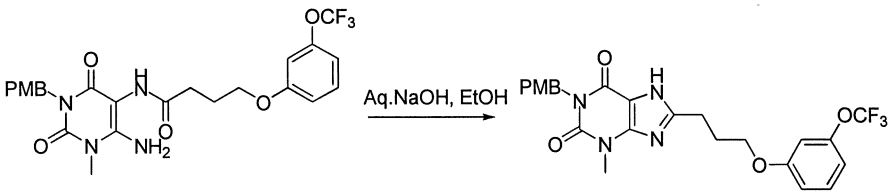
Bước 3. N-(6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-4-(3-(triflometoxy)phenoxy)butanamit




Dung dịch chứa 5,6-diamino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (100mg, 0,362mmol, Hợp chất trung gian 59) trong etanol (3ml) được bổ sung axit 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propanoic (96mg, 0,364mmol) và EDCI (105mg,

0,546mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được N-(6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-4-(3-(triflo-metoxy)phenoxy)butanamit (150mg, 79,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,422 phút; LCMS $MH^+$ 523.

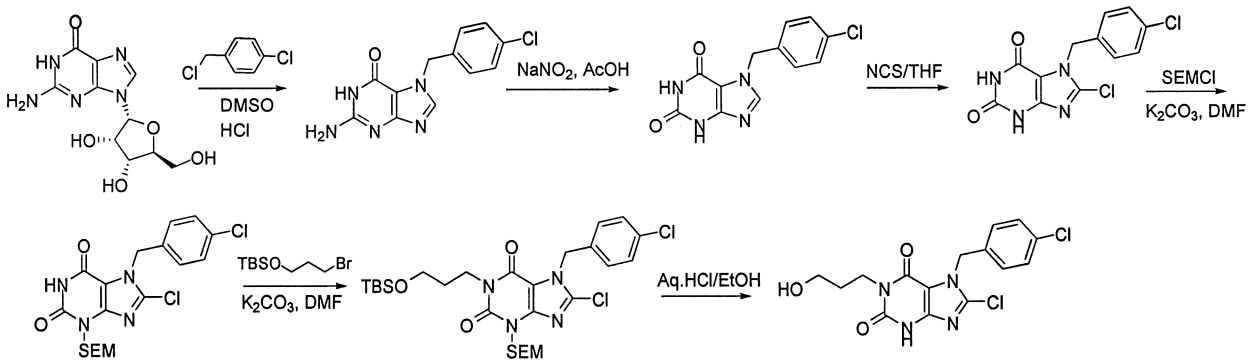
Bước 4. 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



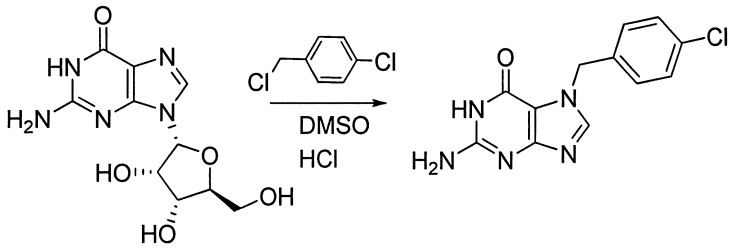

Dung dịch chứa N-(6-amino-3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-4-(3-(triflometoxy)phenoxy)butanamit (150mg, 0,287mmol) trong etanol (7ml) được bổ sung dung dịch NaOH 2N (1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và sản phẩm được kết tủa. Chất rắn được thu hồi và rửa bằng nước. Chất rắn này được hòa tan trong etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (130mg, 89,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 1,635 phút; LCMS $MH^+$ 505.

Hợp chất trung gian 61

8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

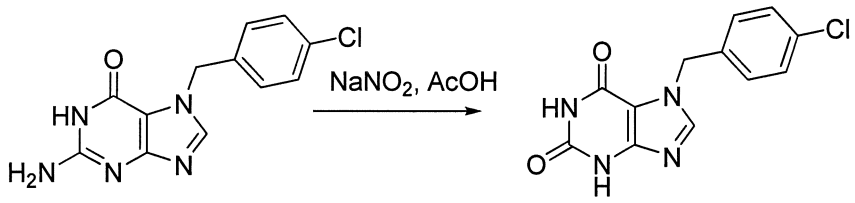


Bước 1. 2-amino-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-6(7H)-on



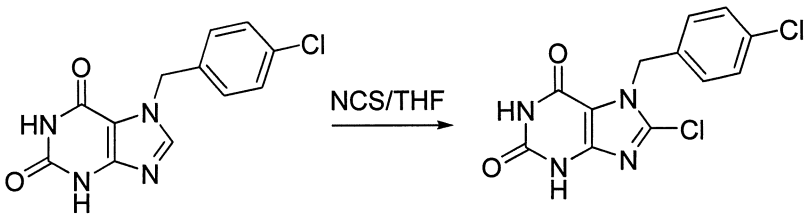

Dung dịch chứa 2-amino-9-((2R,3S,4R,5S)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymetyl)-tetrahydrofuran-2-yl)-1H-purin-6(9H)-on (14 g,49,47mmol) trong DMSO (50ml) được bổ sung 1-clo-4-(clometyl)benzen (10g, 62,16mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và dung dịch HCl (50ml, 10% trọng lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và chất kết tủa được thu hồi và rửa bằng nước và etanol. Sản phẩm được sấy trong chân không để thu được 2-amino-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-6(7H)-on (10g, hiệu suất 74,1%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS thời gian lưu 0,529 phút; LCMS $MH^+$ 276.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



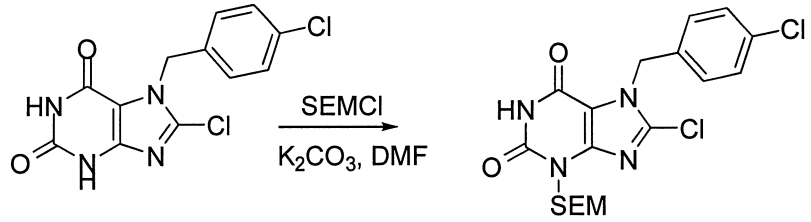

Dung dịch chứa 2-amino-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-6(7H)-on (6,8g, 24,7mmol) trong axit axetic (80ml) và nước (10ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (3,4g, 24,7mmol) trong nước (10ml) ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ nữa. Chất kết tủa được thu hồi, rửa bằng nước và etanol, và sấy trong chân không để thu được 7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (6,5g, hiệu suất 95,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,635 phút; LCMS $MH^+$ 277.

Bước 3. 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



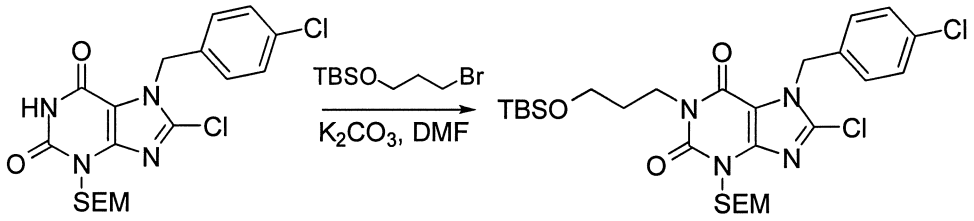

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,2g, 7,97mmol) trong THF (30ml) được bổ sung NCS (1,1g, 8,27mmol) làm nhiều lần ở nhiệt độ 0°C. Tiếp đó, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi trở thành dung dịch trong. Hỗn hợp phản ứng được tôi ngay bằng nước đá-nước và cô. Phần cặn được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/ metanol (50:1 đến 20:1) để thu được 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (450mg, hiệu suất 18,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,071; LCMS $MH^+$-58 311.

Bước 4. 8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



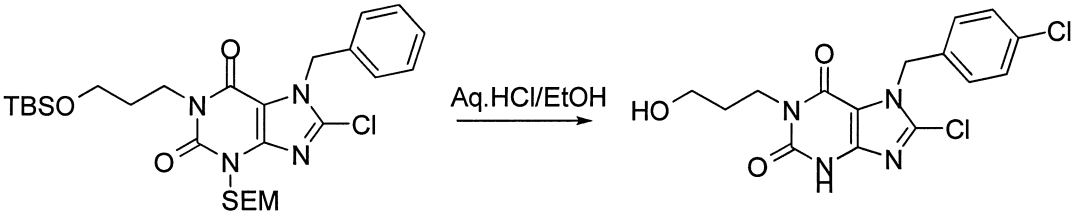

Dung dịch chứa 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (450mg, 1,45mmol) trong DMF (20ml) được bổ sung kali cacbonat (0,4g, 2,90mmol), sau đó bổ sung 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,7ml, 3,96mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (3: 1 đến 1:1) để thu được 8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (250mg, hiệu suất 39,2%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,886; LCMS $MH^+$-28 413.

Bước 5. 7-benzyl-1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)-8-clo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (250mg, 0,568mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung (3-bromopropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (0,2g, 0,794mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (160mg, 1,13mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 7-benzyl-1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)-8-clo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (340mg, hiệu suất 97,4%) dưới dạng dầu không màu. LCMS thời gian lưu 4,675 phút; LCMS $MH^+$ 613.

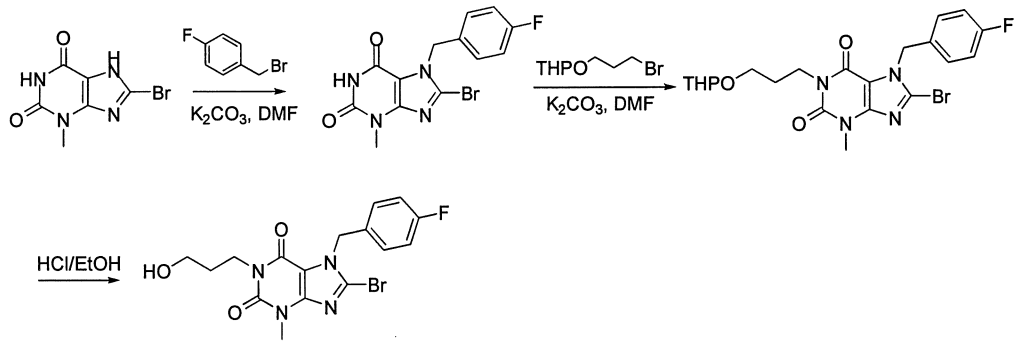
Bước 6. 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



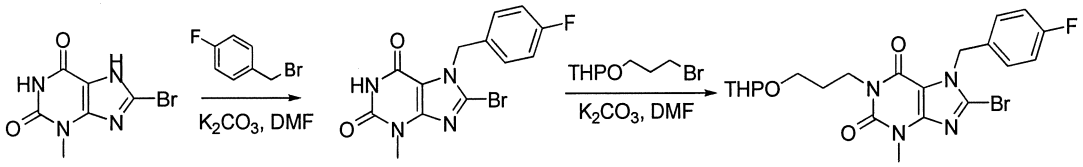

Dung dịch chứa 7-benzyl-1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)-8-clo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (340mg, 0,56mmol) trong rượu etylic (20ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (180mg, hiệu suất 87,5%) dưới dạng dầu không màu. LCMS thời gian lưu 1,990 phút; LCMS $MH^+$ 369.

Hợp chất trung gian 62

8-bromo-7-(4-flobenzyl)-3-metyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

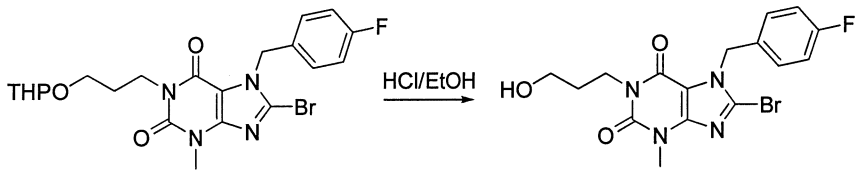


Bước 1 và 2. 8-bromo-7-(4-flobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 8, bước 2 và hợp chất trung gian 14 để thu được 8-bromo-7-(4-flobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (26g, hiệu suất 64,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,694 phút; LCMS $MH^+$-THP 411.

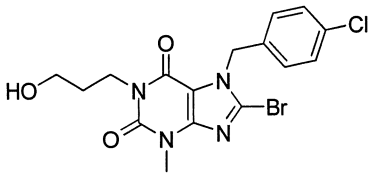
Bước 3. 8-bromo-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-flobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (26g, 52,5mmol) trong etanol (500ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (50ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô tới một nửa thể tích và sản phẩm được kết tủa. Chất rắn được thu hồi và rửa bằng nước và etanol; tiếp đó làm khô trong chân không để thu được 8-bromo-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (18,1g, hiệu suất 83,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,243 phút; LCMS $MH^+$ 411.

Hợp chất trung gian 63

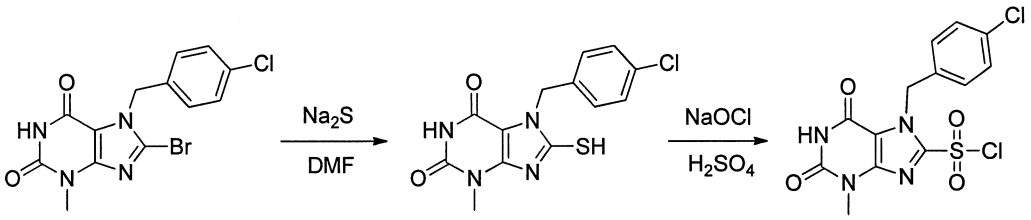
8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



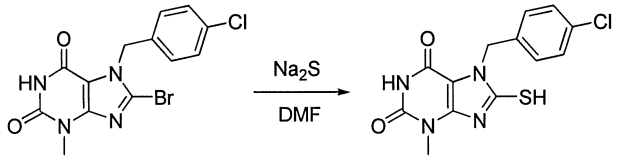
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 62 để thu được 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (21g, hiệu suất 93,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,375 phút; LCMS $MH^+$ 429.

Hợp chất trung gian 64

7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonyl clorua

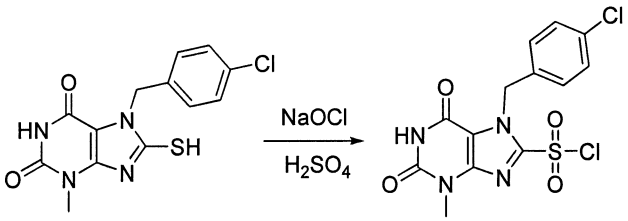


Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-mercapto-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 7 để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-mercapto-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (710mg, hiệu suất 81,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,973 phút; LCMS $MH^+$ 323.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonyl clorua

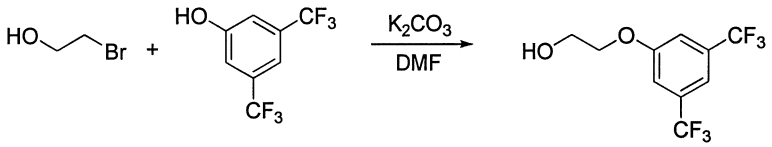


Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-mercapto-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (400mg, 1,24mmol) trong dung dịch axit sulfuric đặc (5ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch natri hypoclorit trong nước (5ml, 5% clo hoạt tính) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước đá-nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonyl clorua (230mg, hiệu suất 47,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế.

Các hợp chất trung gian 65-71 sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 5.

Hợp chất trung gian 65

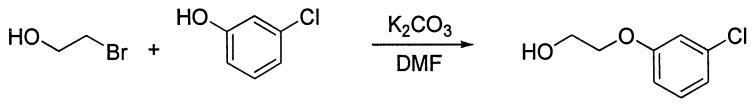
2-(3,5-bis(triflometyl)phenoxy)etanol




Dầu màu vàng nhạt, hiệu suất 87,6%. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2), phát hiện bằng bức xạ tử ngoại, Rf=0,4.

Hợp chất trung gian 66

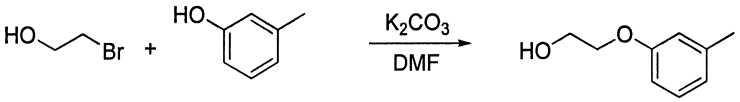
2-(3-clophenoxy)etanol




Dầu màu vàng nhạt, 350mg, hiệu suất 89,1%. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2), phát hiện bằng bức xạ tử ngoại, Rf=0,4.

Hợp chất trung gian 67

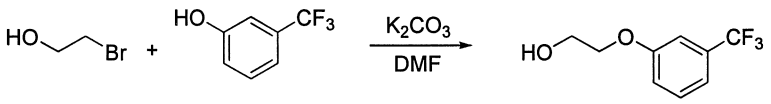
2-(m-tolyloxy)etanol




Dầu màu vàng nhạt, 357mg, hiệu suất 91%. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2), phát hiện bằng bức xạ tử ngoại, Rf=0,35.

Hợp chất trung gian 68

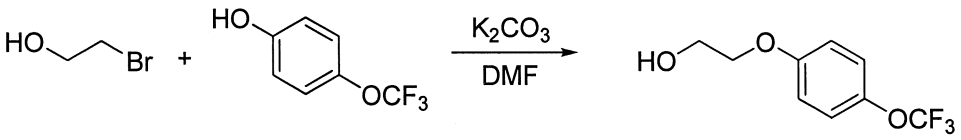
2-(3-(triflometyl)phenoxy)etanol




Dầu màu vàng nhạt, 332mg, hiệu suất 81,9%. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2), phát hiện bằng bức xạ tử ngoại, Rf=0,4.

Hợp chất trung gian 69

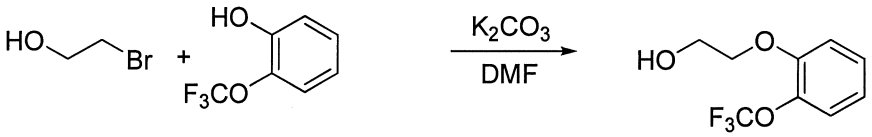
2-(4-(triflometoxy)phenoxy)etanol




Dầu màu vàng nhạt, 100mg, hiệu suất 78,9%. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2), phát hiện bằng bức xạ tử ngoại, Rf=0,4

Hợp chất trung gian 70

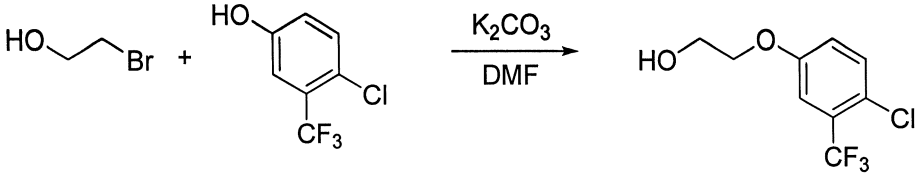
2-(2-(triflometoxy)phenoxy)etanol




Dầu màu vàng nhạt, 105mg, hiệu suất 85%. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2), phát hiện bằng bức xạ tử ngoại, Rf=0,4.

Hợp chất trung gian 71

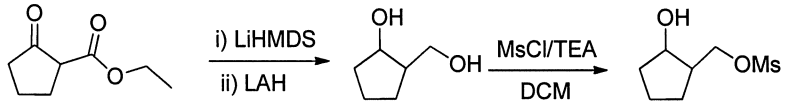
2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etanol



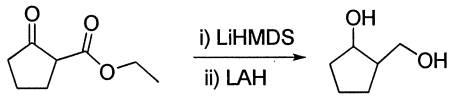

Dầu màu vàng nhạt, 100mg, hiệu suất 81%. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2), phát hiện bằng bức xạ tử ngoại, Rf=0,4.

Hợp chất trung gian 72

(2-hydroxyxyclopentyl)metyl metansulfonat




Bước 1. 2-(hydroxymetyl)xyclopentanol



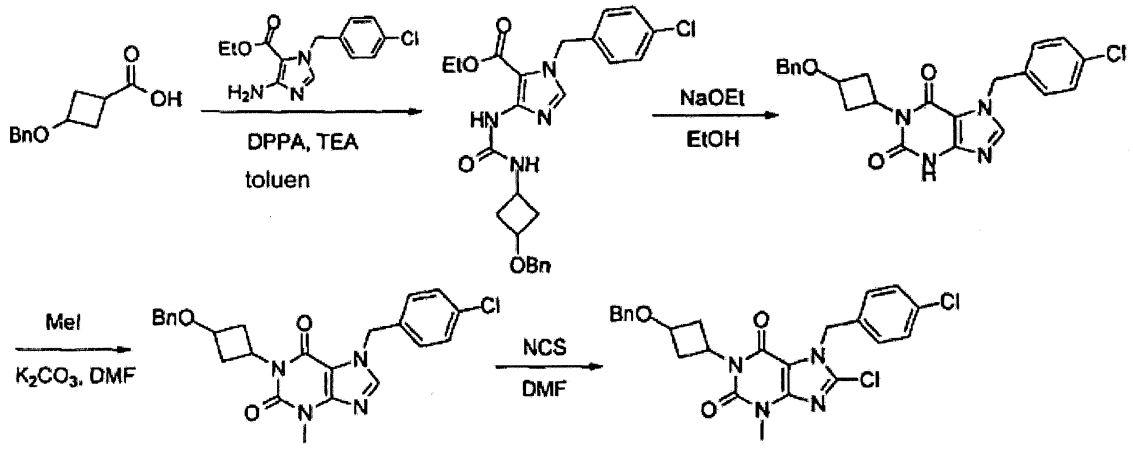

Dung dịch chứa etyl 2-oxoxyclopentancarboxylat (1g, 6,41mmol) trong THF khan (40ml) được bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (6,41ml, 6,41mmol, 1mmol/l trong THF) ở nhiệt độ 0°C dưới môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 40 phút. Tiếp đó, LAH (500mg, 13,2mmol) được bổ sung làm nhiều lần vào dung dịch nêu trên ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước đá-nước, lọc và bánh lọc rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/ metanol (30: 1 đến 10: 1) để thu được 2-(hydroxymetyl)xyclopentanol (40mg, 5,4%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 4,03-4,05(m, 1H), 3,76-3,80 (q, 1H), 3,54-3,59 (t, 1H), 1,57-2,01 (m, 7H).

Bước 2. (2-hydroxyxyclopentyl)metyl metansulfonat

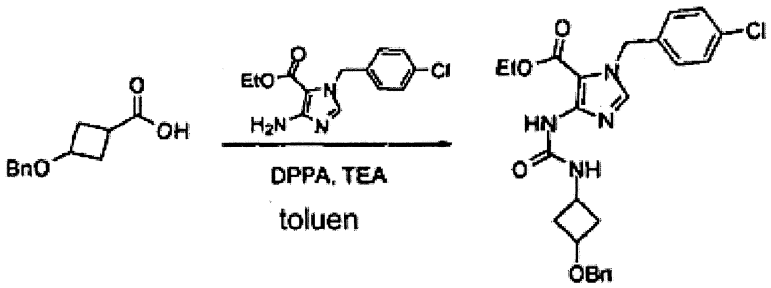
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 42 để thu được (2-hydroxyxyclopentyl)metyl metansulfonat (50mg, hiệu suất 73,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 73

1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

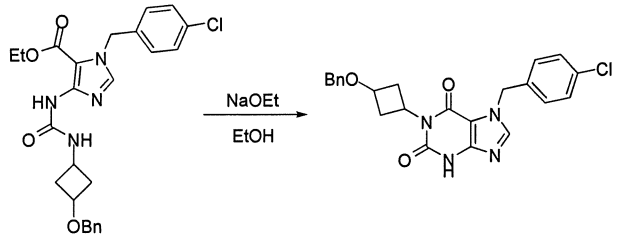



Bước 1. etyl 4-(3-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)ureido)-1-(4-clobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat



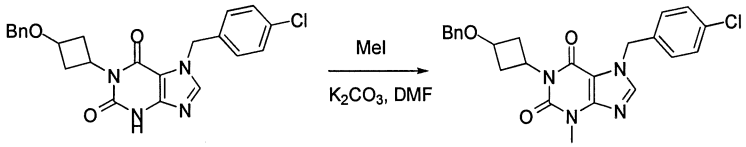

Dung dịch chứa axit 3-(benzyloxy)xyclobutancarboxylic (442mg, 2,14mmol) trong toluen (10ml) được bổ sung diphenylphosphoryl azit (589mg, 2,14mmol), sau đó bổ sung TEA (216mg, 2,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Etyl 4-amino-1-(4-clobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (300mg, 1,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/ metanol (50: 1) để thu được etyl 4-(3-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)ureido)-1-(4-clobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (310mg, hiệu suất 59,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,909 phút; LCMS $MH^+$ 483.

Bước 2. 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



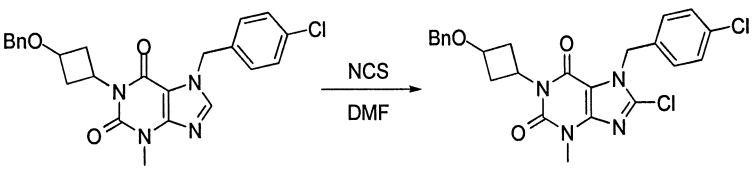

Dung dịch chứa etyl 4-(3-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)ureido)-1-(4-clobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (310mg, 0,64mmol) trong etanol (50ml) được bổ sung natri etoxit mới điều chế (87,4mg, 1,28mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để thu được 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (240mg, hiệu suất 85,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,764 phút; LCMS $MH^+$ 437.

Bước 3. 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (240mg, 0,62mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung iodometan (105,3mg, 0,74mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (128mg, 0,93mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (220mg, hiệu suất 78,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 1,914 phút; LCMS $MH^+$ 451.

Bước 4. 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (220mg, 0,49mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung NCS (71,7mg, 0,54mmol) theo nhiều lần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/ metanol (60:1) để thu được 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (170mg, hiệu suất 71,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 2,079 phút; LCMS $MH^+$ 485.

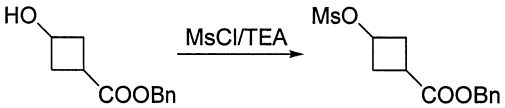
Hợp chất trung gian 74

3-hydroxyxyclopentyl metansulfonat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 42 bước 1 để thu được 3-hydroxyxyclopentyl metansulfonat (100mg, hiệu suất 89,1%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần xác định tính chất.

Hợp chất trung gian 75

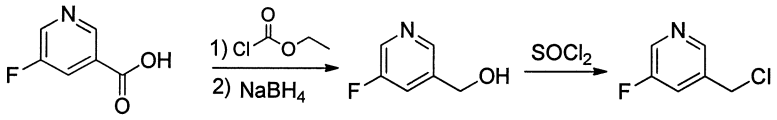
benzyl 3-(metylsulfonyloxy)xyclobutancarboxylat



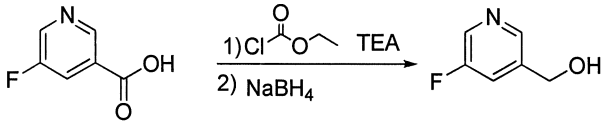

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ điều chế hợp chất trung gian 42 để thu được benzyl 3-(metylsulfonyloxy)xyclobutancarboxylat (0,71g, hiệu suất 79,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần xác định tính chất.

Hợp chất trung gian 76

3-(clometyl)-5-flopyridin

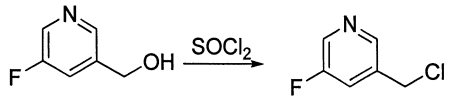


Bước 1. (5-flopyridin-3-yl)metanol



Dung dịch chứa axit 5-flonicotinic (1,0g, 7,09mmol) trong THF (10ml) được bổ sung TEA (0,9ml, 7,73mmol), sau đó bổ sung etyl cloformat (0,6ml, 7,73mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 giờ; tiếp đó hỗn hợp này được lọc. Phần cặn được rửa bằng một lượng nhỏ THF. Nước lọc được làm lạnh tới 0°C và natri bohydrua (0,67g, 17,73mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung nhỏ giọt nước (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để thu được (5-flopyridin-3-yl)metanol (197mg, hiệu suất 21,8%) dưới dạng dầu không màu. LCMS thời gian lưu 0,375 phút; LCMS $MH^+$ 128.

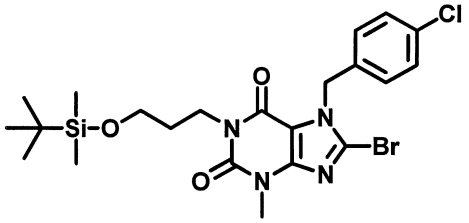
Bước 2. 3-(clometyl)-5-flopyridin



Dung dịch chứa (5-flopyridin-3-yl)metanol (0,19g, 1,50mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung thionyl clorua (0,19ml, 2,6mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được sấy trong chân không để thu được 3-(clometyl)-5-flopyridin (166mg), chất này được sử dụng mà không cần xác định tính chất.

Hợp chất trung gian 77

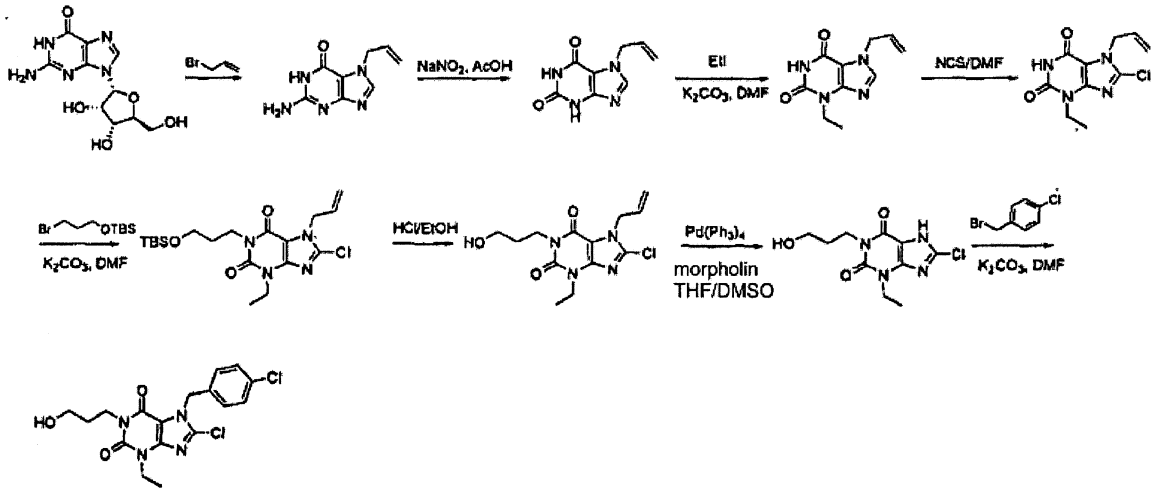
8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



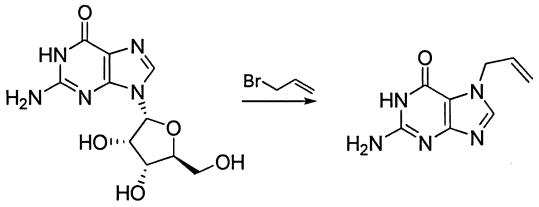
8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion(33,4g, 90,4mmol, hợp chất trung gian 8), kali cacbonat (25,0g, 180,8mmol) và TBAI (0,225g) được kết hợp trong DMF(460ml). Hỗn hợp này được bổ sung (3-bromopropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (25,17g, 99,4mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (1,2l) và chiết bằng etyl axetat (3 x 400ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 500ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng nhạt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng 2 cột silica gel x 120g, rửa giải bằng 10% etyl axetat / hexan để thu được 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (38,3g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS thời gian lưu = 5,083 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 543. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,29-7,34 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,08 (t, 2H, J= 8 Hz), 3,70 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,53 (s, 3H), 1,83-1,90 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Hợp chất trung gian 78

8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

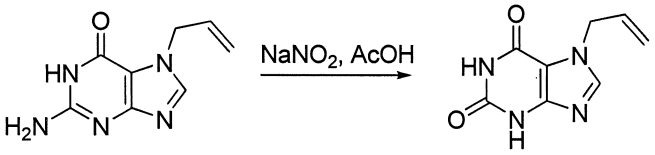



Bước 1. 7-alyl-2-amino-1H-purin-6(7H)-on



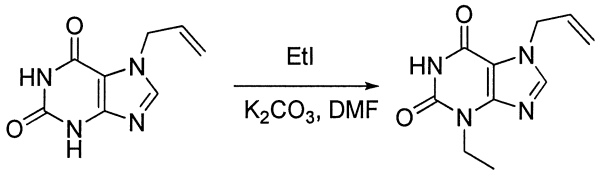
Dung dịch chứa 2-amino-9-((2R,3S,4R,5S)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-metyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1H-purin-6(9H)-on (50g, 176,7mmol) trong DMSO (150ml) được bổ sung alyl bromua (36ml, 420mmol), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C, dung dịch HCl đặc (100ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, rót vào nước (800ml), và trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 6N tới độ pH=7-8. Chất rắn tạo ra được thu hồi và bánh lọc được rửa bằng nước và etanol, tiếp đó sấy trong chân không để thu được 7-alyl-2-amino-1H-purin-6(7H)-on (20g, hiệu suất 59,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,330 phút; LCMS $MH^+$ 192.

Bước 2. 7-alyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



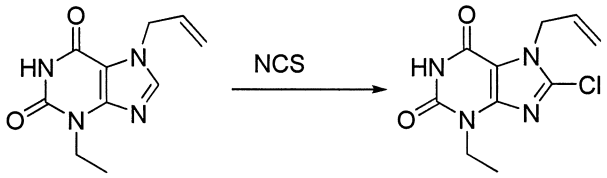
Dung dịch chứa 7-alyl-2-amino-1H-purin-6(7H)-on (20g, 104,7mmol) trong axit axetic (500ml) và nước (70ml) được bổ sung dung dịch chứa natri nitrit (30g, 434,8mmol) trong nước (70ml) nhỏ giọt ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và rót vào nước đá-nước. Chất rắn tạo ra được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước và etanol, làm khô trong chân không để thu được 7-alyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15g, hiệu suất 74,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,555 phút; LCMS $MH^+$ 193.

Bước 3. 7-alyl-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



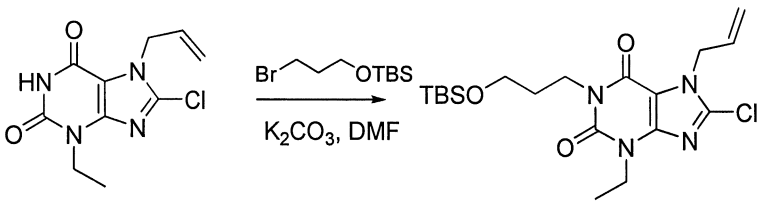
Dung dịch chứa 7-alyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15g, 78,13mmol) trong DMF (200ml) được bổ sung kali cacbonat (23,7g, 171,74mmol), sau đó bổ sung nhỏ giọt iodoetan (3,6ml, 44,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (6:1 đến 3:1) để thu được 7-alyl-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (7g, hiệu suất 40,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS thời gian lưu 0,402 phút; LCMS $MH^+$ 221.

Bước 4. 7-alyl-8-clo-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-alyl-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (7g, 31,82mmol) trong DMF (50ml) được bổ sung NCS (5g, 37,45mmol) theo nhiều lần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ dưới môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 7-alyl-8-clo-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (11,8g, độ tinh khiết khoảng 50%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS thời gian lưu 0,764 phút; LCMS $MH^+$ 255.

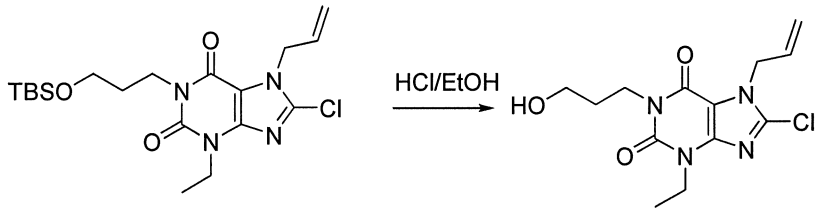
Bước 5. 7-alyl-1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)-8-clo-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-alyl-8-clo-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (6,8g, 26,77mmol) trong DMF (50ml) được bổ sung (3-bromopropoxy)(tert-butyl)-dimetylsilan (8g, 31,75mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (5g, 36,23mmol) và TBAI (5mg, 0,014mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp

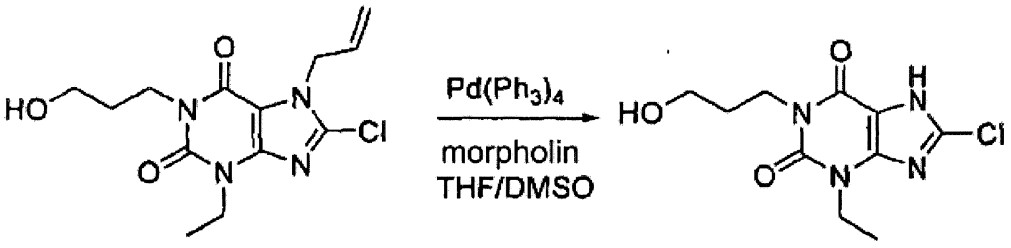
phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng petroleum/ etyl axetat (15:1 đến 1:1) để thu được 7-alyl-1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)-8-clo-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5,88g, hiệu suất 51,6%) dưới dạng dầu không màu. LCMS thời gian lưu 2,224 phút; LCMS $MH^+$ 427.

Bước 6. 7-alyl-8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-alyl-1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)-8-clo-3-etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (3,8g, 8,92mmol) trong etanol (20ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 7-alyl-8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (3,8g) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS thời gian lưu 0,999 phút; LCMS $MH^+$ 313.

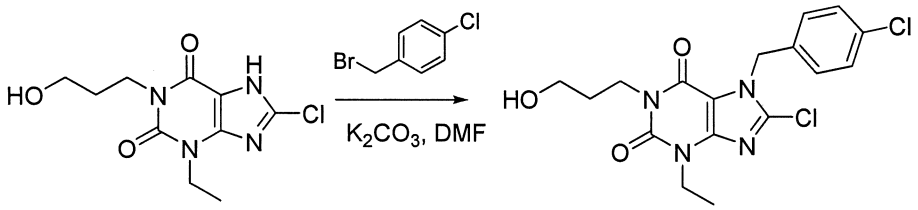
Bước 7. 8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-alyl-8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (3,8g, 12,18mmol) trong THF (40ml) và DMSO (10ml) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (800mg, 0,693mmol) và morpholin (5,4ml, 62,07mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và nạp lại nitơ 3 lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước (20ml) và etyl axetat (100ml). Chất rắn kết tủa được thu hồi, rửa bằng etyl axetat, và

sấy trong chân không để thu được 8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,2g, hiệu suất 66,4%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS thời gian lưu 0,404 phút; LCMS $MH^+$ 273.

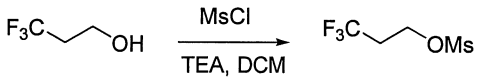
Bước 8. 8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-clo-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,2g, 8,09mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-4-clobenzen (2,47g, 12,11mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (2,23g, 16,18mmol) và TBAI (15mg, 0,042mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat (5:1 đến 1:2) để thu được 8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,3g, hiệu suất 71,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,485 phút; LCMS $MH^+$ 397.

Hợp chất trung gian 79

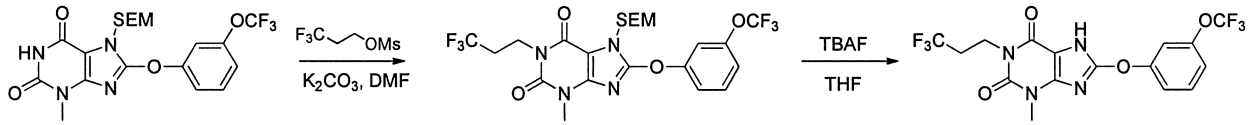
3,3,3-triflopropyl metansulfonat



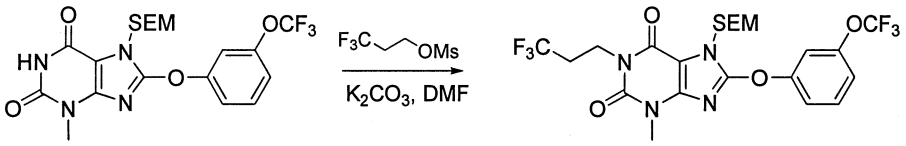

Dung dịch chứa 3,3,3-triflopropan-1-ol (500mg, 4,38mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung TEA (1,22ml, 8,77mmol), sau đó bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (0,51ml, 6,58mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (5:1) để thu được 3,3,3-triflopropyl metansulfonat (490mg, hiệu suất 58,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat=3:1), Rf=0,6.

Hợp chất trung gian 80

3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

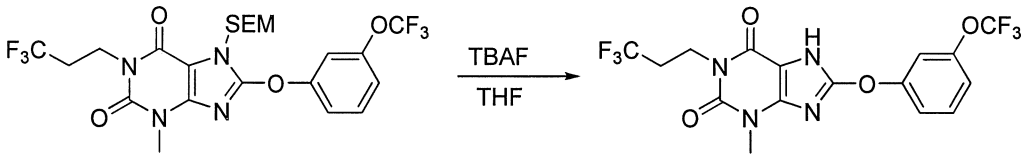


Bước 1. 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (500mg, 1,06mmol, hợp chất trung gian 12, bước 2) trong DMF (6ml) được bổ sung 3,3,3-triflopropyl metansulfonat (305mg, 1,59mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (439mg, 3,17mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và chiết bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (510mg, hiệu suất 84,6%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS thời gian lưu 2,275 phút; LCMS $MH^+$ 569.

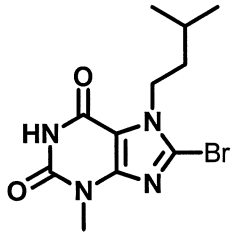
Bước 2. 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế as hợp chất trung gian 17, bước 2 để thu được 3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (228mg, hiệu suất 56,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu 1,626 phút; LCMS $MH^+$ 439.

Hợp chất trung gian 81

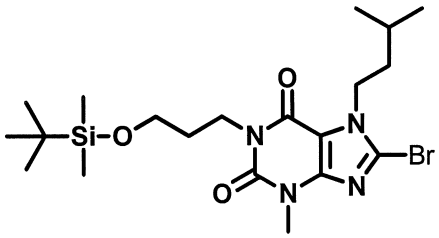
8-bromo-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



8-bromo-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,0g, 8,16mmol), diisopropyl-etylamin (2,13ml, 12,24mmol) và 1-bromo-3-metylbutan (0,98ml, 8,16mmol) được kết hợp trong DMF (20ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch LiCl 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 8-bromo-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,2g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS thời gian lưu = 2,654 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 315.

Hợp chất trung gian 82

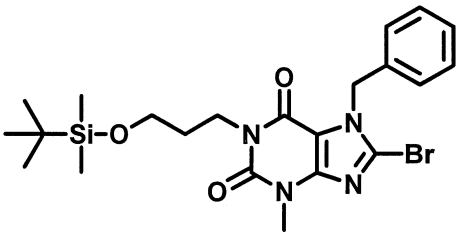
8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



8-bromo-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,0g, 6,35mmol), (3-bromopropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (1,77g, 6,98mmol, hợp chất trung gian 81), kali cacbonat (1,76g, 12,70mmol) và TBAI (0,020 g) được kết hợp trong DMF (45ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch LiCl 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 40g silicagel, rửa giải bằng 10% etyl axetat / hexan để thu được 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,73g, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu trong: LCMS thời gian lưu = 5,271 phút và độ tinh khiết 92%, LCMS $MH^+$ = 489.

Hợp chất trung gian 83

7-benzyl-8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

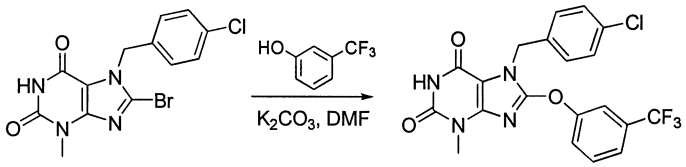


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 81 và 82. Sản phẩm là dầu màu vàng nhạt, 15,5g, hiệu suất 100%: LCMS thời gian lưu = 4,872 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ = 509.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Ví dụ 1

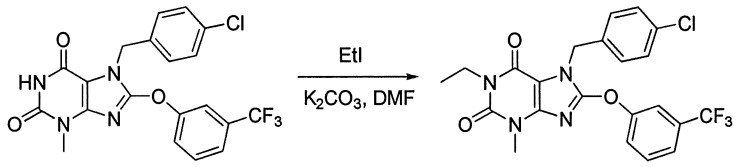
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (240mg, 0,649mmol, hợp chất trung gian 8) trong dimetyl formamit (5ml) được bổ sung 3-(triflometyl)phenol (105mg, 0,649mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (107mg, 0,779mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (15ml) và chiết bằng nước muối và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm rắn thô, sản phẩm này được thu hồi và rửa bằng etanol để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (237mg, hiệu suất 81,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,71 (m, 3H), 7,43 (s, 4H), 5,42 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,306 phút; LCMS $MH^+$ 451.

Ví dụ 2

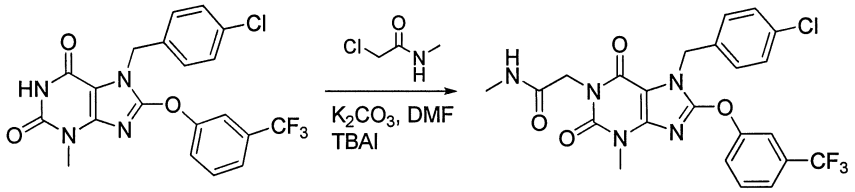
7-(4-clobenzyl)-1-etyl-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,11mmol, ví dụ 1) trong DMF (1ml) được bổ sung iodoetan (18,7mg, 0,12mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (23mg, 0,16mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và chiết bằng nước muối và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm rắn thô, sản phẩm này được thu hồi và rửa bằng etanol để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-etyl-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, hiệu suất 26,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,77 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,43 (s, 4H), 5,46 (s, 2H), 3,91-3,93 (q, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,11-1,14 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,109 phút; LCMS $MH^+$ 479.

Ví dụ 3

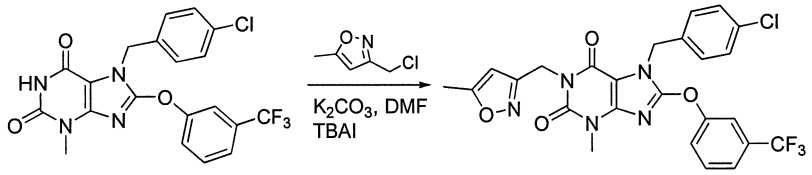
2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N-metylaxetamit




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 2, ngoại trừ một lượng chất xúc tác TBAI được thêm vào để thu được 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N-metylaxetamit (36mg, hiệu suất 62,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,97-7,98 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,44 (s, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,91-3,93 (q, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,58-2,59 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,547 phút; LCMS $MH^+$ 522.

Ví dụ 4

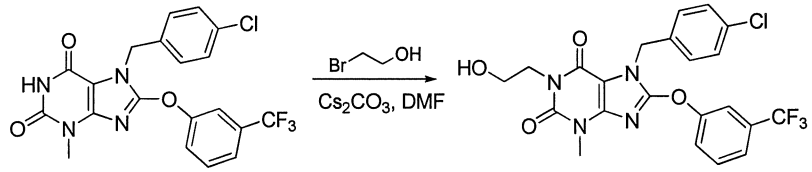
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 2, ngoại trừ một lượng chất xúc tác TBAI được thêm vào để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometyl)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (29mg, hiệu suất 39,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,79 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,44 (s, 4H),6,12 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,35 (S, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,920 phút; LCMS $MH^+$ 546.

Ví dụ 5

7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

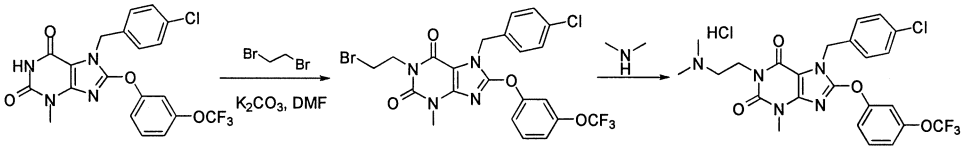



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, 0,133mmol, ví dụ 1) trong DMF (1ml) được bổ sung 2-bromoetanol (16,5mg, 0,133mmol) và xesi cacbonat (86,6mg, 0,266mmol). Hỗn hợp tạo ra được chiếu xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút trong ống kín. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (5ml) và chiết bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (19mg, hiệu suất 28,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,76 (s, 1H),

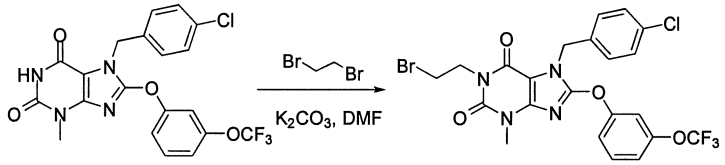
7,69-7,71 (m, 3H), 7,43 (s, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,77-4,78 (d, 1H), 3,95-3,98 (t, 2H), 3,51-3,54 (t, 2H), 3,28 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,608 phút; LCMS $MH^+$ 495.

Ví dụ 6

7-(4-clobenzyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua

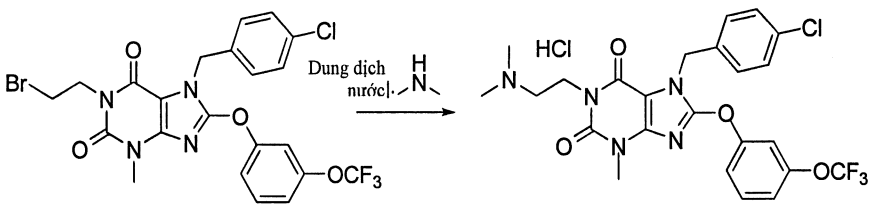



Bước 1. 1-(2-bromoetyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,215mmol, hợp chất trung gian 9) trong DMF (3ml) được bổ sung 1,2-dibromoetan (100mg, 0,532mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (60mg, 0,429mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ etanol để thu được 1-(2-bromoetyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, hiệu suất 97,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 2,103 phút; LCMS $MH^+$ 573.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua

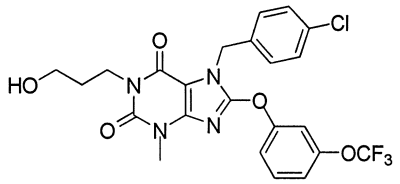


1-(2-bromoetyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, 0,0,210mmol) được hòa tan trong dung dịch nước dimetylamin (3ml), tiếp đó hỗn hợp này được gia nhiệt tới 100°C trong ống kín, kết hợp khuấy trộn, qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế và làm đông khô để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua (29mg, hiệu suất 25,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 7,64-7,60 (t, 1H), 7,47-7,41 (m, 6H), 7,36-7,34 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87-2,86 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,174 phút; LCMS $MH^+$ 538.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các ví dụ từ 7a đến 7k dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 6, bước 1 .

Ví dụ 7a

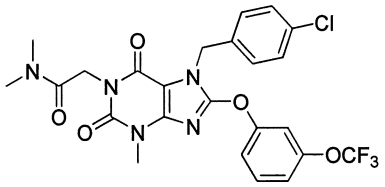
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 6, bước 1 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (10mg, hiệu suất 17,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,57-7,53 (t, 1H), 7,46-7,44 (d, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,26-7,24 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,13-4,09 (t, 1H), 3,64-3,60 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,89-1,86 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,059 phút; LCMS $MH^+$ 525.

Ví dụ 7b

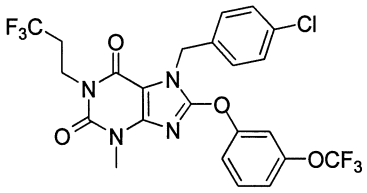
2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 2-clo-N,N-dimetylaxetamit và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit (20mg, hiệu suất 17,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (400Hz, DMSO-$d_6$) δ= 7,64-7,59 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 5H), 7,35-7,33 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,079 phút; LCMS $MH^+$ 552.

Ví dụ 7c

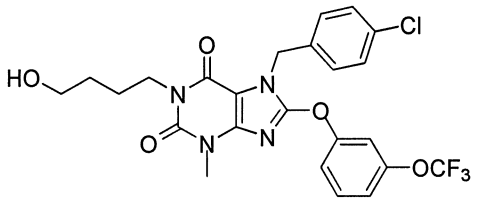
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 1,1,1-triflo-3-iodopropan để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, hiệu suất 35,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,59 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 5H), 7,35-7,33 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,15-4,12 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,575 phút; LCMS $MH^+$ 563.

Ví dụ 7d

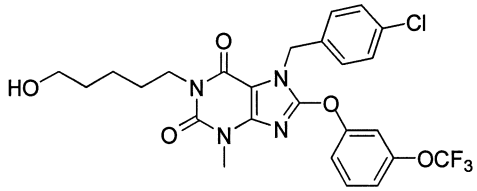
7-(4-clobenzyl)-1-(4-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 58, bước 1, ngoại trừ phản ứng được tạo điều kiện thuận lợi bằng cách chiếu xạ vi sóng ở 120°C trong 45 phút để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(4-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (10mg, hiệu suất 8,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,58 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 5H), 7,38-7,32 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,89-3,86 (t, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,053 phút; LCMS $MH^+$ 539.

Ví dụ 7e

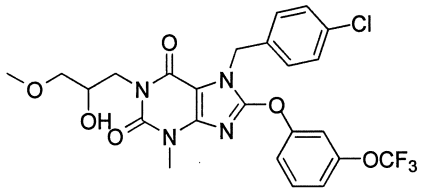
7-(4-clobenzyl)-1-(5-hydroxypentyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 5-bromopentan-1-ol để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(5-hydroxypentyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, hiệu suất 20,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,58 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 5H), 7,34-7,32 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,40-3,78 (t, 1H), 3,88-3,84 (t, 2H), 3,40-3,36 (m, H), 3,29 (s, 3H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,057 phút; LCMS $MH^+$ 553.

Ví dụ 7f

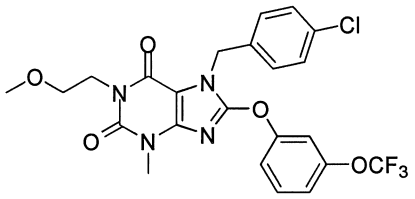
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 1-clo-3-metoxypropan-2-ol và kết hợp gia nhiệt đến 130°C dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, hiệu suất 58,8%): $^1$H-NMR (400Hz, $CD_3OD$) δ 7,57-7,53 (t, 1H), 7,47-7,44 (d, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,26-7,24 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,12-4,11 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 5H), 3,36-3,30 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,044 phút; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 7g

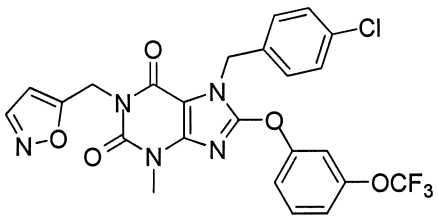
7-(4-clobenzyl)-1-(2-metoxyetyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 1-bromo-2-metoxyetan và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (40mg, hiệu suất 50,9%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,59 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 5H), 7,34-7,32 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,08-4,05 (t, 2H), 3,88-3,84 (t, 2H), 3,52-3,49 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,322 phút; LCMS $MH^+$ 525.

Ví dụ 7h

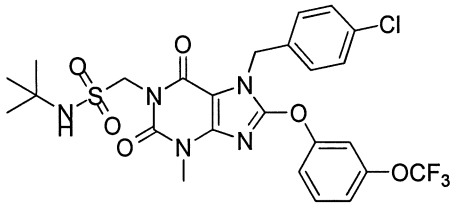
7-(4-clobenzyl)-1-(isoxazol-5-ylmetyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 5-(clometyl)isoxazol và phản ứng này được xúc tác bằng TBAI. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(isoxazol-5-ylmetyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion ( 21mg, hiệu suất 8,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,50-8,49 (d, 1H), 7,64-7,59 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 5H), 7,36-7,33 (d, 1H), 6,39-6,38 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,269 phút; LCMS $MH^+$ 548.

Ví dụ 7i

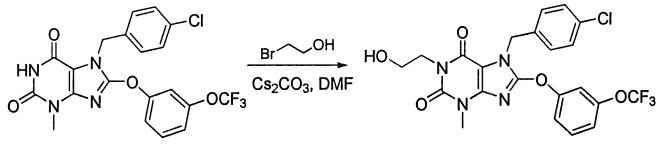
N-tert-butyl-1-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)metansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng N-tert-butyl-1-clometansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (180mg, hiệu suất 68,3%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,59 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 6H), 7,35-7,33 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). LCMS: thời gian lưu 3,426 phút; LCMS $MH^+$ 616.

Ví dụ 7j

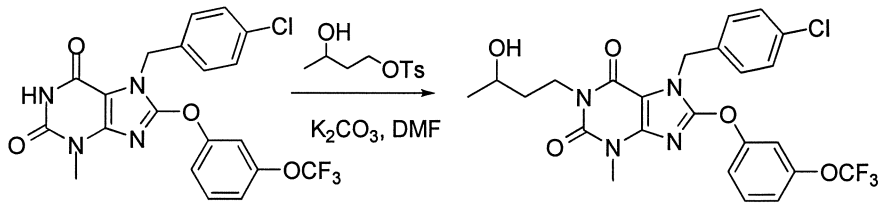
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 2-bromoetanol, dưới dạng chất rắn màu trắng (11mg, hiệu suất 16,7%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,58-7,62 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41-7,43 (m, 5H), 7,31-7,32 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,76-4,79 (t, 1H), 3,95-3,98 (t, 2H), 3,50-3,54 (t, 2H), 3,28 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,690 phút; LCMS $MH^+$ 511.

Ví dụ 7k

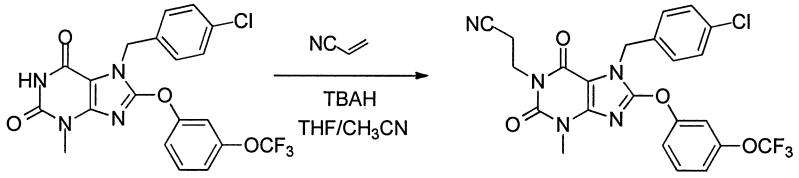
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng 3-hydroxybutyl-4-metylbenzensulfonat (hợp chất trung gian 33), dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, hiệu suất 61,9%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59-7,55 (t,1H), 7,46-7,39 (d,6H), 7,30-7,28 (d,1H), 5,41 (s,2H), 4,49-4,48 (d,1H), 4,02-3,97 (m,1H), 3,84-3,79 (m,1H), 3,64-3,61 (m,1H), 3,26 (s,3H), 1,59-1,52 (m,2H), 1,06-1,05 (d,3H). LCMS: thời gian lưu 3,159 phút; LCMS $MH^+$ 539.

Ví dụ 8

3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propannitril

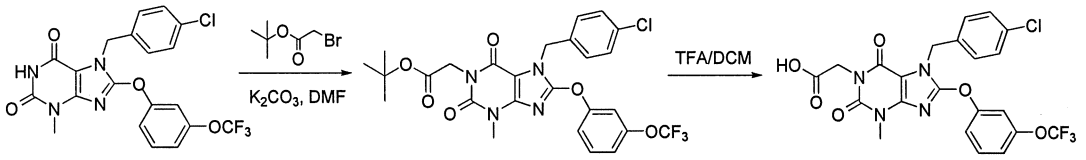



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,215mmol, hợp chất trung gian 9) trong dung dịch hỗn hợp chứa THF (3ml) và axetonitril (5ml) được bổ sung TBAH (0,05ml, 0,193mmol) và acrylonitril (40mg, 0,642mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Chất thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng dầu mỏ/etyl axetat (3:1 đến 1:1) để thu được 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propannitril (75mg, 68,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,59 (t, 1H), 7,50 (s, 1H),

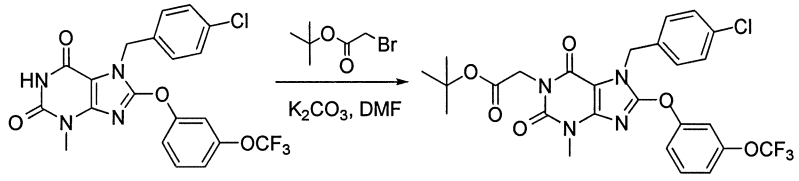
7,45-7,40 (m, 5H), 7,35-7,33 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,16-4,13 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,89-2,86 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,248 phút; LCMS $MH^+$ 520,

Ví dụ 9

Axit 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetic

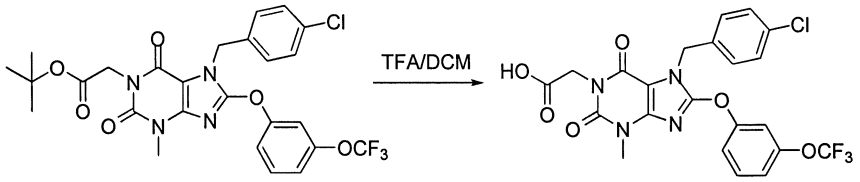



Bước 1. tert-butyl 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetat




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 6, bước 1 để thu được 200mg (hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS M-$^t$Bu+H 525.

Bước 2. Axit 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetic

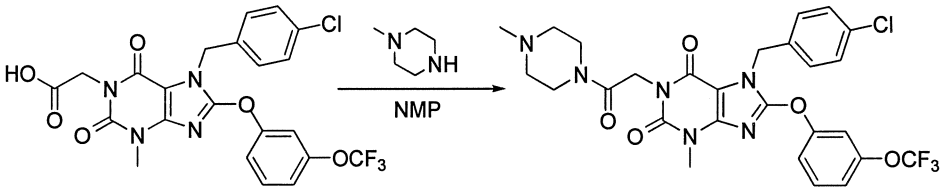



Dung dịch chứa tert-butyl 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetat (200mg, 0,342mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (2ml, 26,9mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô, pha loãng bằng DCM và nước. Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được axit 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetic (180mg, hiệu suất 99,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR

(DMSO-$d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 7,64-7,59 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 5H), 7,36-7,34 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,994 phút; LCMS $MH^+$ 525.

Ví dụ 10

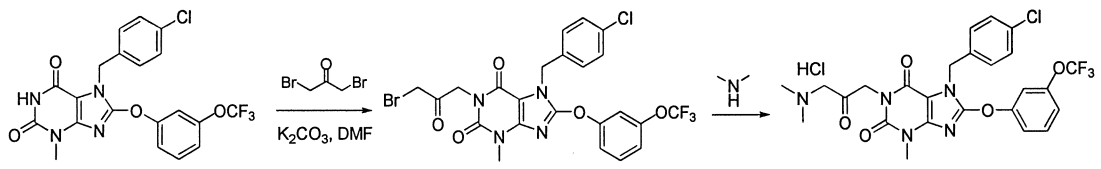
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa axit 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetic (80mg, 0,152mmol, ví dụ 9) trong NMP (2ml) được bổ sung TEA (0,1mL, 0,614mmol), 1-metylpiperazin (0,07ml, 0,614mmol) và O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (87mg, 0,231mmol); tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Chất thô này được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ metanol để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (25mg, hiệu suất 27,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,62-7,59 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,36-7,34 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,298 phút; LCMS $MH^+$ 607.

Ví dụ 11

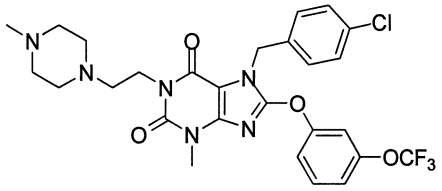
7-(4-clobenzyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-oxopropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 6 để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-oxopropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua (20mg, hiệu suất 25,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 10,05 (s, 1H), 7,65-7,61 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 5H), 7,37-7,35 (d, 1H), 5,43 (s, 2H),4,85 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,80 (s, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,352 phút; LCMS $MH^+$ 566.

Ví dụ 12

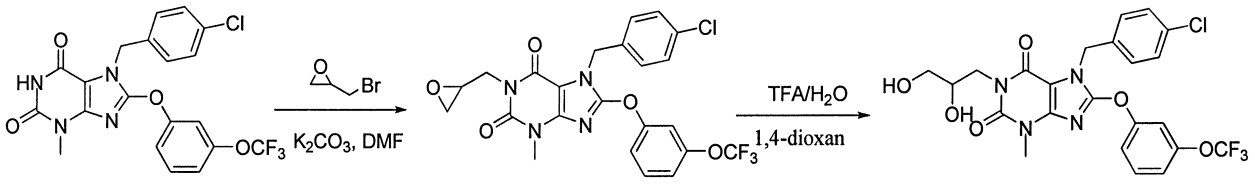
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



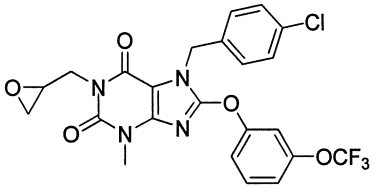
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 6 bằng 1-metylpiperazin để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (40mg, hiệu suất 38,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,59-7,55 (t, 1H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,27-7,25 (d, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,19-4,16 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,32 (m, 4H), 3,03-3,93 (bs, 4H), 2,82-2,73 (t, 2H), 2,69 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,310 phút; LCMS $MH^+$ 593.

Ví dụ 13

7-(4-clobenzyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

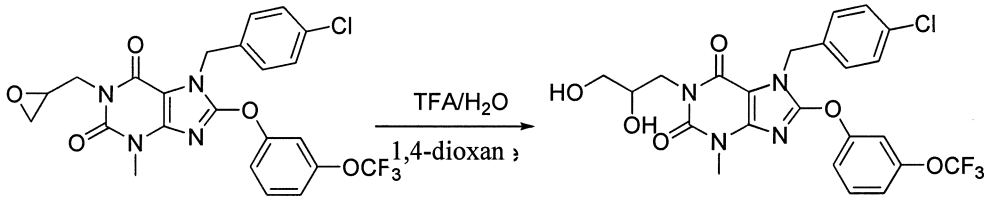



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(oxiran-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 6, bước 1 để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(oxiran-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (220mg, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$ 523.

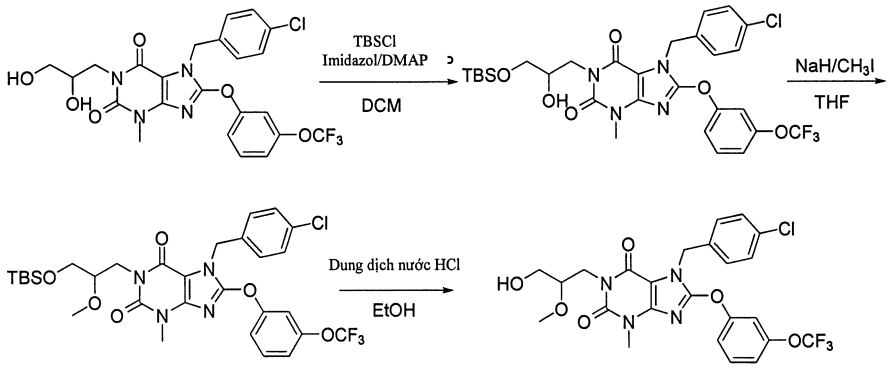
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



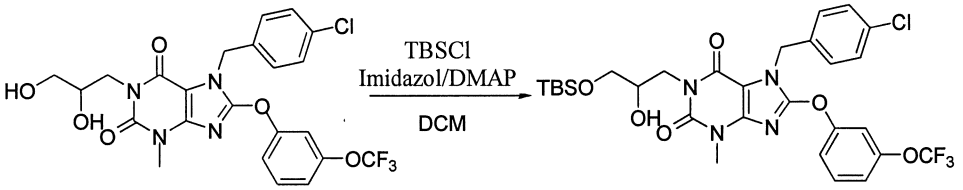

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(oxiran-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (140mg, 0,268mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được bổ sung TFA (0,11ml, 1,48mmol) và nước (2ml); tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô; tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/metanol (50:1 đến 20:1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, hiệu suất 48,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,58 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 5H), 7,34-7,31 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,68-4,67 (d, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,29 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,811 phút; LCMS $MH^+$ 541.

Ví dụ 14

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-2-metoxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

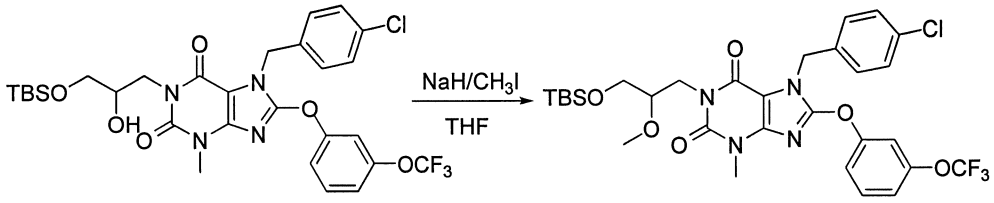



Bước 1. 1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-hydroxypropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,185mmol, sản phẩm của ví dụ 13) trong DCM (10ml) được bổ sung imidazol (11mg, 0,16mmol) và DMAP (10mg, 0,08mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó tert-butylclodimetylsilan (40mg, 0,27mmol) được bổ sung làm một phần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-hydroxypropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion thô (180mg, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $MH^+$ 655.

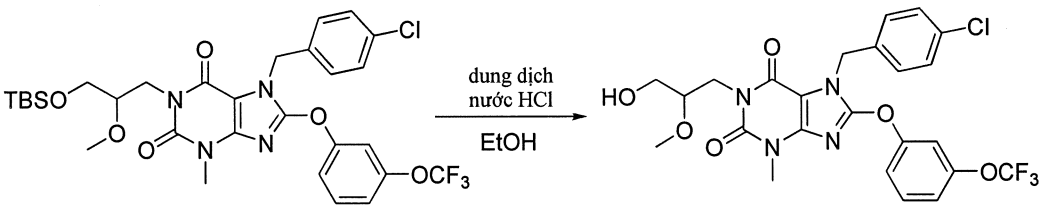
Bước 2. 1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metoxypropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Huyền phù đặc chứa natri hydrua (240mg, 9,6mmol) trong THF khan (10ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-hydroxypropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-

2,6(3H,7H)-dion (124mg, 0,19mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Sau đó, iodometan (1,2ml, 19,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp tạo ra được để ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước đá-nước (5ml). Hỗn hợp này được cô, làm loãng bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (150mg, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $MH^+$ 669.

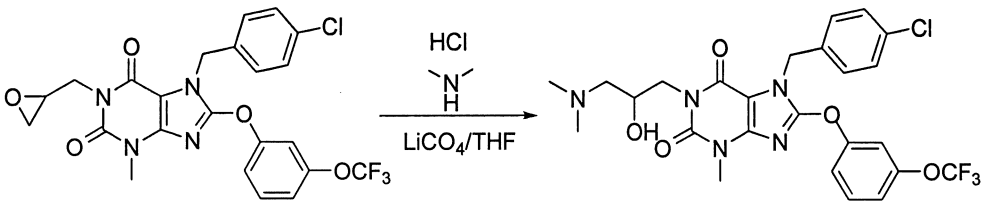
Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-2-metoxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metoxypropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, 0,22mmol) trong rượu etylic (5ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (0,1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-2-metoxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (18mg, hiệu suất 16,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,59 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 5H), 7,34-7,32 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,65-4,62 (t, 1H), 4,12-4,08 (q, 1H), 3,84-3,79 (q, 1H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,29-3,28 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 3,089 phút; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 15

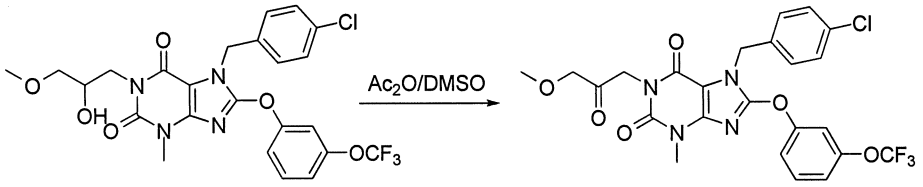
7-(4-clobenzyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(oxiran-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,192mmol, ví dụ 13, bước 1) trong THF (10ml) được bổ sung dimetylamin hydroclorua (160mg, 1,98mmol) và lithi perclorat (20mg, 0,189mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong ống kín trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, hiệu suất 46,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,48 (s, 1H), 7,59-7,54 (t, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,38-7,34 (m, 4H), 7,27-7,25 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,22-3,21 (d, 2H), 2,90 (s, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,227 phút; LCMS $MH^+$ 568.

Ví dụ 16

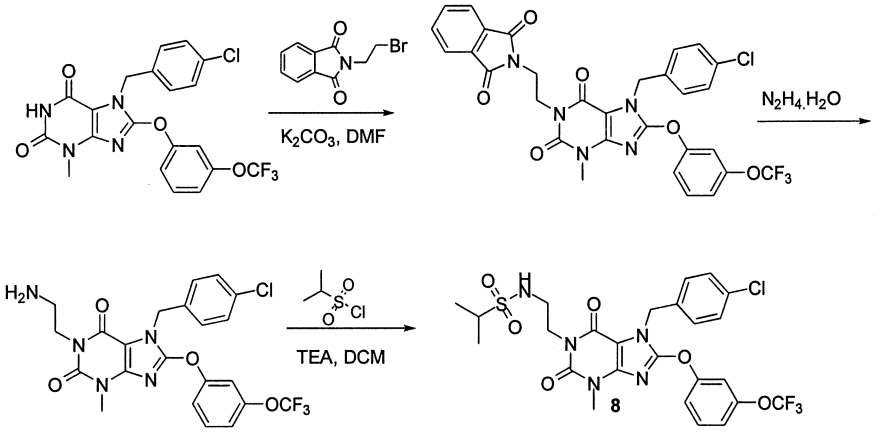
7-(4-clobenzyl)-1-(3-metoxy-2-oxopropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (40mg, 0,072mmol, ví dụ 7f) trong metyl sulfoxit (4ml) được bổ sung nhỏ giọt anhydrit axetic (37mg, 0,363mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Chất thô này được tinh chế tiếp bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-metoxy-2-oxopropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (12mg, 30,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,56-7,52 (t, 1H), 7,42-7,39 (d, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,24-7,22 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,210 phút; LCMS $MH^+$ 553.

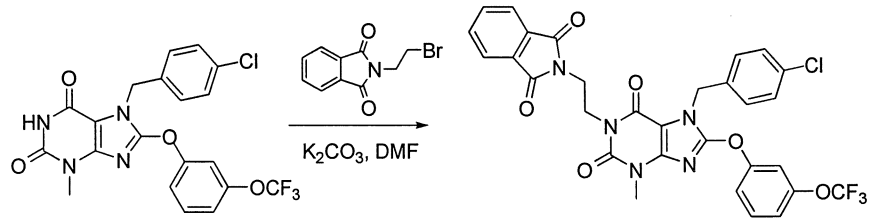
Ví dụ 17

N-(2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)etyl)propan-2-sulfonamit



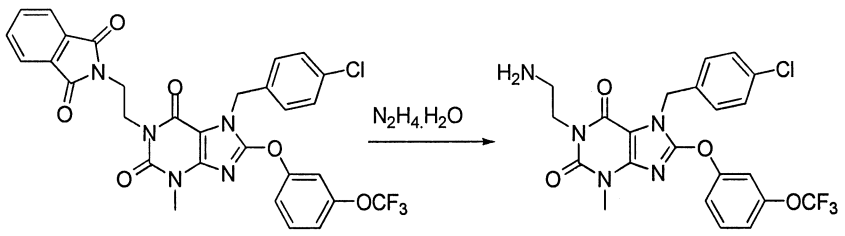

Bước 1

7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



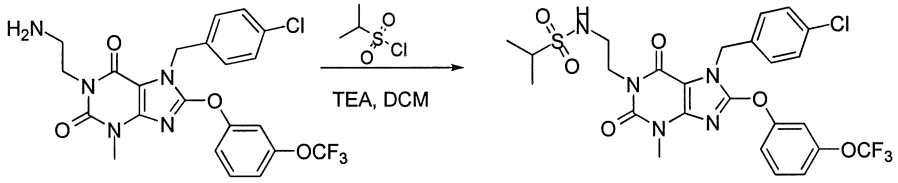

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 6, bước 1 bằng 2-(2-bromoetyl)isoindolin-1,3-dion để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, hiệu suất 72,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 2,045 phút; LCMS $MH^+$ 640,

Bước 2. 1-(2-aminoetyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,157mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung nhỏ giọt hydrazin hydrat (2ml), tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được 1-(2-aminoetyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $MH^+$ 510,

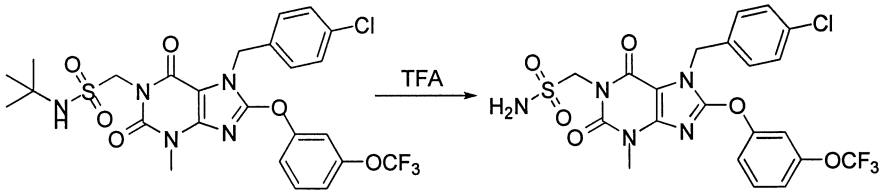
Bước 3. N-(2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)etyl)propan-2-sulfonamit




Dung dịch chứa 1-(2-aminoetyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,197mmol) và TEA (40mg, 0,393mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung nhỏ giọt propan-2-sulfonyl clorua (42mg, 0,295mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Chất thô này được kết tinh lại bằng etanol để thu được N-(2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)etyl)propan-2-sulfonamit (20mg, hiệu suất 16,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,59 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 5H), 7,35-7,33 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,01-3,97 (t, 1H), 3,29 (s, 6H). LCMS: thời gian lưu 3,195 phút; LCMS $MH^+$ 616.

Ví dụ 18

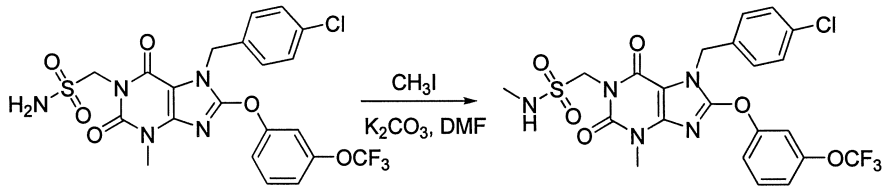
(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)metansulfonamit



Dung dịch chứa N-tert-butyl-1-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)metansulfonamit (120mg, 0,195mmol, ví dụ 7i) trong TFA (2ml, 26,9mmol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/metanol (40:1) để thu được (7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)metansulfonamit (79mg, hiệu suất 72,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,65-7,61 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 6H), 7,36-7,35 (d, 1H), 7,05 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,004 phút; LCMS $MH^+$ 560,

Ví dụ 19

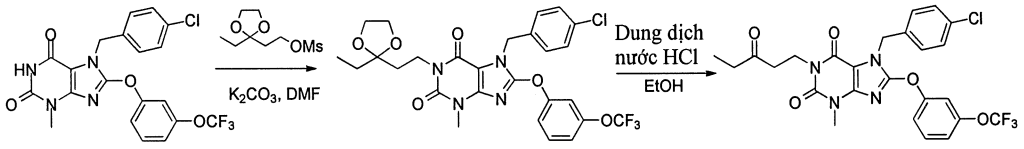
1-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N-metylmetansulfonamit



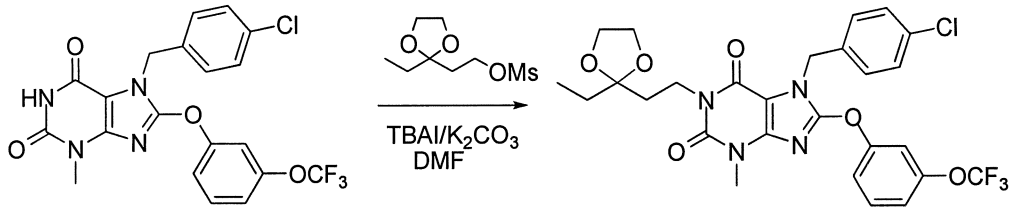

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)metansulfonamit (0,1g, 0,18mmol, ví dụ 18) trong DMF (3ml) được bổ sung iodometan (16mg, 0,18mmol) và kali cacbonat (36mg, 0,26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N-metylmetansulfonamit (23mg, hiệu suất 22,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,60 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,097 phút; LCMS $MH^+$ 574

Ví dụ 20

8-(3,5-bis(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

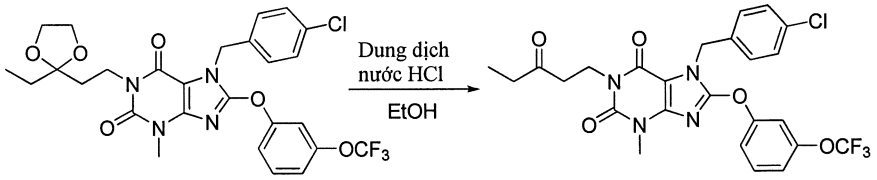



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 6, bước 1 bằng hợp chất trung gian 32 để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-etyl-1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (360mg, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $MH^+$ 595.

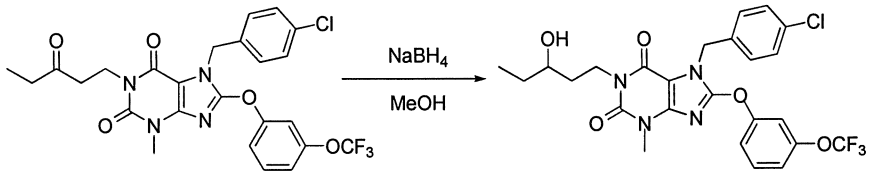
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-oxopentyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 14, bước 3 để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-oxopentyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, hiệu suất 64,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59-7,55 (t, 1H), 7,46-7,39 (d, 6H), 7,31-7,29 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,69-2,65 (t, 2H), 2,48-2,42 (t, 2H), 0,91-0,87 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,384 phút; LCMS $MH^+$ 551.

Ví dụ 21

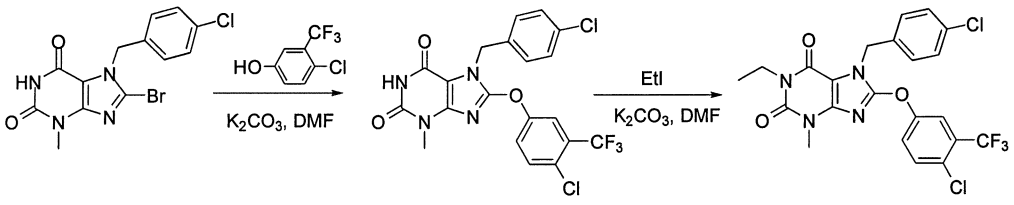
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypentyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



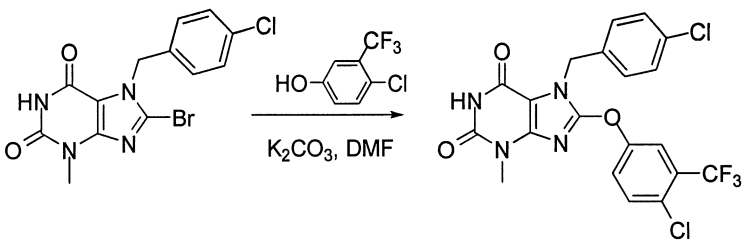

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-oxopentyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, 0,273mmol, ví dụ 20) trong metanol (20ml) được bổ sung natri bohydrua (40mg, 1,05mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypentyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, hiệu suất 33,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,58 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 5H), 7,34-7,31 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,48-4,46 (d, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,87-0,84 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,372 phút; LCMS $MH^+$ 553.

Ví dụ 22

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



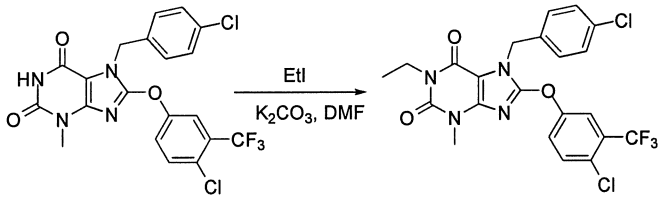

Bước 1. 8-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 8 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 12, bước 2 để thu được 8-(4-clo-3-

(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (77mg, hiệu suất 39,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 1,809 phút; LCMS $MH^+$ 485

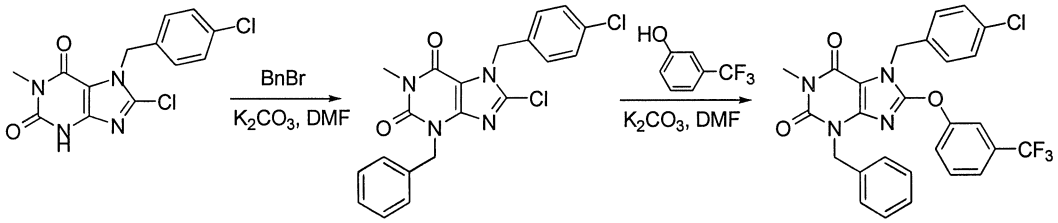
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



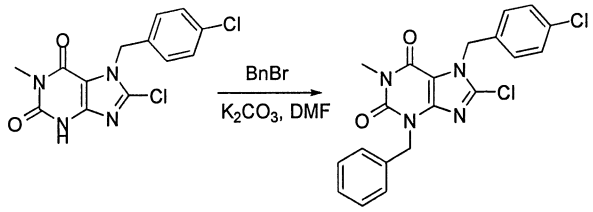

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 6, bước 1 để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, hiệu suất 24,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,94-7,93 (d, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,46 (s, 4H), 5,44 (s, 2H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,14-1,10 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,400 phút; LCMS $MH^+$ 513

Ví dụ 23

3-benzyl-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



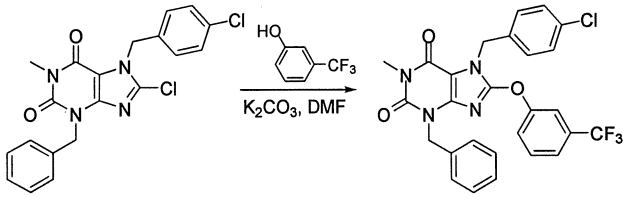

Bước 1. 3-benzyl-8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,154mmol, hợp chất trung gian 10) trong DMF (3ml) được bổ sung (bromometyl)benzen (50mg, 0,29mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (40mg,

0,29mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng dầu mỏ/etyl axetat (5:1 đến 3:1) để thu được 3-benzyl-8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, hiệu suất 93,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 1,893 phút; LCMS $MH^+$ 415.

Bước 2. 3-benzyl-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

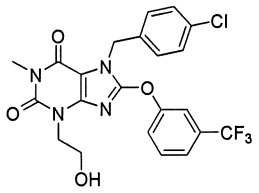



Dung dịch chứa 3-benzyl-8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, 0,145mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung 3-(triflometyl)phenol (35mg, 0,215mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (40mg, 0,29mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 3-benzyl-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (31mg, hiệu suất 41,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 7,58-7,57 (m, 2H),7,45-7,41 (m, 5H), 7,33-7,27 (m, 5H), 5,42 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,41 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,649 phút; LCMS (M+H) 541.

Hợp chất nêu ở đề mục của các ví dụ từ 24a đến 24m dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 23.

Ví dụ 24a

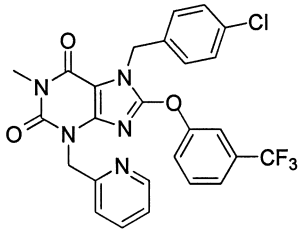
7-(4-clobenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (7mg, hiệu suất 10,1%): $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,57-7,51 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 2H),4,21-4,18 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,42 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,045 phút; LCMS $MH^+$ 495.

Ví dụ 24b

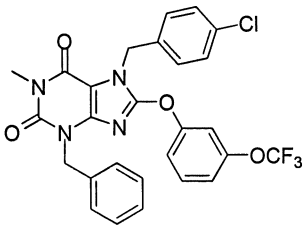
7-(4-clobenzyl)-1-metyl-3-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 50,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,43-8,41 (d, 1H), 7,71-7,63 (m, 5H), 7,49-7,44 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,26 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,279 phút; LCMS $MH^+$ 542.

Ví dụ 24c

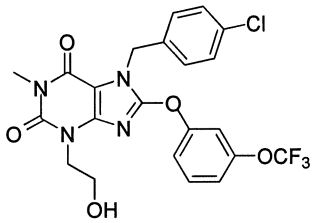
3-benzyl-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (15mg, hiệu suất 10,8%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61-7,56 (m, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,41-7,39 (m, 5H), 7,31-7,24 (m, 6H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3. 22 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,705min; LCMS $MH^+$ 557.

Ví dụ 24d

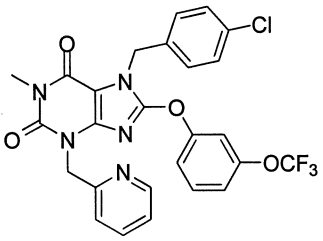
7-(4-clobenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (58mg, hiệu suất 18,9%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$)δ 7,63-7,59 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 6H), 7,34-7,31 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,81-4,78 (t, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,60-3,37 (m, 2H), 3,24 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,002 phút; LCMS $MH^+$ 511.

Ví dụ 24e

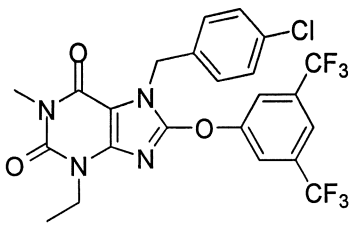
7-(4-clobenzyl)-1-metyl-3-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (38mg, hiệu suất 62,0%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,43-8,42 (d, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,56-7,52 (t, 1H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,26 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,266 phút; LCMS $MH^+$ 558.

Ví dụ 24f

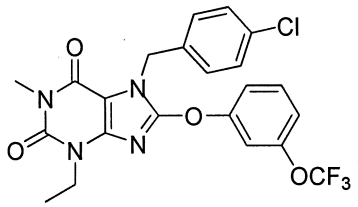
8-(3,5-bis(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 26,2%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,23 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,48-7,39 (dd, 4H), 5,42 (s, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,14-1,11 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,591 phút; LCMS $MH^+$ 547.

Ví dụ 24g

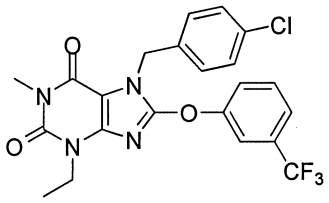
7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (20mg, hiệu suất 20,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61-7,59 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 5H), 7,33-7,32 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,17-1,13 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,561 phút; LCMS $MH^+$ 495.

Ví dụ 24h

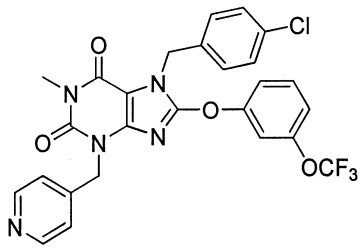
7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (20mg, hiệu suất 24,5%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,79 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 3,90-3,85 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,24-1,13 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,511 phút; LCMS $MH^+$ 479.

Ví dụ 24i

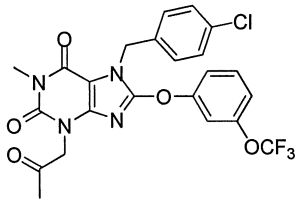
7-(4-clobenzyl)-1-metyl-3-(pyridin-4-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 6,21%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,48-8,46 (d, 2H), 7,59-7,55 (t, 1H), 7,47-7,45 (m, 5H), 7,43-7,39 (d, 1H), 7,38-7,37 (d, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,25 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,856 phút; LCMS $MH^+$ 558.

Ví dụ 24j

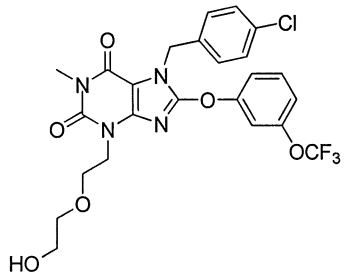
7-(4-clobenzyl)-1-metyl-3-(2-oxopropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Chất rắn màu trắng (11mg, hiệu suất 9,93%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61-7,59 (t, 1H), 7,44-7,38 (m, 6H), 7,32-7,30 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,210 phút; LCMS $MH^+$ 523.

Ví dụ 24k

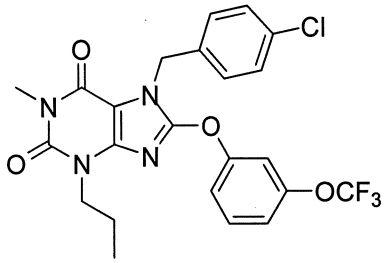
7-(4-clobenzyl)-3-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Chất rắn màu trắng (31mg, hiệu suất 45,3%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59-7,56 (t, 1H), 7,44-7,37 (m, 6H), 7,31-7,29 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,01-3,98 (t, 2H), 3,35 (s, 4H), 3,22 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,969 phút; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 24l

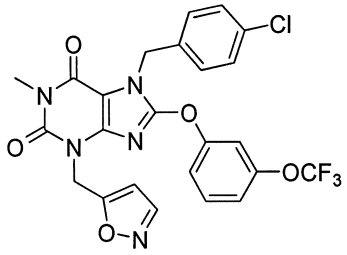
7-(4-clobenzyl)-1-metyl-3-propyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (15mg, hiệu suất 26,8%): $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,49-7,43 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,97-3,93 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,76-1,70 (m, 2H), 0,94-0,90 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,526 phút; LCMS $MH^+$ 509.

Ví dụ 24m

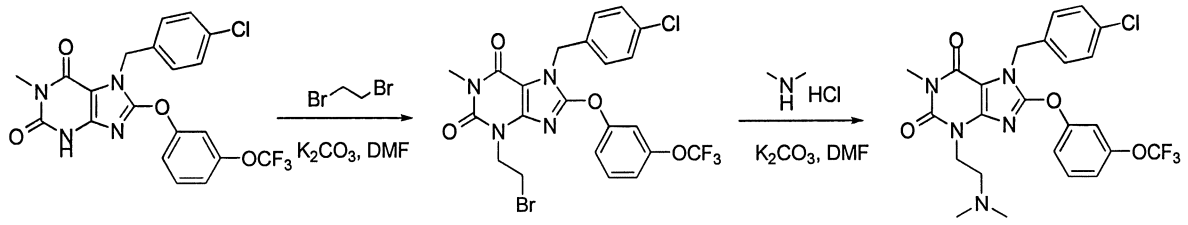
7-(4-clobenzyl)-3-(isoxazol-5-ylmetyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



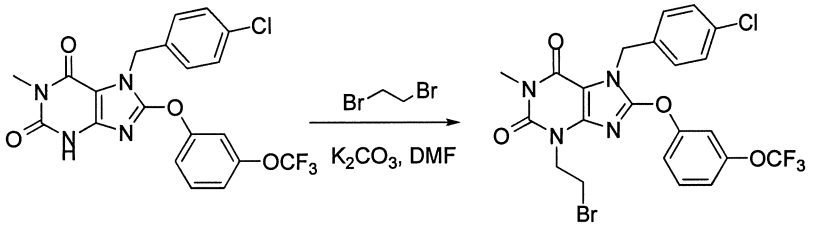
Chất rắn màu trắng (16mg, hiệu suất 16,3%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,33-8,31 (d, 2H), 7,61-7,57 (t, 1H), 7,45-7,41 (m, 6H), 7,32-7,29 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,34 (bs, 2H), 3,26 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,114 phút; LCMS $MH^+$ 548.

Ví dụ 25

7-(4-clobenzyl)-3-(2-(dimetylamino)etyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

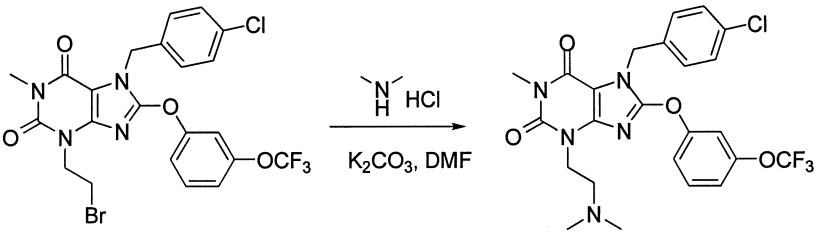



Bước 1. 3-(2-bromoetyl)-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,215mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung 1,2-dibromoetan (0,2ml, 2,32mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (60mg, 0,435mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (110mg, hiệu suất 91,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 2,099 phút; LCMS $MH^+$ 573.

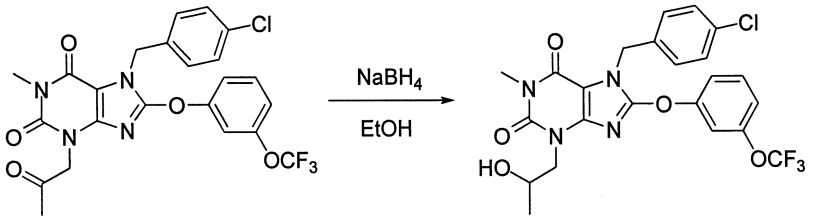
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-3-(2-(dimetylamino)etyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-(2-bromoetyl)-7-(4-clobenzyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (110mg, 0,192mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung dimetylamin hydroclorua (150mg, 1,84mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (100mg, 0,725mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ; sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-(2-(dimetylamino)etyl)-1-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, hiệu suất 13,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9,69 (s, 1H), 7,64-7,60 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 5H), 7,35-7,33 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,21-4,18 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,79-2,78 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 3,266 phút; LCMS $MH^+$ 558.

Ví dụ 26

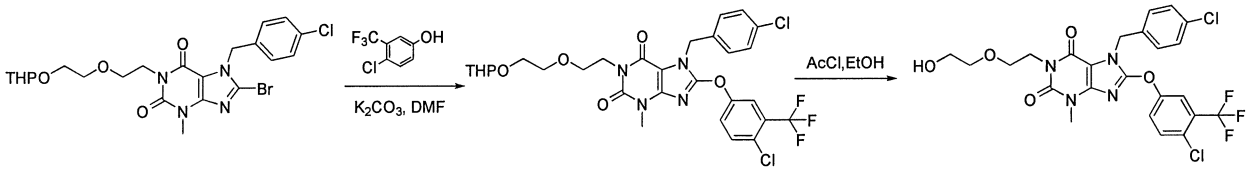
7-(4-clobenzyl)-1-metyl-3-(2-oxopropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



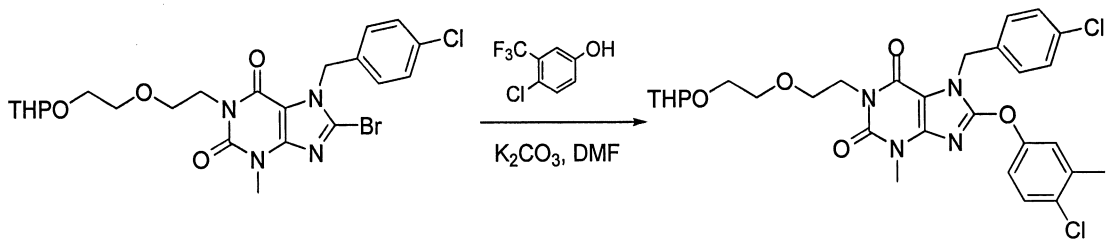

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-metyl-3-(2-oxopropyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, 0,153mmol, ví dụ 24j) trong etanol (3ml) được bổ sung natri bohydrua (12mg, 0,317mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, hiệu suất 7,47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,63-7,58 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 5H), 7,33-7,31 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,80-4,79 (d, 1H), 4,02-3,99 (bs, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,69-3,65 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,01-0,99 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,095min; LCMS $MH^+$ 525.

Ví dụ 27

8-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



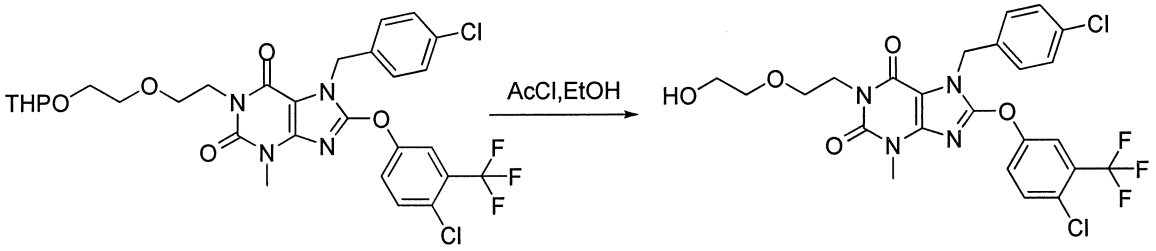

Bước 1. 8-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, 0,28mmol, hợp chất trung gian

11) trong DMF (5ml) được bổ sung 4-clo-3-(triflometyl)phenol (81mg, 0,45mmol) và kali cacbonat (76mg, 0,55mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 2,112 phút; LCMS $MH^+$-THP 573.

Bước 2. 8-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

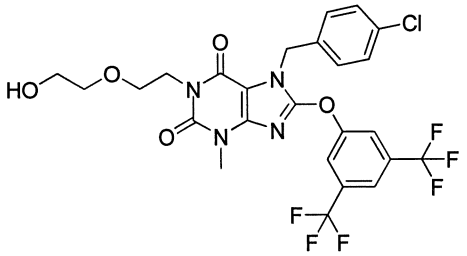



Dung dịch chứa 8-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,15mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung axetyl clorua (0,2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 8-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (37mg, hiệu suất 43,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H),7,44 (s, 4H), 5,44 (s, 2H), 4,58-4,61 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,43-3,46 (m, 4H), 3,29 (s, 3 ). LCMS: thời gian lưu 3,070 phút; LCMS $MH^+$ 573.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 28a đến 28g dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 27.

Ví dụ 28a

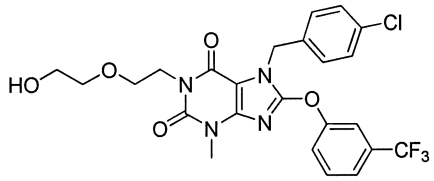
8-(3,5-bis(triflometyl)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (27mg, hiệu suất 30,1%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,40-3,46 (m, 4H), 3,29 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,150 phút; LCMS $MH^+$ 607.

Ví dụ 28b

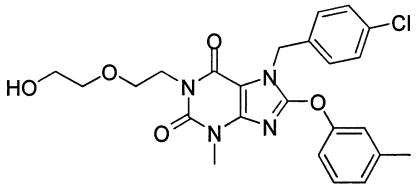
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 40,5%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,78 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 3H), 7,44 (s, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,32 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,923 phút; LCMS $MH^+$ 539.

Ví dụ 28c

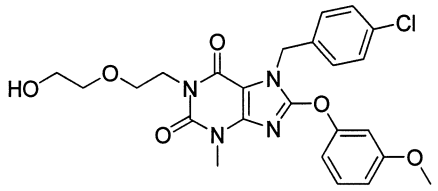
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(m-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (21mg, hiệu suất 29,8%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,37-7,46 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 7,09-7,12 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 4,58 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,45 (t, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,32 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,801 phút; LCMS $MH^+$ 485.

Ví dụ 28d

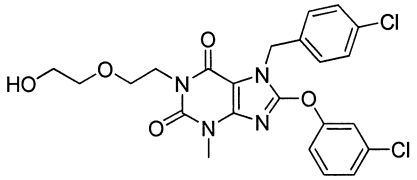
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-8-(3-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (26mg, hiệu suất 37,7%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,38-7,47 (m, 4H), 7,36 (t, 1H), 6,88-6,90 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,29 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,631 phút; LCMS $MH^+$ 501.

Ví dụ 28e

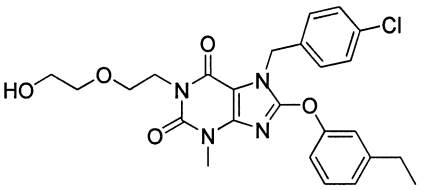
7-(4-clobenzyl)-8-(3-clophenoxy)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (33mg, hiệu suất 36,8%) $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,48-7,52 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 6H), 5,43 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,30 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,856 phút; LCMS $MH^+$ 505.

Ví dụ 28f

7-(4-clobenzyl)-8-(3-etylphenoxy)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

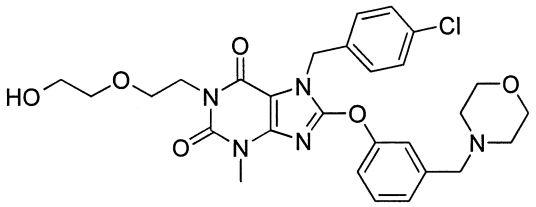


Chất rắn màu trắng (27mg, hiệu suất 36,8%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,36-7,46 (m, 5H), 7,11-7,15 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 4,61 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,43-

3,47 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,62 (q, 2H), 1,17 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,909 phút; LCMS $MH^+$ 499.

Ví dụ 28g

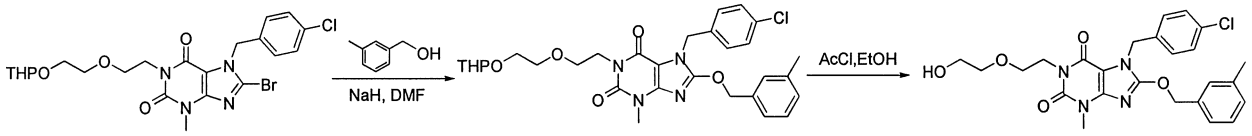
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(morpholinometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



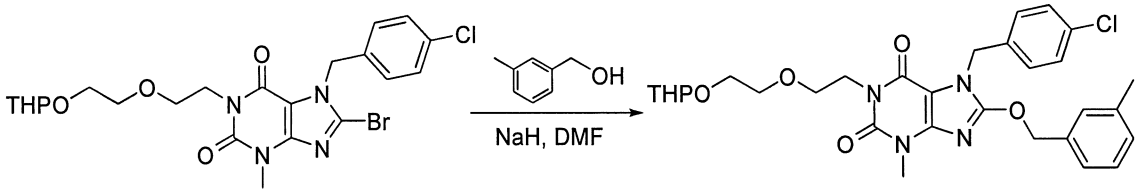
Chất rắn màu trắng (41mg, hiệu suất 41,1%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,77 (s, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 4,32-4,37 (m, 2H), 4,03-4,06 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 4H), 3,54-3,57 (t, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 4H). LCMS: thời gian lưu 1,699 phút; LCMS $MH^+$ 570,

Ví dụ 29

7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-metylbenzyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



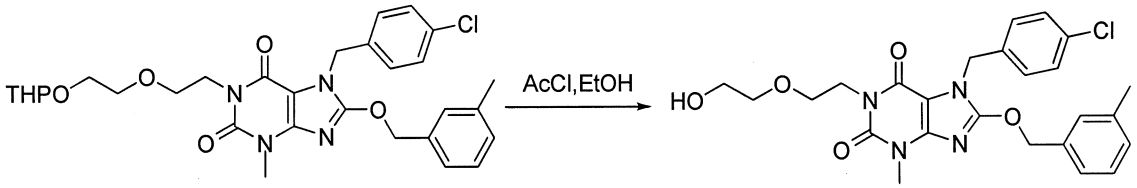

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-metylbenzyloxy)-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa m-tolylmetanol (37mg, 0,3mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung natri hydrua (18mg, 0,45mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ 0°C, trong 30 phút, 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, 0,15mmol, hợp chất trung gian

11) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó dung dịch nước amoni clorua (2ml) được thêm vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 1,967 phút; LCMS $MH^+$-THP 499.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-metylbenzyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

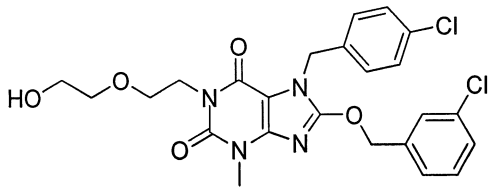



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 27, bước 2, dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, hiệu suất 16,2%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,39 (d, 2H), 7,25-7,28 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,44 (t, 4H), 3,41 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,888 phút; LCMS $MH^+$ 499.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 30a đến 30d dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 29.

Ví dụ 30a

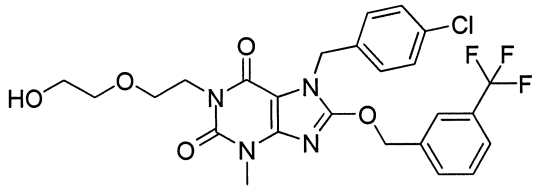
7-(4-clobenzyl)-8-(3-clobenzyloxy)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Chất rắn màu trắng (15mg, hiệu suất 19,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,37-7,44 (m, 6H), 7,28 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,58 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,45 (t, 4H), 3,39 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,894 phút; LCMS $MH^+$ 519.

Ví dụ 30b

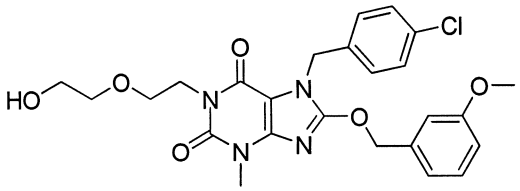
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)benzyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (18mg, hiệu suất 21,6%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (d, 2H),, 5,62 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,58 (t, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,44-3,45 (m, 4H), 3,42 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,921 phút; LCMS $MH^+$ 553.

Ví dụ 30c

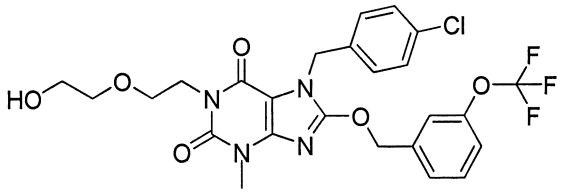
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-8-(3-metoxybenzyloxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (17mg, hiệu suất 22,1%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,36-7,38 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 6,91-6,99 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,42-3,47 (m, 7H). LCMS: thời gian lưu 2,718 phút; LCMS $MH^+$ 515.

Ví dụ 30d

7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy) benzyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

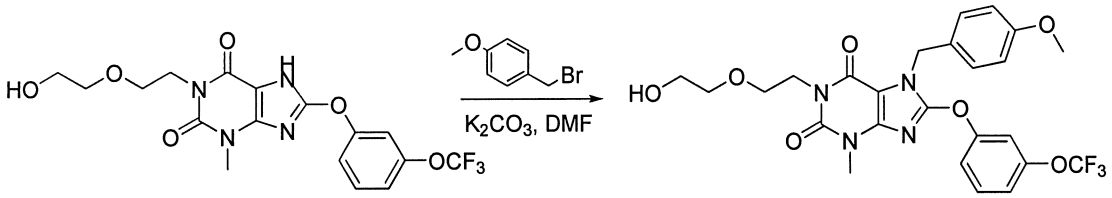


Chất rắn màu trắng (31mg, hiệu suất 22,1%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,53 (t, 1H), 7,37-7,47 (m, 5H), 7,28 (d, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,58 (t, 1H), 4,04 (t,

2H), 3,54 (t, 2H), 3,44 (t, 4H), 3,42 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,984 phút; LCMS $MH^+$ 569.

Ví dụ 31

1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-7-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

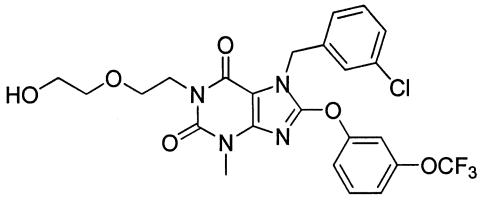



Dung dịch chứa 1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,116mmol, hợp chất trung gian 12) trong DMF (3ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-4-metoxybenzen (35mg, 0,174mmol) và kali cacbonat (32g, 0,232mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-7-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (14mg, hiệu suất 22,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61 (t, 1H), 7,48 (s, 1H),7,32-7,44 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,29 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,581 phút; LCMS $MH^+$ 551.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 32a đến 32h dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 31.

Ví dụ 32a

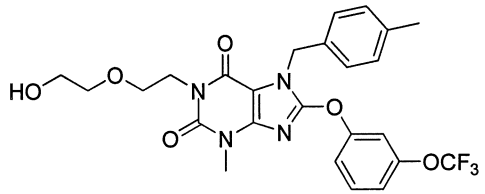
7-(3-clobenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (16mg, hiệu suất 25,0%): $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,61 (t, 1H), 7,49 (d, 2H),7,34-7,44 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,30 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,876 phút; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 32b

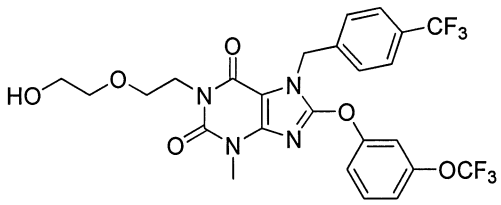
1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-7-(4-metylbenzyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (23mg, hiệu suất 25,0%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H),7,29-7,34 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,44-3,47 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,750 phút; LCMS $MH^+$ 535.

Ví dụ 32c

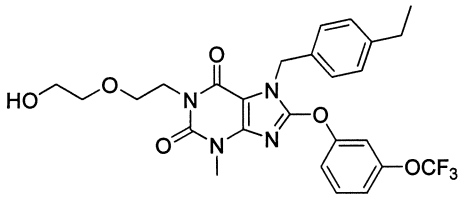
1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-(4-(triflometyl)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (19mg, hiệu suất 27,9%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,74 (d, 2H), 7,61 (t, 3H), 7,44-7,48 (m, 2H),7,33 (d, 1H) 5,55 (s, 2H), 4,58 (q, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,31 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,831 phút; LCMS $MH^+$ 589.

Ví dụ 32d

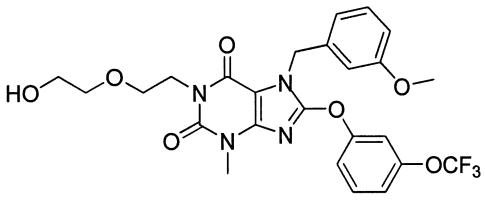
7-(4-etylbenzyl)-1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (16mg, hiệu suất 25,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61 (t, 1H), 7,46 (s, 1H),7,42 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 3H), 7,19 (d, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,47 (s, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,57 (q, 2H), 1,14 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,897 phút; LCMS $MH^+$ 549.

Ví dụ 32e

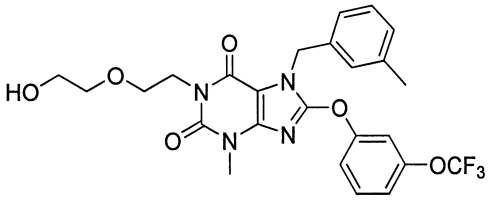
1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-7-(3-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy) -1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 25,0%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61 (t, 1H), 7,48 (s, 1H),7,40-7,43 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H),6,87-6,98 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,30 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,644 phút; LCMS $MH^+$ 551.

Ví dụ 32f

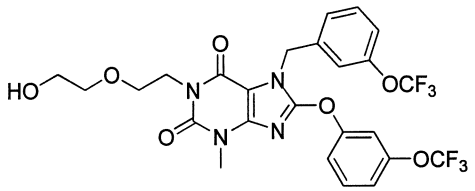
1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-7-(3-metylbenzyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (12mg, hiệu suất 19,6%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61 (t, 1H), 7,46 (s, 1H),7,40 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,47 (s, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,726 phút; LCMS $MH^+$ 535.

Ví dụ 32g

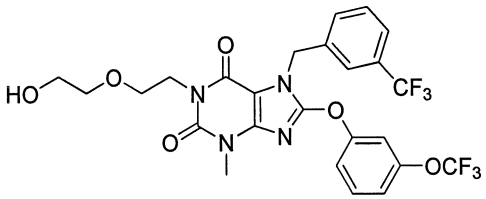
1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-7-(3-(triflometoxy)benzyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (22mg, hiệu suất 31,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61 (t, 1H), 7,53 (t, 1H),7,41-7,49 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,30 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,865 phút; LCMS $MH^+$ 605.

Ví dụ 32h

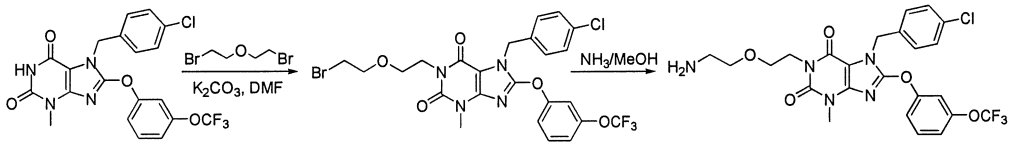
1-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-(3-(triflometyl)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



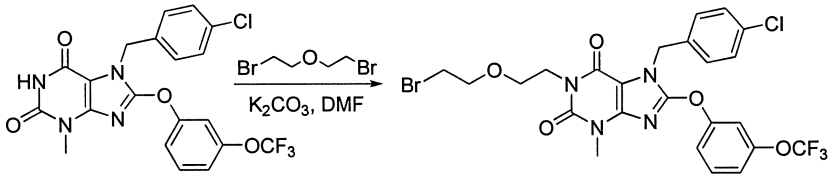
Chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 31,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,81 (s, 1H), 7,58-7,71 (m, 4H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,47 (s, 4H), 3,30 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,795 phút; LCMS $MH^+$ 589.

Ví dụ 33

1-(2-(2-aminoetoxy)etyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

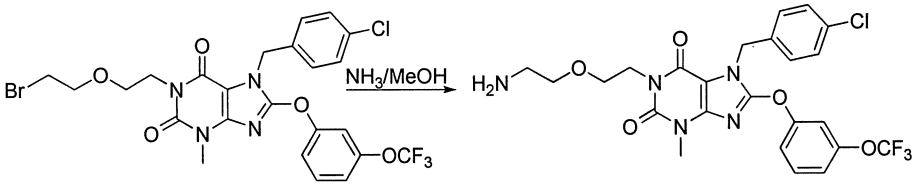



Bước 1. 1-(2-(2-bromoetoxy)etyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, 0,26mmol, hợp chất trung gian 9) trong DMF (3ml) được bổ sung 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (77mg, 0,33mmol), kali cacbonat (71mg, 0,51mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (100mg, độ tinh khiết 70% được đo bằng phương pháp HPLC), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 2,054 phút; LCMS $MH^+$ 617.

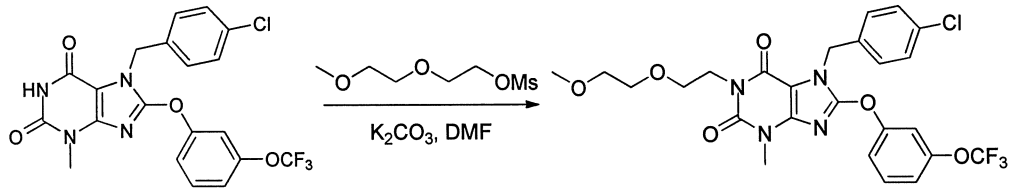
Bước 2. 1-(2-(2-aminoetoxy)etyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



1-(2-(2-bromoetoxy)etyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,16mmol) được hòa tan trong dung dịch đã chuẩn bị trước chứa amoniac trong metanol (15ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(2-(2-aminoetoxy)etyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (35mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,94 (s, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,41-7,49 (m, 6H), 7,34 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,65-3,67 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (q, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,323 phút; LCMS $MH^+$ 554.

Ví dụ 34

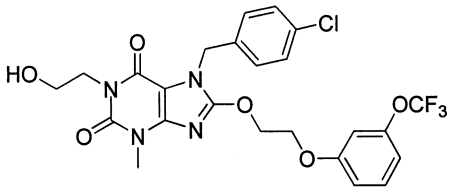
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 33, bước 1, trong đó 2-(2-metoxyetoxy)etyl metansulfonat (51mg, 0,26mmol, hợp chất trung gian 34) được sử dụng làm chất alkyl hóa, dưới dạng chất rắn màu trắng (44mg, hiệu suất 45%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,61 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,45 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,51-3,57 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,161 phút; LCMS $MH^+$ 569.

Ví dụ 35

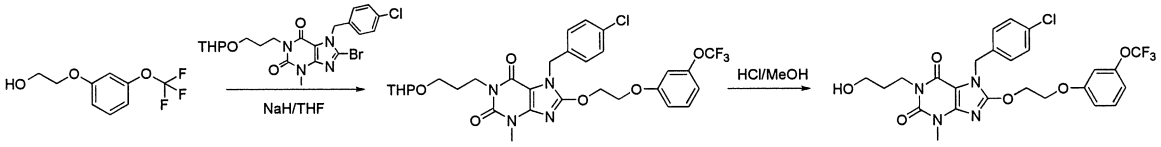
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



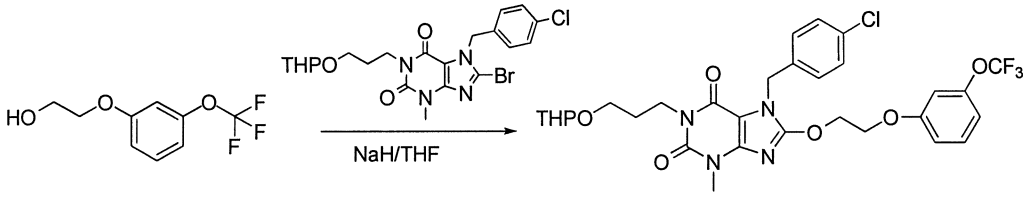

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, 0,257mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung 2-bromoetanol (128,9mg, 1,028mmol), sau đó bổ sung xesi cacbonat (167mg, 0,515mmol). Hỗn hợp tạo ra được chiếu bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (17mg, hiệu suất 34,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,43 (t, 1H), 7,27-7,32 (m, 4H), 6,95-7,03 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,81 (t, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,92-3,95 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,731 phút; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 36

7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

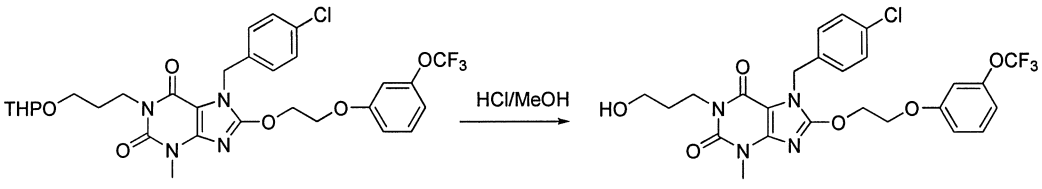



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etanol (61mg, 0,275mmol, hợp chất trung gian 5) trong THF khan (10ml) được bổ sung natri hydrua (66mg, 2,75mmol)ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút; sau đó, dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, 0,137mmol, hợp chất trung gian 14) trong THF (3ml) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước đá-nước và phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (1:0 đến 2:1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, 78,2%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $MH^+$-THP 569.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)-etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

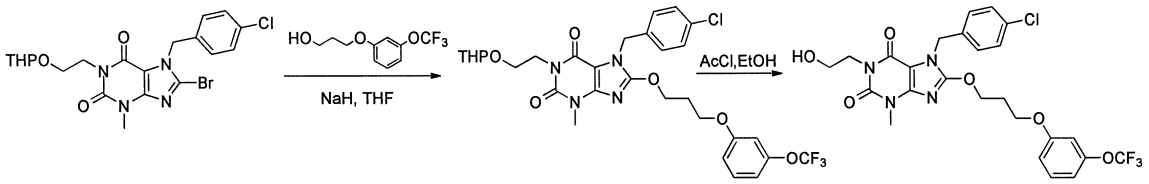



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, 0,107mmol) trong metanol (3ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (4 giọt). Hỗn hợp

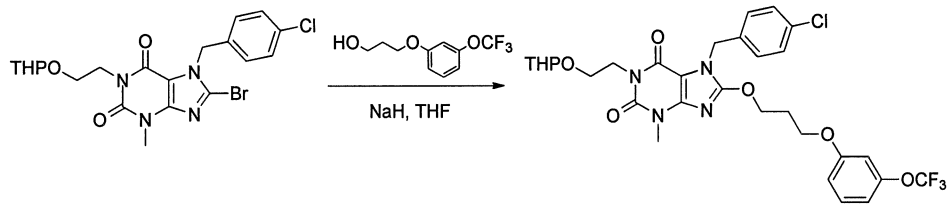
này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được kết tinh lại bằng etanol để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (16mg, hiệu suất 25,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$)δ 7,45-7,41 (t, 1H), 7,32-7,27 (m, 4H), 7,03-6,95 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,49-4,46 (t, 1H), 4,41-4,40 (d, 2H), 3,91-3,88 (t, 2H), 3,44-3,40 (m, 5H), 1,69-1,65 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,142 phút; LCMS $MH^+$ 569.

Ví dụ 37

7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propoxy) -1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



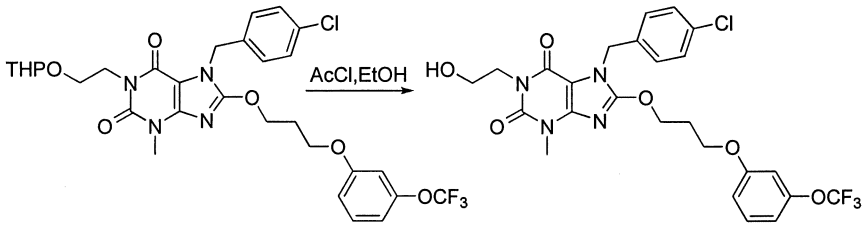

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propan-1-ol (95mg, 0,4mmol, hợp chất trung gian 35) trong THF (5ml) được bổ sung natri hydrua (19mg, 0,40mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,1g, 0,20mmol, hợp chất trung gian 13) được thêm vào. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và dung dịch nước amoni clorua (2ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô

để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$-THP 569.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy) phenoxy)-propoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

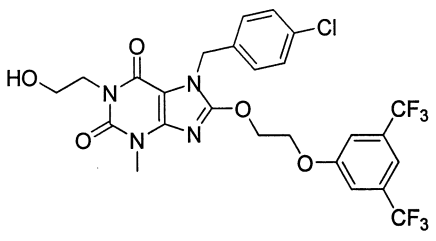



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,09mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung axetyl clorua (0,2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ; tiếp đó, hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được tách ra và làm khô bằng natri sulfat. Sau đó, lớp hữu cơ được lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy) phenoxy)propoxy)1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, hiệu suất 39,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,40 (t, 1H), 7,28-7,33 (m, 4H), 6,92 (dd, 2H), 6,85 (s, 1H),5,23 (s, 2H), 4,76 (t, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,18-2,24 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,058 phút; LCMS $MH^+$ 569.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 38a đến 38l dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong các ví dụ 36 và/hoặc 37.

Ví dụ 38a

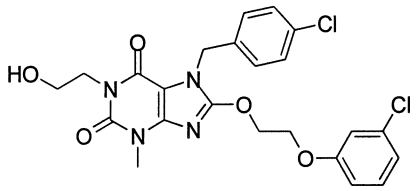
8-(2-(3,5-bis(triflometyl)phenoxy)etoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 65, dưới dạng chất rắn màu trắng (49mg, hiệu suất 44,6%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 2H),7,23-7,29 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,85 (t, 2H), 4,84 (t, 1H), 4,55-4,57 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,33 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,229 phút; LCMS $MH^+$ 607.

Ví dụ 38b

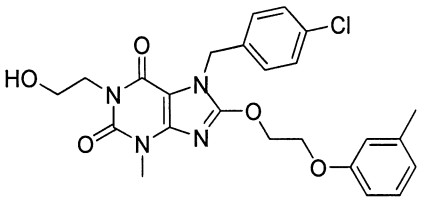
7-(4-clobenzyl)-8-(2-(3-clophenoxy)etoxy)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 66 dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 22,2%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,30-7,34 (m, 5H), 7,01-7,04 (m, 2H), 6,92-6,94 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74-4,80 (m, 3H), 4,37-4,40 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,34 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,837 phút; LCMS $MH^+$ 505.

Ví dụ 38c

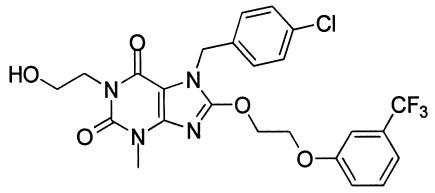
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(m-tolyloxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 67, dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, hiệu suất 27,9%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,27-7,32 (m, 4H), 7,15-7,19 (m, 1H),6,74-6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,74-4,80 (m, 3H), 4,32-4,34 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,676 phút; LCMS $MH^+$ 485.

Ví dụ 38d

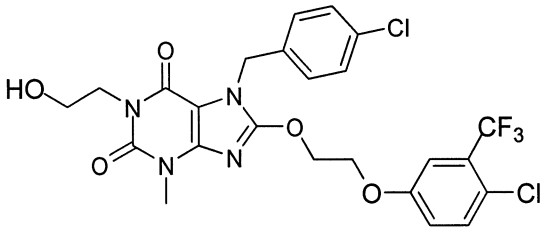
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometyl)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 68 dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 20,8%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,54 (t, 1H), 7,24-7,33 (m, 7H),6,74-6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,81-4,83 (m, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,45-4,46 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,35 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,857 phút; LCMS $MH^+$ 539.

Ví dụ 38e

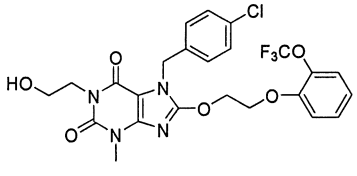
8-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 71 dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 49,2%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,62 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 6H), 5,20 (s, 2H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,76-4,73 (t, 1H), 4,46-4,44 (m, 2H), 3,95-3,92 (t, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,973 phút; LCMS $MH^+$ 573

Ví dụ 38f

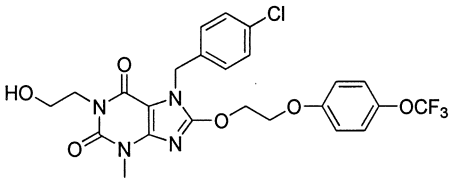
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(2-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 70 dưới dạng chất rắn màu trắng (18mg, hiệu suất 29,7%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,36-7,34 (d, 2H), 7,29-7,24 (m, 5H), 7,07-7,03 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85-4,83 (m, 2H), 4,77-4,74 (t, 1H), 4,46-4,44 (m, 2H), 3,95-3,92 (t, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,828 phút; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 38g

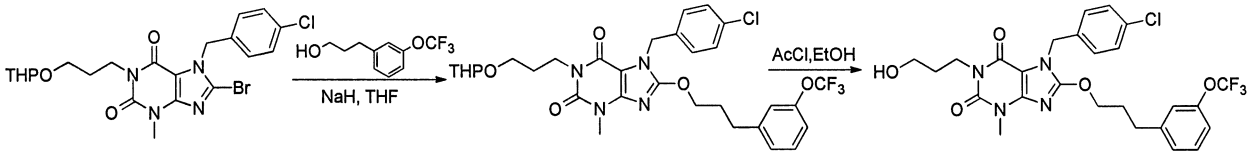
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-8-(2-(4-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 69 dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 49,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,32-7,26 (m, 6H), 7,06-7,03 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,82-4,80 (m, 2H), 4,76-4,73 (t, 1H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,95-3,92 (t, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,39 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,908min; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 38h

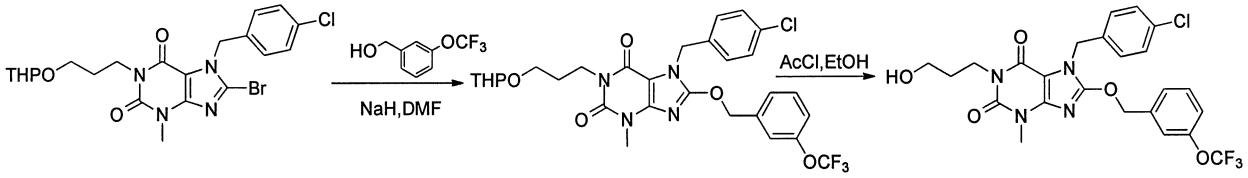
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenyl)propoxy) - 1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong các ví dụ 36 và 37, và bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 ở bước thứ nhất, dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, hiệu suất 21,4%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,35-7,49 (m, 5 H), 7,07-7,17 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,11-2,18 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 2 H). LCMS: thời gian lưu 3,125 phút; LCMS $MH^+$ 567.

Ví dụ 38i

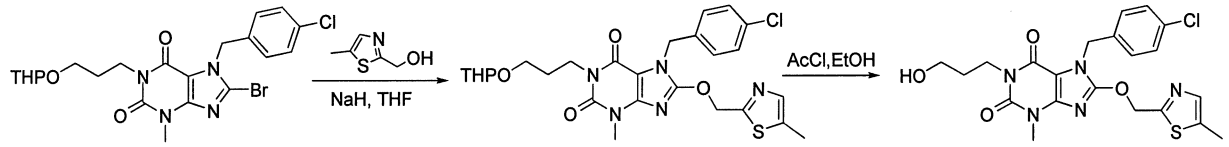
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong các ví dụ 36 và 37, và bằng cách sử dụng rượu 3-triflometoxy-benzylic ở bước thứ nhất, dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, hiệu suất 16,0%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,27-7,55 (m, 8H), 5,57 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,47 (t, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,56-3,45 (m, 5H), 1,65-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,870 phút; LCMS $MH^+$ 539.

Ví dụ 38j

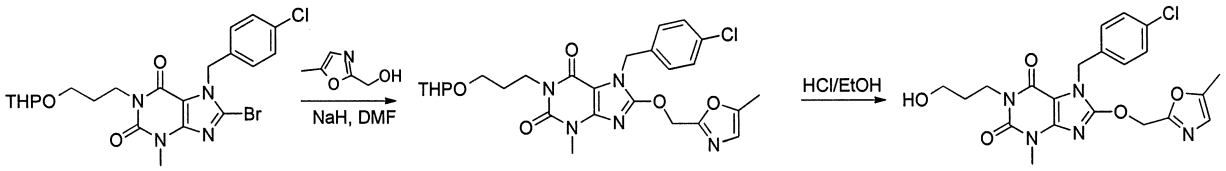
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-((5-metylthiazol-2-yl)metoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong các ví dụ 36 và 37, và bằng cách sử dụng (5-metylthiazol-2-yl)metanol (hợp chất trung gian 4, bước 1) trong bước thứ nhất, dưới dạng chất rắn màu trắng (46mg, hiệu suất 54,1%): $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,50 (d,1 H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,61 (t, 1H), 3,51-3,55 (m, 5 H), 2,51 (d, 3H), 1,88-1,92 (m, 2 H). LCMS: thời gian lưu 2,366 phút; LCMS $MH^+$ 476.

Ví dụ 38k

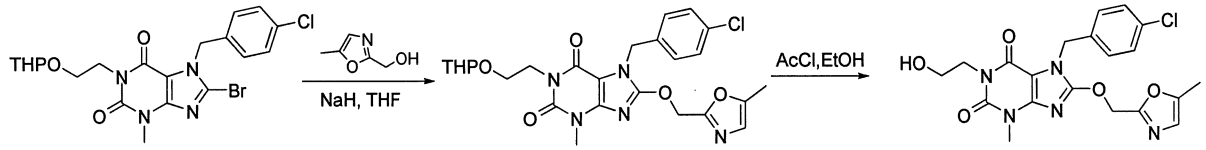
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-((5-metyloxazol-2-yl)metoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong các ví dụ 36 và 37 và bằng (5-metyloxazol-2-yl)metanol (hợp chất trung gian 40). Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-((5-metyloxazol-2-yl)metoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (17mg, 40,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,38-7,40 (d, 2H), 7,26-7,28 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,45-4,48 (t, 1H), 3,87-3,91 (t, 2H), 3,39-3,44 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,65-1,68 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,284 phút; LCMS $MH^+$ 460,

Ví dụ 38l

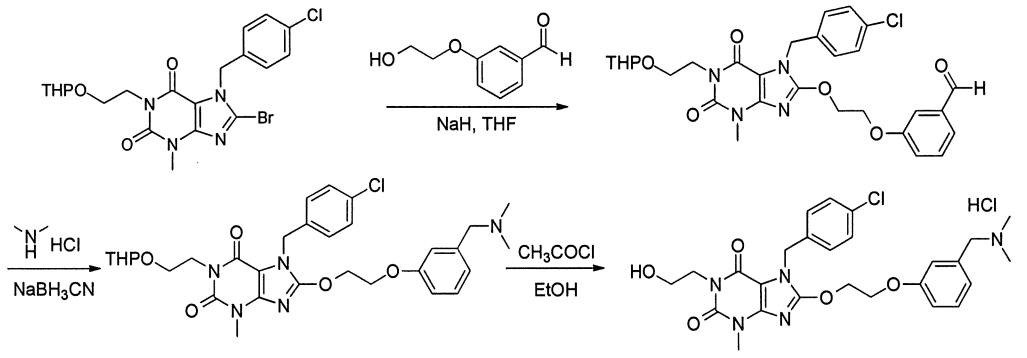
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-((5-metylthiazol-2-yl)metoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



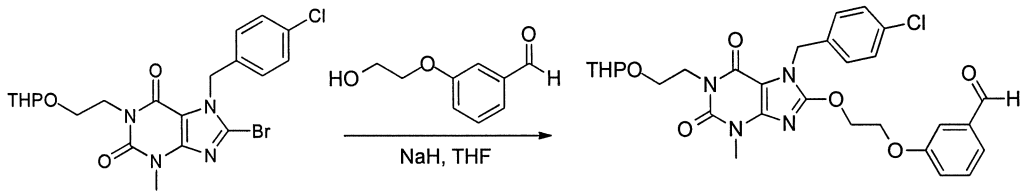

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong các ví dụ 36 và 37 và bằng (5-metyloxazol-2-yl)metanol (hợp chất trung gian 40) dưới dạng chất rắn màu trắng (46mg, hiệu suất 54,1%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,37-7,39 (d, 2H), 7,26-7,28 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,73-4,76 (t, 1H), 3,93-3,95 (t, 2H), 3,47-3,51 (m ,2H), 3,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,194 phút; LCMS $MH^+$ 446.

Ví dụ 39

7-(4-clobenzyl)-8-(2-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)etoxy)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua

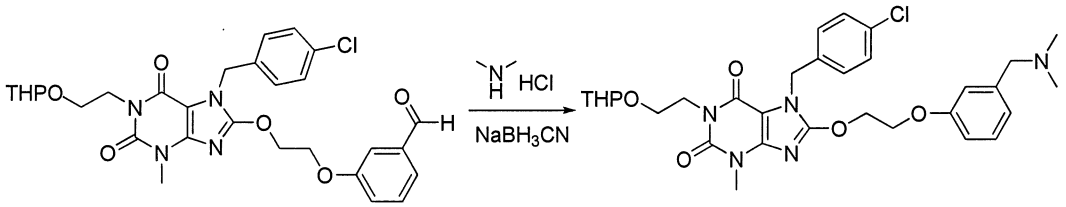



Bước 1. 3-(2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-etyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yloxy)etoxy)benzaldehyt




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 36, bước 1 và bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng dầu mỏ/etyl axetat (3:1 đến 1:1) để thu được 3-(2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yloxy)etoxy)benzaldehyt (64mg, hiệu suất 36,4%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS $MH^+$-THP 499.

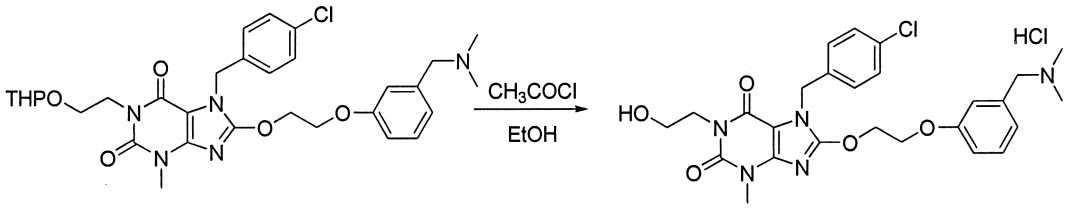
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)etoxy)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-(2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yloxy)etoxy)benzaldehyt (100mg, 0,171mmol) trong metanol (3ml) và THF (3ml) được bổ sung axit axetic (0,2ml, 3,49mmol) và dimetylamin hydroclorua (90mg, 1,10mmol) . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C, natri xyanobohydrua (16,1mg, 0,256mmol) được bổ sung trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp tạo ra được khuấy và để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô và

tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/metanol (60:1) để thu được7-(4-clobenzyl)-8-(2-(3-((dimetylamino)-metyl)phenoxy)etoxy)-3-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (26,1mg, 24,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $MH^+$ 613.

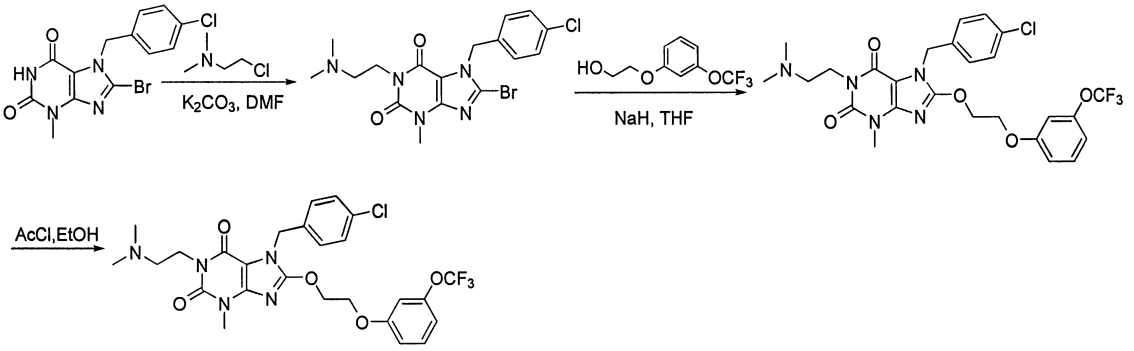
Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)etoxy)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua



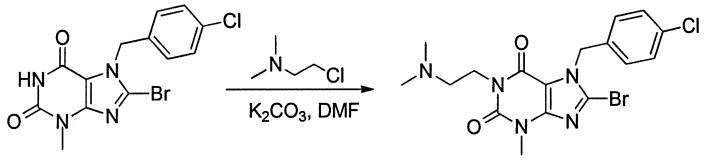

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 37, bước 2 để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)etoxy)-1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua (13,6mg, hiệu suất 65,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 10,11 (bs, 1H), 7,42-7,38 (t, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,85-4,83 (m, 2H), 4,76-4,73 (t, 1H), 4,39-4,37 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,96-3,92 (t, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,69 (s, 6H). LCMS: thời gian lưu 1,678 phút; LCMS $MH^+$ 553.

Ví dụ 40

7-(4-clobenzyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)-etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

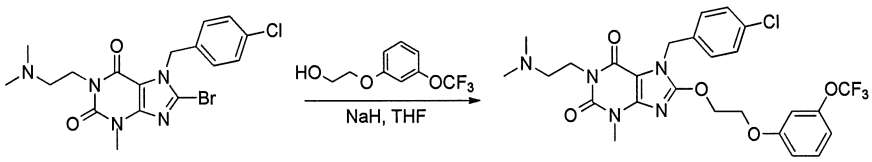



Bước 1. 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,2g, 0,54mmol, hợp chất trung gian 8) trong DMF (5ml) được bổ sung 2-clo-N,N-dimetyletanamin (0,87mg, 0,83mmol), kali cacbonat (0,15 g,1,08mmol), và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (0,2g, 84%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$ 442.

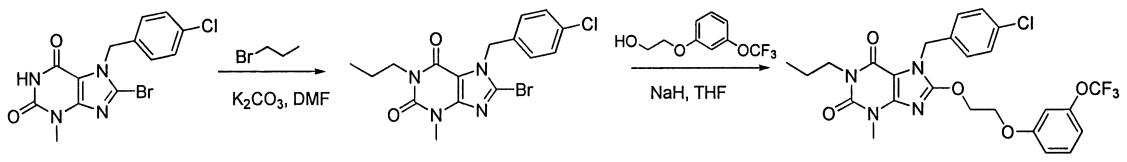
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)-etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 36, bước 1 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, hiệu suất 16,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,18 (s. 1H), 7,43 (t, 1H), 7,26-7,32 (m, 4H), 6,93-7,02 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,80-4,82 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,30 (s, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,352 phút; LCMS $MH^+$ 582

Ví dụ 41

7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-propyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

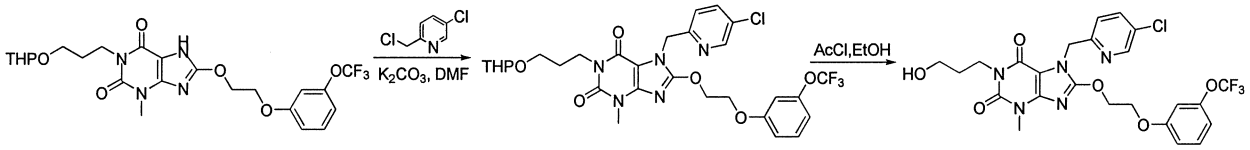



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 40 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-

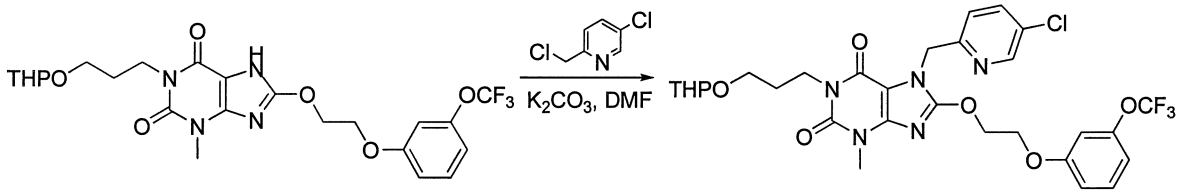
clobenzyl)-3-metyl-1-propyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, hiệu suất 29,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,45-7,41 (t, 1H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,02-6,94 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,82-4,79 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 2H), 3,81-3,78 (t, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 0,86-0,83 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,571 phút; LCMS $MH^+$ 553

Ví dụ 42

7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)-etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

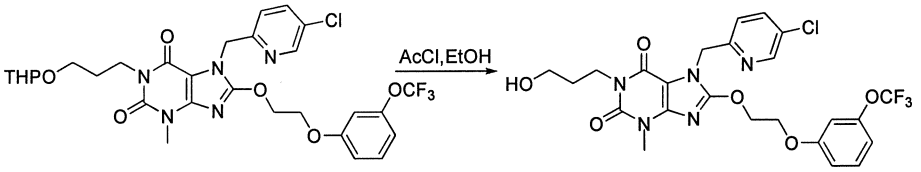



Bước 1. 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, 0,14mmol, hợp chất trung gian 17) trong DMF (5ml) được bổ sung 5-clo-2-(clometyl)pyridin (33mg, 0,20mmol), kali cacbonat (37mg, 0,27mmol) và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50$^o$C trong 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $MH^+$-THP 570,

Bước 2. 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

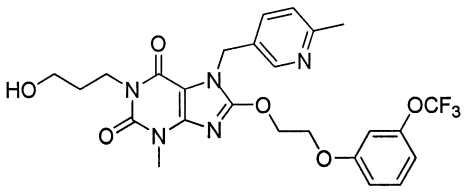



Dung dịch chứa 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, 0,14mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung axetyl clorua (0,2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)-etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, hiệu suất 19,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,33 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,86-4,87 (m, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,80-1,85 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,606 phút; LCMS $MH^+$ 570.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 43a đến 43e dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 42.

Ví dụ 43a

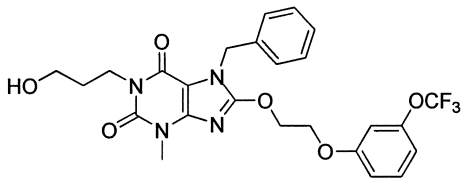
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Chất rắn màu trắng, 20mg, hiệu suất 26,3%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,55 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,39 (dd, 2H),6,96 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,93-4,95 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,61 (t, 2H),3,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,84-1,88 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,022 phút; LCMS $MH^+$ 550,

Ví dụ 43b

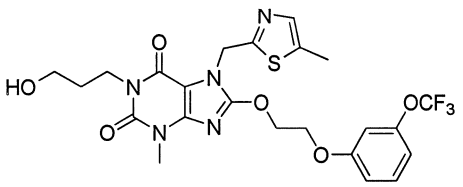
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 17mg, hiệu suất 23,0%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,43 (t, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 6,95-7,04 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,80-4,82 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,40-4,43 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,33-3,44 (m, 5H), 1,65-1,70 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,897 phút; LCMS $MH^+$ 535.

Ví dụ 43c

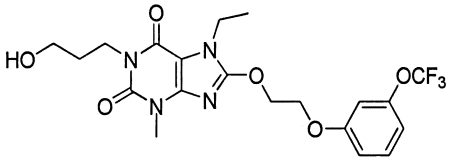
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 20mg, hiệu suất 43,2%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,39-7,35 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,39-4,36 (dd, 2H), 4,10-4,06 (t, 2H), 3,61-3,58 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,536 phút; LCMS $MH^+$ 556.

Ví dụ 43d

7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

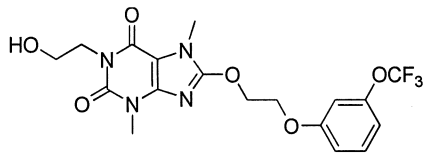


Chất rắn màu trắng, 33mg, hiệu suất 37,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,39 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 4,87-4,88 (m, 2H), 4,44-4,46 (m, 2H), 4,08-4,16 (m,

4H), 3,61 (t, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,32 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,526 phút; LCMS $MH^+$ 473.

Ví dụ 43e

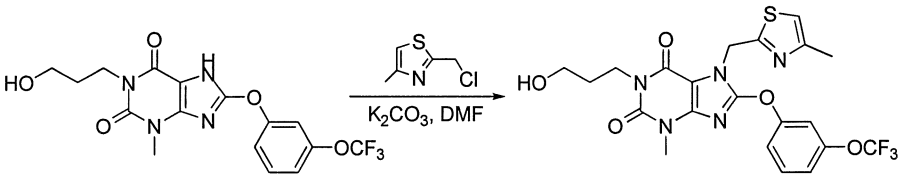
1-(2-hydroxyetyl)-3,7-dimetyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 16mg, hiệu suất 50,1%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,41-7,45 (t, 1H), 7,04-7,06 (dd, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 4,75-4,79 (m, 4H), 4,42-4,44 (t, 2H), 3,92-3,95 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,50-3,52 (t, 2H), 3,47 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,411 phút; LCMS $MH^+$ 445.

Ví dụ 44

1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



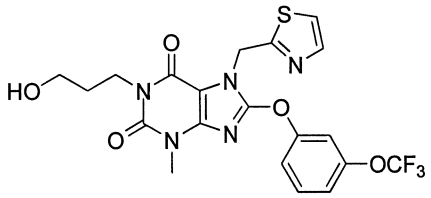

Dung dịch chứa 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,25mmol, hợp chất trung gian 13) trong DMF (5ml) được bổ sung 2-(clometyl)-4-metylthiazol (47,9mg, 0,32mmol, hợp chất trung gian 54), sau đó bổ sung kali cacbonat (51,6mg, 0,37mmol) và một lượng chất xúc tác TBAI. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và chiết bằng nước muối và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (29mg, hiệu suất 22,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,62 (t, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,73 (s, 2H),

4,49 (t, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,31 (s, 3H),2,29 (d, 3H), 1,67-1,71 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,681 phút; LCMS $MH^+$ 512.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 45a đến 45m dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 44.

Ví dụ 45a

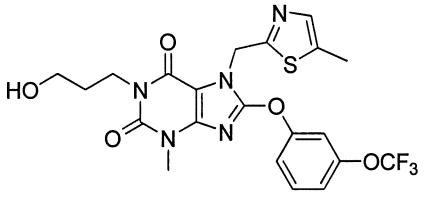
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-(thiazol-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 42mg, hiệu suất 38,1%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,74-7,77 (m, 2H)7,62 (t, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,47 (t, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,31 (s, 3H),2,29 (d, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,378 phút; LCMS $MH^+$ 498.

Ví dụ 45b

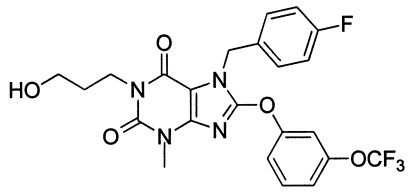
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 22mg, hiệu suất 28,9%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,70 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,30 (s, 3H),2,59 (s, 3H), 1,67-1,74 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,419 phút; LCMS $MH^+$ 512.

Ví dụ 45c

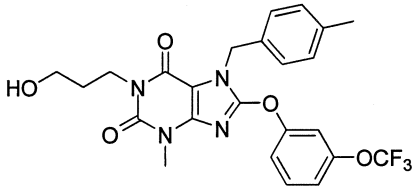
7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 23mg, hiệu suất 30,2%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,46-7,55 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (t, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,84-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,944 phút; LCMS $MH^+$ 509.

Ví dụ 45d

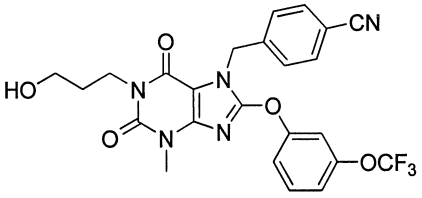
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-(4-metylbenzyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 28mg, hiệu suất 37,3%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,51 (t, 1H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,14 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,83-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,075 phút; LCMS $MH^+$ 505.

Ví dụ 45e

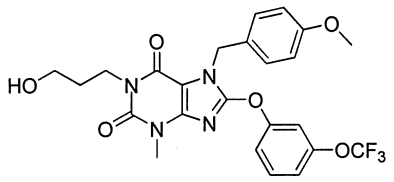
4-((1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3-dihydro-1H-purin-7(6H)-yl)metyl)benzonitril



Chất rắn màu trắng, 16mg, hiệu suất 20,7%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,72 (d, 2H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,82-1,87 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,750 phút; LCMS $MH^+$ 516.

Ví dụ 45f

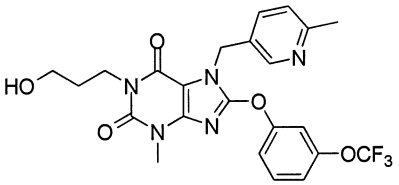
1-(3-hydroxypropyl)-7-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 22mg, hiệu suất 28,2%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,52 (t, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,83-1,89 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,899 phút; LCMS $MH^+$ 521.

Ví dụ 45g

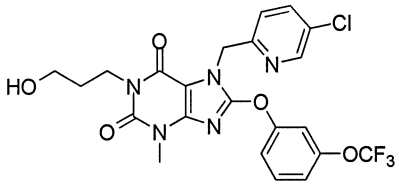
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 45mg, hiệu suất 29,7%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,53-8,52 (d, 1H), 7,71-7,69 (dd, 1H), 7,63-7,59 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,44 (dd, 1H), 7,34-7,32 (d, 1H), 7,25-7,23 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,53 (bs, 1H), 3,95-3,91 (t, 2H), 3,46-3,43 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 1,923 phút; LCMS $MH^+$ 506.

Ví dụ 45h

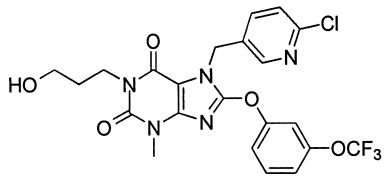
7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 49mg, hiệu suất 37,3%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 7,94-7,97 (dd, 1H), 7,57-7,61 (t, 1H), 7,49-7,51 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,30-7,32 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,44-4,47 (t, 1H), 3,85-3,89 (t, 2H), 3,40-3,42 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,710 phút; LCMS $MH^+$ 526.

Ví dụ 45i

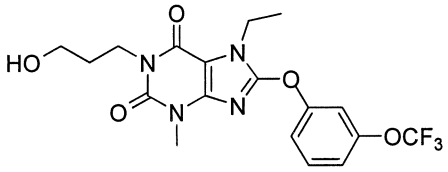
7-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 20mg, hiệu suất 22,4%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,50-8,49 (d, 1H), 7,90-7,87 (dd, 1H), 7,63-7,58 (t, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,33-7,31 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,94-3,90 (t, 2H), 3,62-3,59 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,71-1,67 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,625 phút; LCMS $MH^+$ 526.

Ví dụ 45j

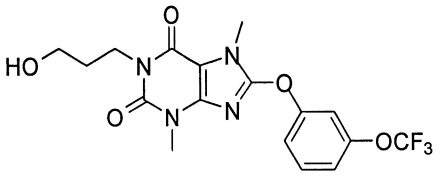
7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 40mg, hiệu suất 54,9%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,60 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47-7,45 (dd, 1H), 7,34-7,32 (d, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,95-3,91 (t, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,39-1,35 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,525 phút; LCMS $MH^+$ 429.

Ví dụ 45k

1-(3-hydroxypropyl)-3,7-dimetyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

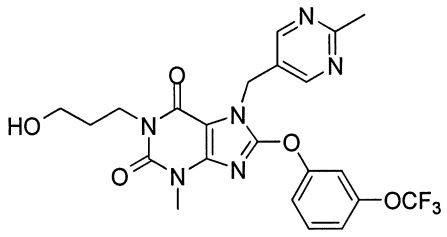


Chất rắn màu trắng, 40mg, hiệu suất 55,1%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,60 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,45 (dd, 1H), 7,32-7,31 (dd, 1H), 4,49-4,46 (t, 1H), 3,94-3,90

(t, 2H), 3,78 (s, 3H),3,46-3,42 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 11,73-1,66 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,363 phút; LCMS $MH^+$ 415.

Ví dụ 45l

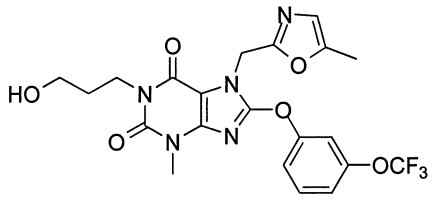
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((2-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu vàng nhạt, 18mg, hiệu suất 20,9%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,76 (s, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,35-7,32 (dd, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,94-3,91 (t, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,226 phút; LCMS $MH^+$ 507.

Ví dụ 45m

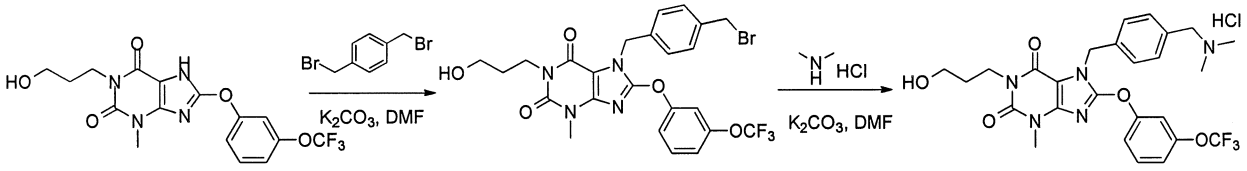
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metyloxazol-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



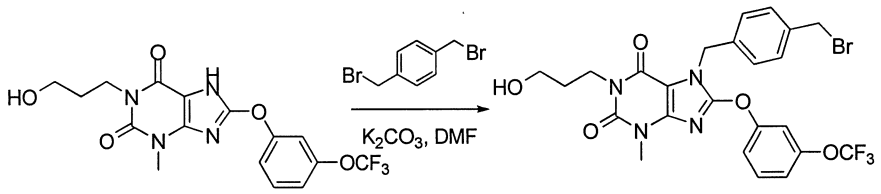
Chất rắn màu vàng nhạt, 15mg, hiệu suất 20,2%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,60 (t, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,34-7,32 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H), 3,91-3,88 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,358 phút; LCMS $MH^+$ 496.

Ví dụ 46

7-(4-((dimetylamino)metyl)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

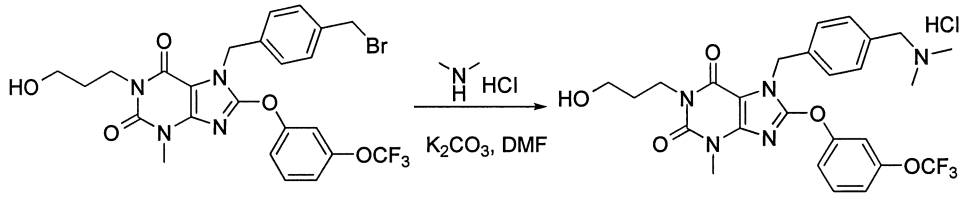



Bước 1. 7-(4-(bromometyl)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 44 để thu được 7-(4-(bromometyl)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (126mg, hiệu suất 43,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 1,758 phút; LCMS $MH^+$ 583.

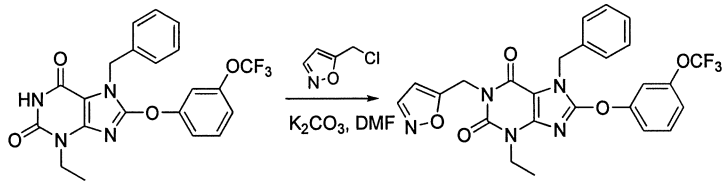
Bước 2. 7-(4-((dimetylamino)metyl)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 25 bước 2 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-((dimetylamino)metyl)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, hiệu suất 35,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 10,94 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,42-7,39 (dd, 1H), 7,33-7,31 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,25-4,24 (d, 2H), 3,95-3,91 (t, 2H), 3,45-3,42 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,65-2,64 (d, 6H), 1,71-1,67 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,183 phút; LCMS $MH^+$ 548.

Ví dụ 47

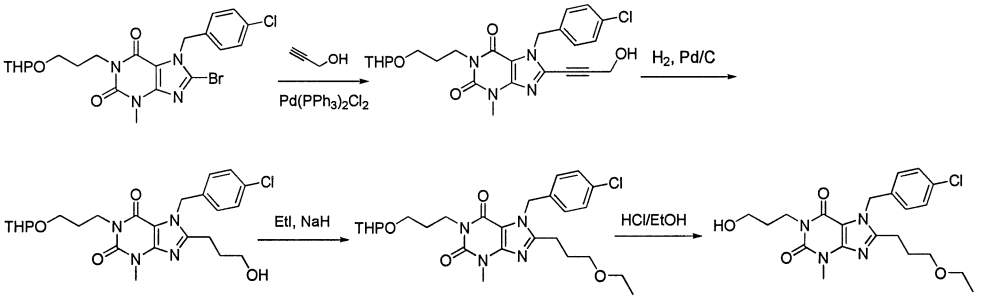
7-benzyl-3-etyl-1-(isoxazol-5-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



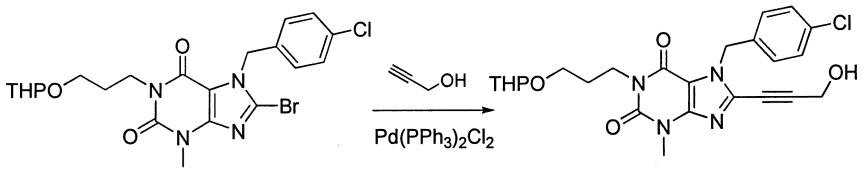

Dung dịch chứa 7-benzyl-3-etyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (40mg, 0,090mmol, hợp chất trung gian 47) trong DMF (3ml) được bổ sung 5-(clometyl)isoxazol (30mg, 0,256mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (50mg, 0,362mmol) và TBAI (5mg, 0,014mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-benzyl-3-etyl-1-(isoxazol-5-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5,9mg, hiệu suất 12,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,33-8,32 (d, 1H), 7,57-7,53 (t, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,38-7,31 (m, 5H), 7,25-7,23 (d, 1H), 6,34-6,33 (dd, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,06-4,01 (q, 2H), 1,27-1,24 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,269 phút; LCMS $MH^+$ 528.

Ví dụ 48

7-(4-clo-3-metoxybenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

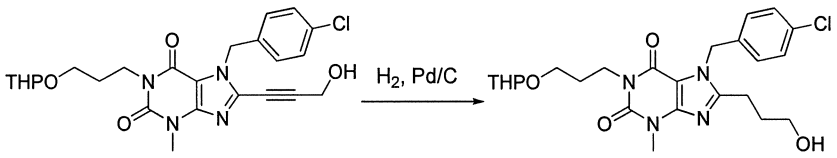



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



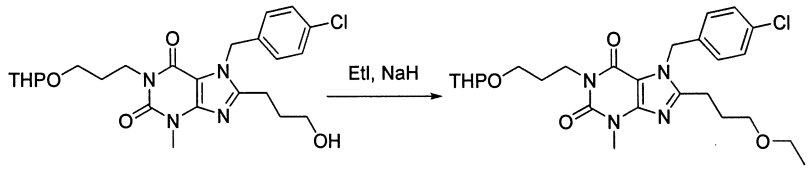
Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (300mg, 0,588mmol, hợp chất trung gian 14) trong DMF khan (12ml) được bổ sung prop-2-yn-1-ol (0,15ml, 2,545mmol), bis (triphenylphosphin)paladi (II) clorua (10mg, 0,043mmol), đồng iodua (10mg, 0,053mmol) (45mg, 0,402mmol) và TEA (3ml, 21,6mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được loại khí và nạp lại nitơ 3 lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C qua đêm trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/etyl axetat (3:1 đến 1:1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (170mg, hiệu suất 59,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu 1,523 phút; LCMS $MH^+$ 487.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



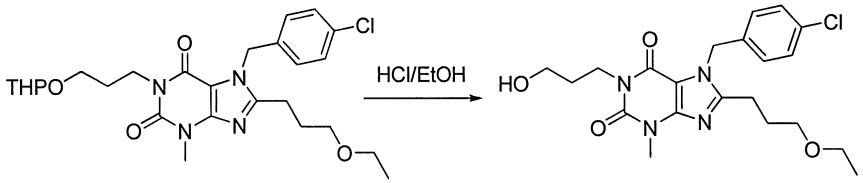

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, 0,247mmol) trong metanol (15ml) được loại khí và nạp lại nitơ 3 lần; sau đó, 10% Pd/C (30mg) được thêm vào. Hỗn hợp này được loại khí và nạp lại hydro 3 lần và khuấy dưới áp suất hydro bằng 45psi (310,3kPa) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng metanol. Nước lọc được cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, hiệu suất 82,6%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS: thời gian lưu 1,447 phút; LCMS $MH^+$ 491.

Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-8-(3-etoxypropyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,204mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung natri hydrua (24,5mg, 0,612mmol, huyền phù 60% trong dầu khoáng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Iodoetan (63,6mg, 0,408mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1 đến 1:1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(3-etoxypropyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (96mg, hiệu suất 90,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: thời gian lưu 1,870 phút; LCMS $MH^+$ 519.

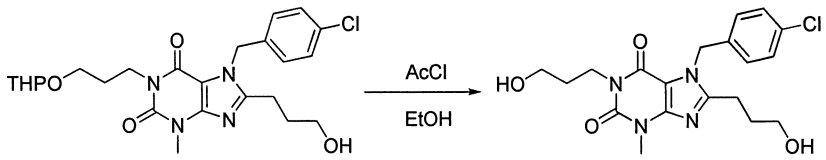
Bước 4. 7-(4-clo-3-metoxybenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như phương pháp nêu trong ví dụ 14, bước 3 để thu được 7-(4-clo-3-metoxybenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (51mg, hiệu suất 56,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,38-7,35 (d, 2H), 7,24-7,22 (d, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,12-4,18 (t, 2H), 3,62-3,59 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,46-3,43 (m, 4H), 2,86-2,82 (t, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,18-1,14 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,384 phút; LCMS $MH^+$ 435.

Ví dụ 49

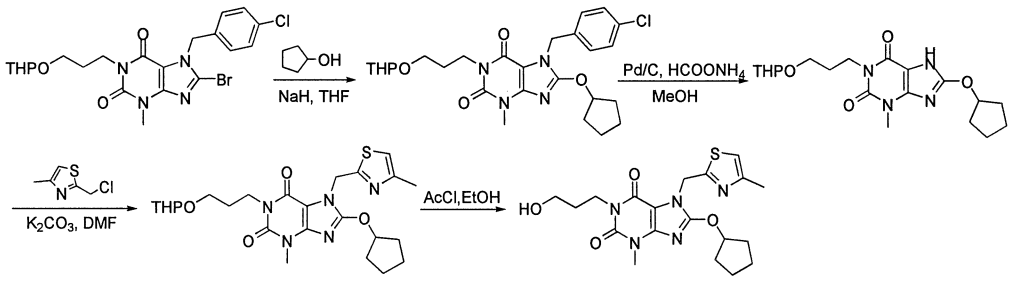
7-(4-clobenzyl)-1,8-bis (3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



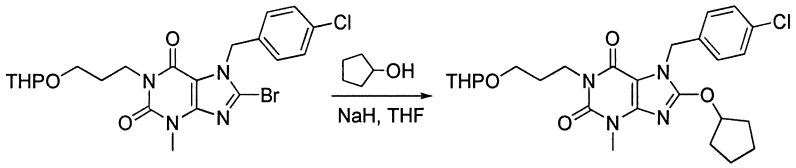

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, 0,061mmol, ví dụ 48, bước 3) trong rượu etylic (20ml) được bổ sung axetyl clorua (0,2ml, 2,80mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1,8-bis (3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, hiệu suất 60,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,37-7,35 (d, 2H), 7,21-7,22 (d, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,11-4,08 (t, 2H), 3,62-3,59 (t, 4H), 3,56 (s, 3H), 2,87-2,83 (t, 2H), 1,95-1,83 (m, 4H). LCMS: thời gian lưu 1,801 phút; LCMS $MH^+$ 407.

Ví dụ 50

8-(xyclopentyloxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



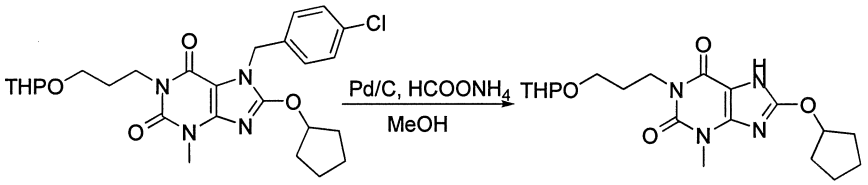

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (GG-000317-120)




Dung dịch chứa xyclopentanol (67mg, 0,78mmol) trong THF (5ml) được bổ sung natri hydrua (39mg, 0,98mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,2g, 0,39mmol, hợp chất trung gian 14)

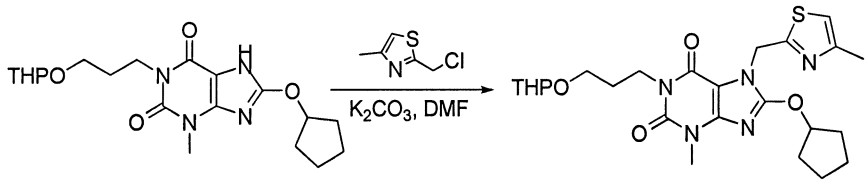
được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ; sau đó, dung dịch nước amoni clorua (2ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm rắn thô. Chất này được tạo huyền phù trong etanol được làm lạnh bằng nước đá, thu hồi bằng cách lọc, và sấy trong chân không để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (180mg, hiệu suất 89,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 2,085 phút; LCMS $MH^+$-THP 433.

Bước 2. 8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (180mg, 0,35mmol) trong metanol (10ml) được bổ sung amoni format (220mg, 3,5mmol) và 5% Pd/C (20mg). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và lọc. Nước lọc được cô để thu được 8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, hiệu suất 87,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 1,345 phút; LCMS $MH^+$-THP 309.

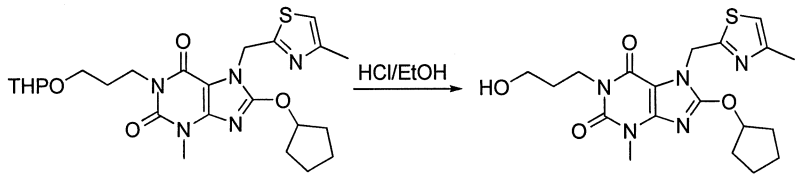
Bước 3. 8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-7-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,12g, 0,31mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung 2-(clometyl)-4-metylthiazol (91mg, 0,62mmol, hợp chất trung gian 54), kali

cacbonat (85mg, 0,62mmol), và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 1,704 phút; LCMS $MH^+$-THP 470.

Bước 4. 8-(xyclopentyloxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

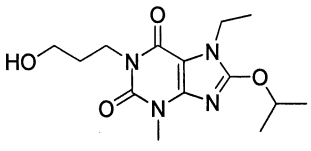



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 48, bước 2 để thu được 8-(xyclopentyloxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, hiệu suất 60,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,84 (d. 1H), 5,55 (s, 2H), 5,46-5,50 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,42 (d, 3H), 1,87-1,97 (m, 6H), 1,62-1,79 (m, 4H). LCMS: thời gian lưu 2,163 phút; LCMS $MH^+$ 420.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 51a đến 51j dưới đây được điều chế theo phương pháp của ví dụ 50,

Ví dụ 51a

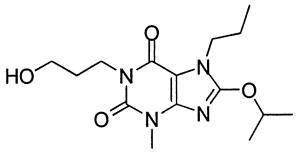
7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Chất rắn màu trắng, 50mg, hiệu suất 58,8%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 5,15-5,20 (m, 1H), 4,46 (t, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,38 (d, 6H), 1,25 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,946 phút; LCMS $MH^+$ 311.

Ví dụ 51b

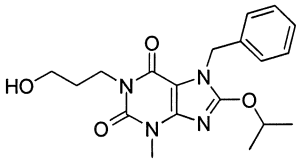
1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-3-metyl-7-propyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 39mg, hiệu suất 44,3%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 5,15-5,21 (m, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,41 (q, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 4H), 1,37 (d, 6H), 0,81 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,149 phút; LCMS $MH^+$ 325.

Ví dụ 51c

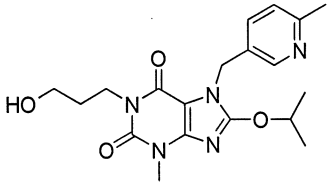
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 26mg, hiệu suất 31,7%: $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40-7,42 (dd, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,17-4,20 (t, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,51 (m, 5H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,43-4,44 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,336 phút; LCMS $MH^+$ 373.

Ví dụ 51d

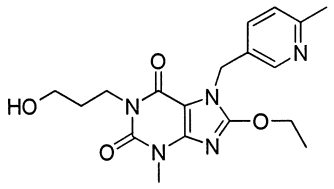
1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-3-metyl-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 50mg, hiệu suất 30,4%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 7,78-7,76 (dd, 1H), 7,31-7,29 (d, 1H), 5,32 (s, 3H), 4,11-4,08 (t, 2H), 3,62-3,59 (t, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,45-1,44 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 1,581 phút; LCMS $MH^+$ 388.

Ví dụ 51e

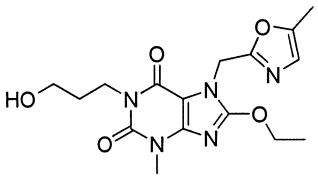
8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 17mg, hiệu suất 28,7%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 7,75-7,78 (dd, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 5,32 (s, 3H), 4,58-4,63 (q, 2H), 4,07-4,10 (t, 2H), 3,58-3,61 (t, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,84-1,88 (q, 2H), 1,45-1,48 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,371 phút; LCMS $MH^+$ 374.

Ví dụ 51f

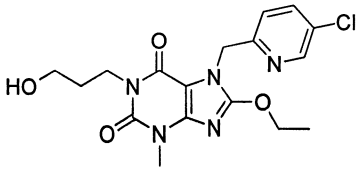
8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metyloxazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 19mg, hiệu suất 30,6%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 6,73 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,57-4,62 (q, 2H), 4,04-4,07 (t, 2H), 3,56-3,59 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,82-1,86 (q, 2H), 1,40-1,44 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,516 phút; LCMS $MH^+$ 364.

Ví dụ 51g

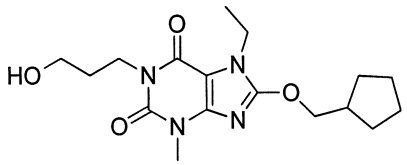
7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 13mg, hiệu suất 31,2%: $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 7,64-7,66 (dd, 1H), 7,20-7,22 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,55-4,60 (q, 2H), 4,14-4,16 (t, 2H), 3,59-3,61 (t, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,46-3,49 (t, 3H), 1,86-1,88 (m, 2H), 1,40-1,42 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 1,896 phút; LCMS $MH^+$ 394.

Ví dụ 51h

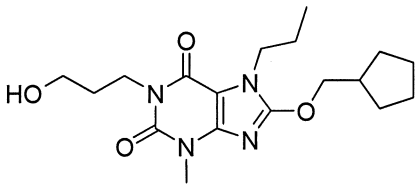
8-(xyclopentylmetoxy)-7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu vàng nhạt, 11mg, hiệu suất 20,7%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 4,45-4,35 (t, 1H), 4,35-4,33 (d, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,92-3,88 (t, 2H), 3,45-3,40 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 8H), 1,37-1,24 (m, 5H). LCMS: thời gian lưu 2,485min; LCMS $MH^+$ 351.

Ví dụ 51i

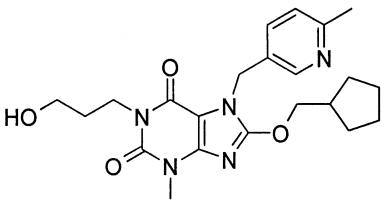
8-(xyclopentylmetoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-propyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 16mg, hiệu suất 31,5%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 4,45-4,34 (t, 1H), 4,35-4,33 (d, 2H), 3,99-3,96 (t, 2H), 3,91-3,88 (t, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,78-1,52 (m, 8H), 1,35-1,31 (m, 2H), 0,84-0,80 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,670 phút; LCMS $MH^+$ 365.

Ví dụ 51j

8-(xyclopentylmetoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

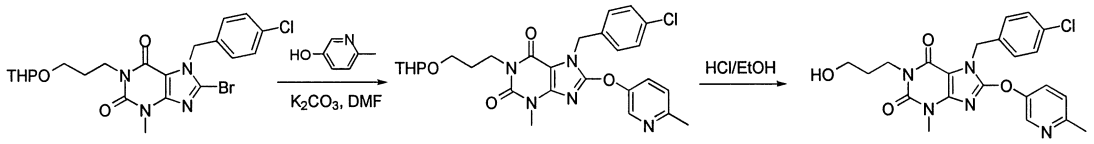


Chất rắn màu trắng, 25mg, hiệu suất 49,9%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,43 (s, 1H), 7,61-7,58 (dd, 1H), 7,24-7,22 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,47-4,44 (t, 1H), 4,35-4,34 (d, 2H), 3,93-3,89 (t, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13-2,11 (m, 1H),

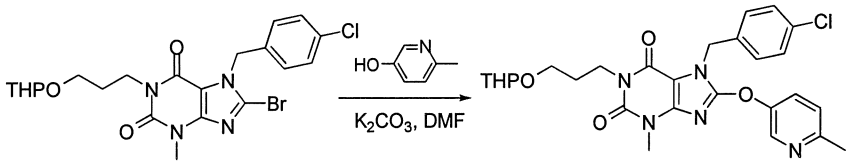
1,70-1,51 (m, 8H), 1,28-1,25 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 1,761 phút; LCMS $MH^+$ 428.

Ví dụ 52

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua

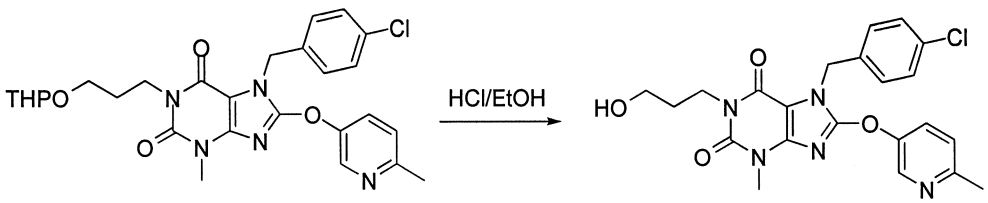



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,195mmol, hợp chất trung gian 14) trong trong DMF (5ml) được bổ sung 6-metylpyridin-3-ol (24mg, 0,22mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (76mg, 0,55mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, làm khô và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (79mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: thời gian lưu 2,297 phút; LCMS $MH^+$ -THP 456.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

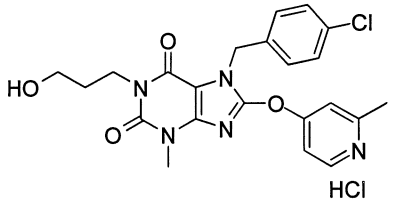


Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (79mg, 0,146mmol) trong dung dịch etanolic HCl 1N (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô cho tới khi khô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (35mg, hiệu suất 52,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, 1H), 7,59-7,57 (d, 1H), 7,45 (s, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,45-3,42 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,71-1,67 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,207 phút; LCMS $MH^+$ 456.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 53a và 53b dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 52.

Ví dụ 53a

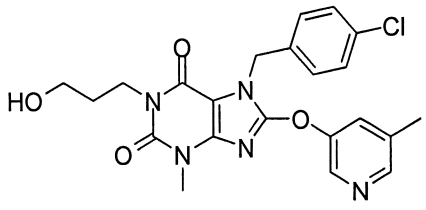
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-metylpyridin-4-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua




Chất rắn màu trắng, tách ra dưới dạng muối HCl, 30mg, hiệu suất 36,6%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,48-8,46 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,95-3,92 (t, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,72-1,69 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 1,716 phút; LCMS $MH^+$ 456.

Ví dụ 53b

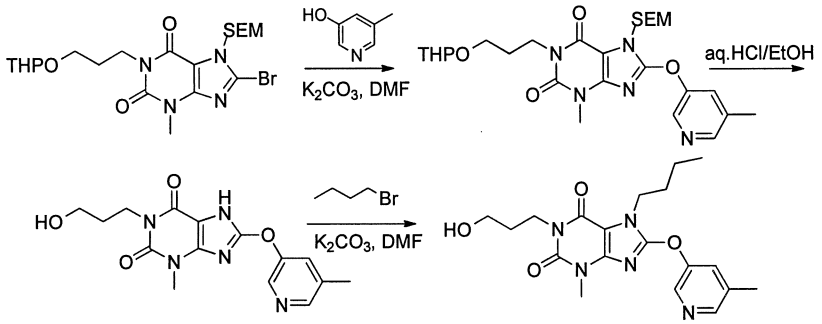
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



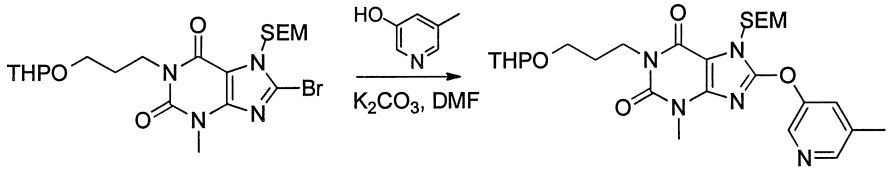
Chất rắn màu trắng, 40mg, hiệu suất 48,8%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,45-8,44 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65 (s,1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 4,50-4,47 (t, 1H), 3,94-3,91 (t, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,66 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,259 phút; LCMS $MH^+$ 456.

Ví dụ 54

7-butyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

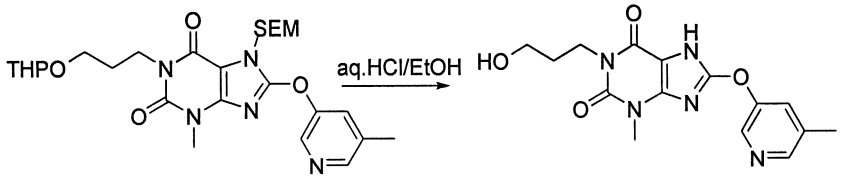



Bước 1. 3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



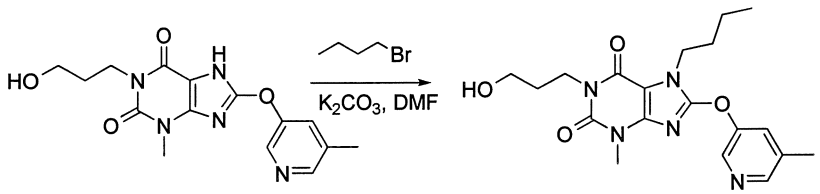

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 52, bước 1 từ hợp chất trung gian 16, bước 1 để thu được 3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (300mg, hiệu suất 97,6%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 1,838 phút; LCMS M-THP+H 462.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (300mg, 0,554mmol) trong rượu etylic (10ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (3ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, cô và lọc để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (159mg, hiệu suất 86,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: thời gian lưu 0,356 phút; LCMS $MH^+$ 332.

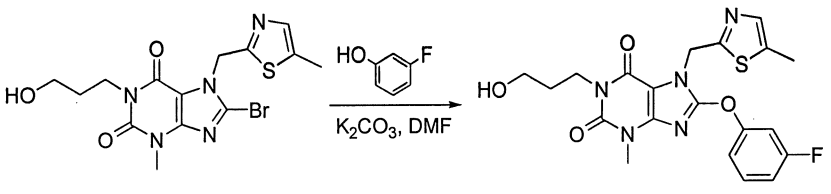
Bước 3. 7-butyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 44, bước 3 để thu được 7-butyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, hiệu suất 42,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) = 8,48-8,47 (d, 1H), 8,37-8,36 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,51-4,48 (t, 1H), 4,22-4,19 (t, 2H), 3,94-3,91 (t, 2H), 3,46-3,43 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 2H), 0,93-0,89 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,854 phút; LCMS $MH^+$ 388.

Ví dụ 55

8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



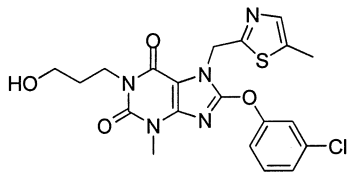

Dung dịch chứa 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg,0,12mmol, hợp chất trung gian 16) trong DMF (3ml) được bổ sung 3-flophenol (23mg, 0,17mmol) và kali cacbonat (75g, 0,24mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp

này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (11mg, hiệu suất 20,75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,42-7,48 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,47 (d, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 1,273 phút; LCMS $MH^+$ 446.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 56a đến 56i dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 55.

Ví dụ 56a

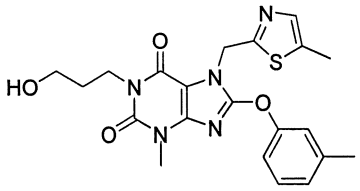
8-(3-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 17mg, hiệu suất 30,9%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,42-7,47 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,44 (s,3 H), 2,48 (d,3 H),1,85-1,90 (m,2 H). LCMS: thời gian lưu 2,246 phút; LCMS $MH^+$ 462.

Ví dụ 56b

1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(m-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

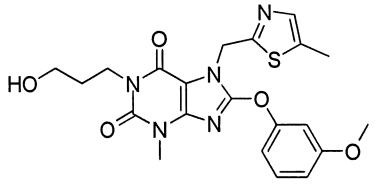


Chất rắn màu trắng, 25mg, hiệu suất 47,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,42 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,43 (s,

3H), 2,48 (d, 3H),2,38 (s, 3H),1,84-1,91 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,199 phút; LCMS $MH^+$ 442.

Ví dụ 56c

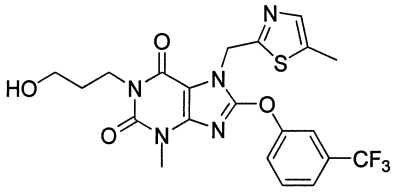
1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenoxy)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 18mg, hiệu suất 47,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,41 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,85-6,91 (m, 3H), 5,74 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,47 (d, 3H), 1,84-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,092 phút; LCMS $MH^+$ 458.

Ví dụ 56d

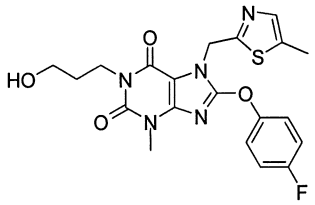
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 45mg, hiệu suất 47,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,64-7,71 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,45 (s,3 H), 2,47 (d,3 H), 1,85-1,91 (m,2 H). LCMS: thời gian lưu 2,349 phút; LCMS $MH^+$ 496.

Ví dụ 56e

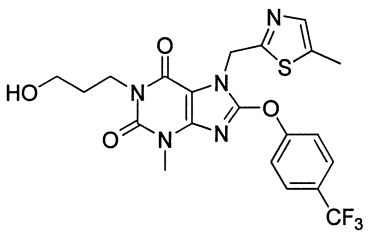
8-(4-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 23mg, hiệu suất 43,4%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,42 (d, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,48 (d, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,108 phút; LCMS $MH^+$ 446.

Ví dụ 56f

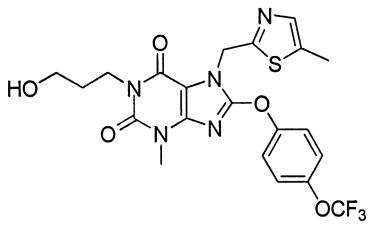
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 20mg, hiệu suất 40,4%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,78 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,48 (d, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,386 phút; LCMS $MH^+$ 496.

Ví dụ 56g

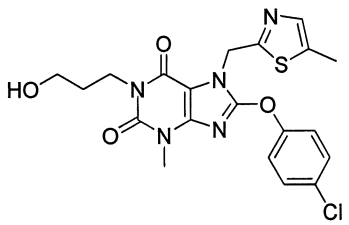
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-8-(4-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 19mg, hiệu suất 31,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,46-7,49 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,432 phút; LCMS $MH^+$ 512.

Ví dụ 56h

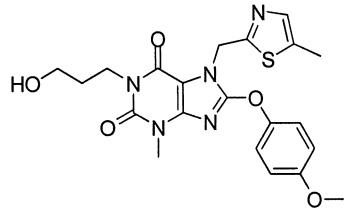
8-(4-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 15mg, hiệu suất 31,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,42-7,48 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,48 (d, 3H), 1,85-1,91 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,273 phút; LCMS $MH^+$ 462.

Ví dụ 56i

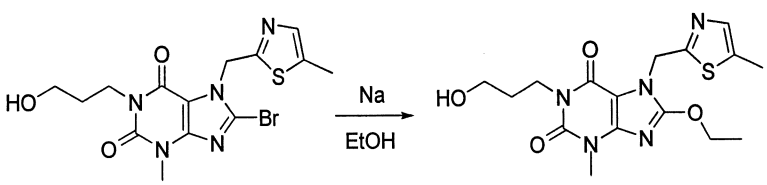
1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-metoxyphenoxy)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 13mg, hiệu suất 31,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,42 (d, 1H), 7,23 (dd, 2H), 6,98 (dd, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,48 (d, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,104 phút; LCMS $MH^+$ 458.

Ví dụ 57

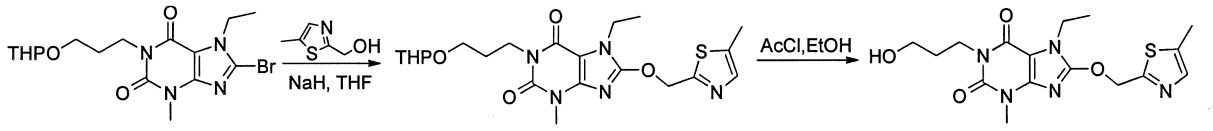
8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 8-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg,0,12mmol, hợp chất trung gian 16) trong etanol (2ml) được bổ sung natri (10mg, 0,4mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylthiazol-2-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (27mg, 59,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,38 (d, 1H), 5,55 (s, 2H) ,4,60 (q, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,45 (d, 3H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,43 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,680 phút; LCMS $MH^+$ 380,

Ví dụ 58

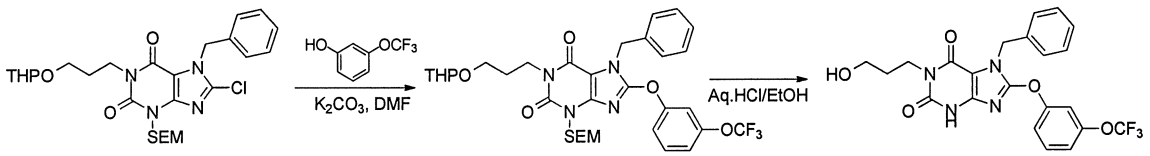
7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-((5-metylthiazol-2-yl)metoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



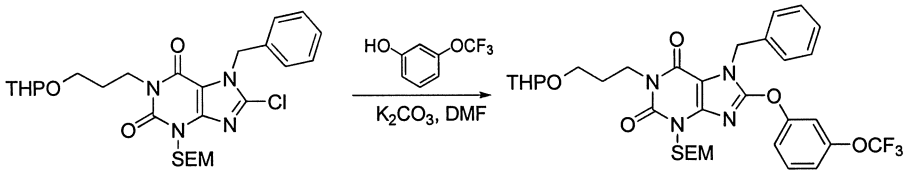

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 36 từ hợp chất trung gian 6. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-((5-metyl-thiazol-2-yl)metoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5mg, hiệu suất 6,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,53 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,36 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,760 phút; LCMS $MH^+$ 380,

Ví dụ 59

7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

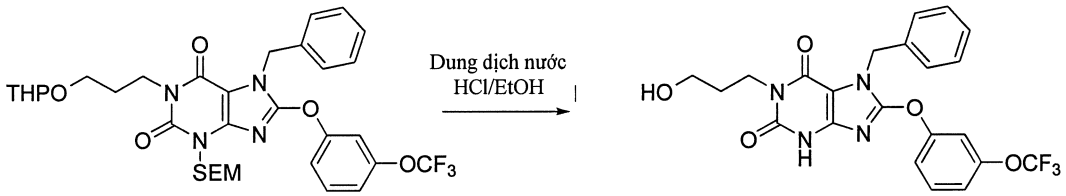



Bước 1. 7-benzyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-benzyl-8-clo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (4,7g, 8,58mmol, hợp chất trung gian 18) trong DMF (15ml) được bổ sung 3-(triflometoxy)phenol (1,83g, 10,28mmol) và kali cacbonat (2,4g, 17,39mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5,3g, hiệu suất 89,3%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 3,974 phút; LCMS M+Na 713.

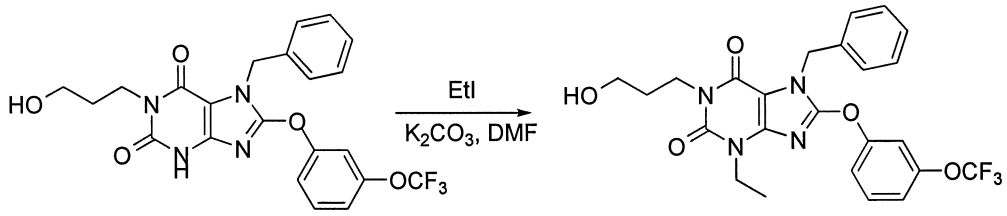
Bước 2. 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-benzyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5,3g, 7,68mmol) trong rượu etylic (20ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (4,5g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 11,93 (s, 1H), 7,62-7,57 (t, 1H), 7,44-7,32 (m, 8H), 5,42 (s, 2H), 4,49-4,46 (t, 1H), 3,89-3,86 (t, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,560 phút; LCMS $MH^+$ 477.

Ví dụ 60

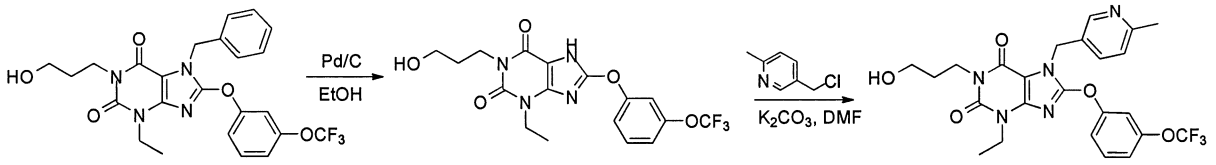
7-benzyl-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



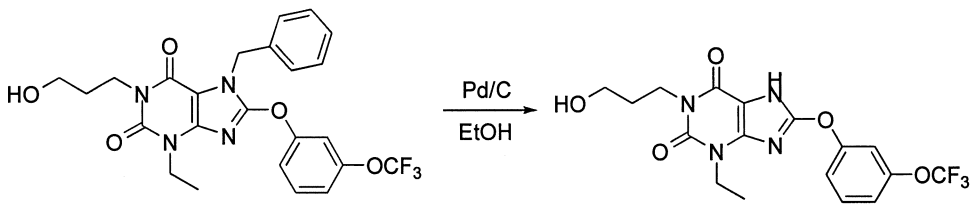

Dung dịch chứa 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,2g, 2,52mmol, ví dụ 59) trong DMF (5ml) được bổ sung iodoetan (0,7g, 4,49mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (0,7g, 5,07mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ; tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-benzyl-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,62g, hiệu suất 49,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,62-7,57 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 7H), 5,44 (s, 2H), 4,51-4,48 (t, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,47-3,42 (q, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,16-1,13 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,974 phút; LCMS $MH^+$ 505.

Ví dụ 61

3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

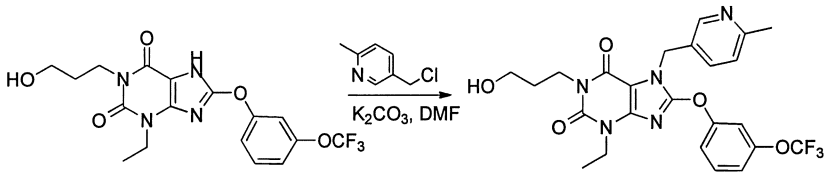



Bước 1. 3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



7-benzyl-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,62g, 1,23mmol, ví dụ 60) được hòa tan trong etanol (20ml); tiếp đó, hỗn hợp này được loại khí và nạp lại nitơ ba lần. Amoni format (0,5g, 7,94mmol) và 10% Pd/C (30mg) được thêm vào vào. Hỗn hợp này lại được loại khí và nạp lại nitơ ba lần; sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và lọc. Bánh lọc được rửa bằng metanol. Nước lọc được cô để thu được 3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,6g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,61-7,57 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,38 (dd, 1H), 7,31-7,29 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,44-3,43 (m, 2H), 1,73-1,66 (t, 2H), 1,17-1,13 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,350 phút; LCMS $MH^+$ 415.

Bước 2. 3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

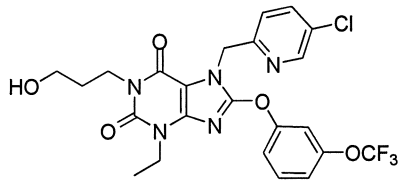



Dung dịch chứa 3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (110mg, 0,22mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung 5-(clometyl)-2-metylpyridin (50mg, 0,4mmol), kali cacbonat (91mg, 0,66mmol), và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, hiệu suất 44,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,53 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,48 (t, 1H), 3,85-3,96 (m, 4H), 3,44 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,14 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,097min; LCMS $MH^+$ 520,

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 62a đến 62d dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 61.

Ví dụ 62a

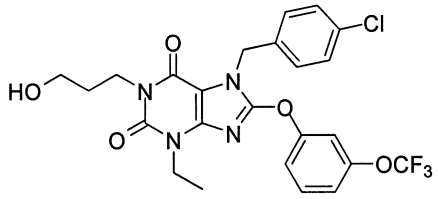
7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 30mg, hiệu suất 28,1%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 7,84-7,87 (dd, 1H), 7,53-7,57 (t, 1H), 7,46-7,48 (d, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,22-7,24 (d, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,03-4,08 (m, 4H), 3,56-3,59 (t, 2H), 1,82-1,85 (q, 2H), 1,26-1,29 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,701 phút; LCMS $MH^+$ 540,

Ví dụ 62b

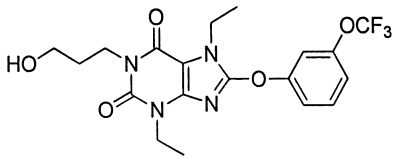
7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 15mg, hiệu suất 20,1%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,60-7,56 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 5H), 7,30-7,28 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,49 (bs, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,14-1,10 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,906 phút; LCMS $MH^+$ 539.

Ví dụ 62c

3,7-dietyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

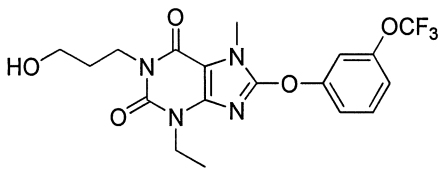


Chất rắn màu trắng, 15mg, hiệu suất 20,1%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,57 (m, 2H), 7,47-7,45 (dd, 1H), 7,34-7,32 (d, 1H), 4,49-4,47 (t, 1H), 4,25-4,20 (q, 2H),

3,96-3,85 (m, 4H), 3,47-3,38 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,39-1,36 (t, 3H), 1,16-1,13 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,667 phút; LCMS $MH^+$ 443.

Ví dụ 62d

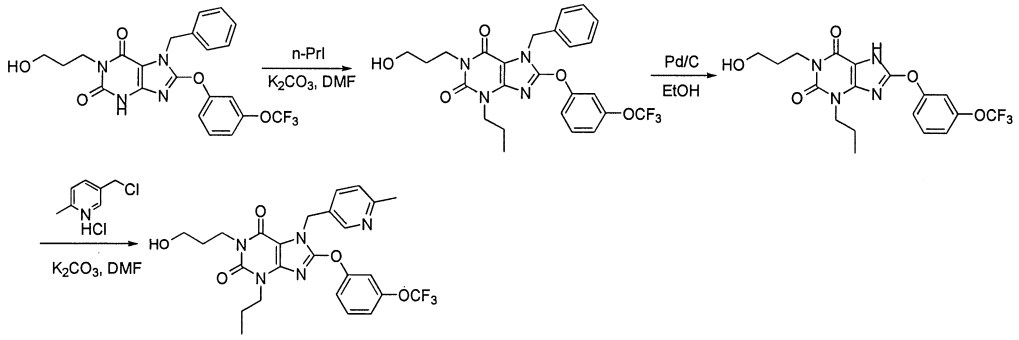
3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-7-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



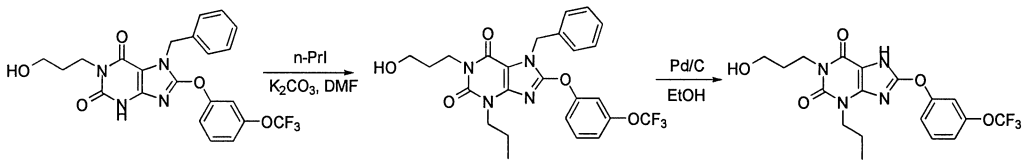
Chất rắn màu trắng, 15mg, hiệu suất 14,2%: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,64-7,59 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,44 (dd, 1H), 7,33-7,31 (d, 1H), 4,50-4,48 (t, 1H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,46-3,42 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,15-1,12 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,504 phút; LCMS $MH^+$ 429.

Ví dụ 63

1-(3-hydroxypropyl)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-3-propyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

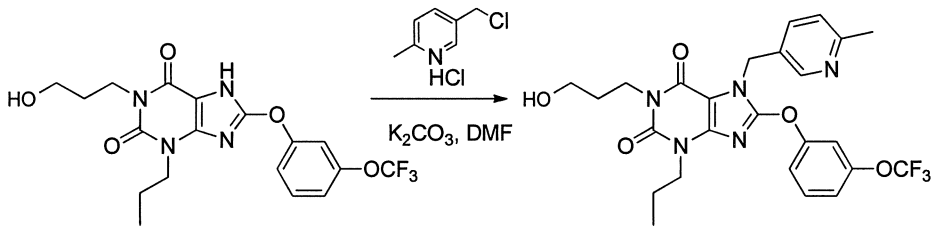


Bước 1. 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong các ví dụ 60 và 61, bước 1 từ sản phẩm của ví dụ 59, dưới dạng chất rắn màu trắng, 180mg, hiệu suất 70,1%: LCMS: thời gian lưu 1,452 phút; LCMS $MH^+$ 429.

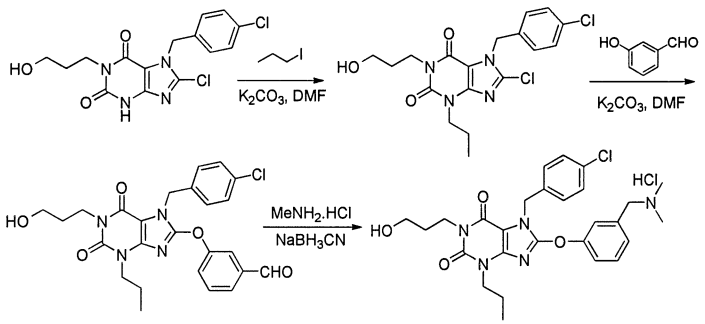
Bước 2. 1-(3-hydroxypropyl)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-3-propyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



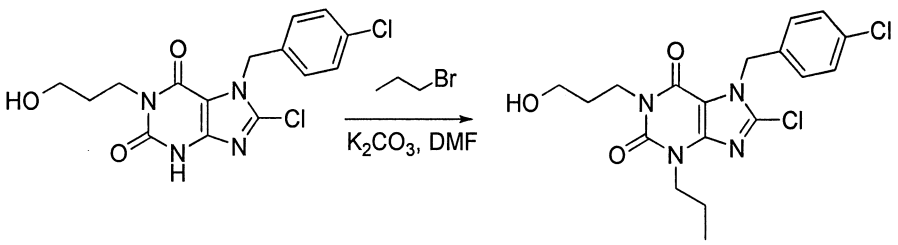

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 61, bước 2. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxypropyl)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-3-propyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (7,1mg, hiệu suất 15,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,53-8,52 (d, 1H), 7,72-7,68 (dd, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,45-7,42 (dd, 1H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 7,26-7,24 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,50-4,47 (t, 1H), 3,95-3,91 (t, 2H), 3,82-3,78 (t, 2H), 3,46-3,42 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73-1,58 (m, 4H), 0,82-0,78 (t,3H). LCMS: thời gian lưu 2,276 phút; LCMS $MH^+$ 534.

Ví dụ 64

7-(4-clobenzyl)-8-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

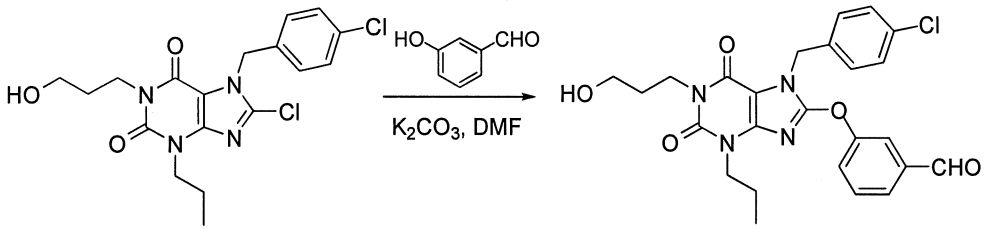



Bước 1. 8-clo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



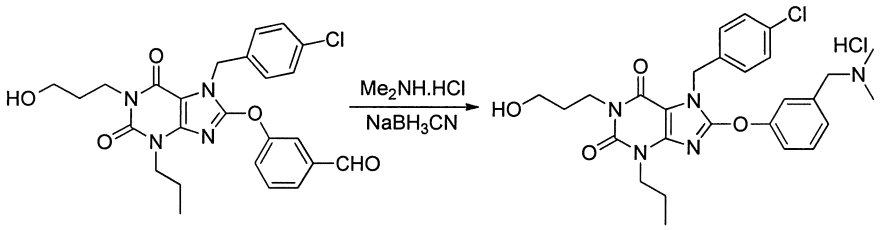
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 60 dưới dạng chất rắn màu trắng (160mg, hiệu suất 72,3%): LCMS: thời gian lưu 1,574 phút; LCMS $MH^+$ 411.

Bước 3. 3-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-2,6-dioxo-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yloxy)benzaldehyt




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 59, bước 1 dưới dạng dầu màu vàng (190mg, hiệu suất 70,9%): LCMS: thời gian lưu 1,663 phút; LCMS $MH^+$ 497.

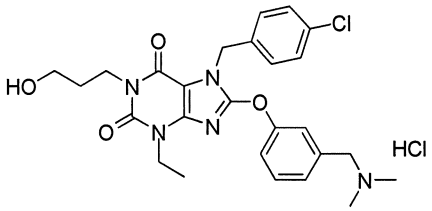
Bước 4. 7-(4-clobenzyl)-8-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 39, bước 2 và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg, 14,3%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 11,04 (bs, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 4,29-4,28 (d, 2H), 3,95-3,91 (t, 2H), 3,81-3,77 (t, 2H), 3,45-3,42 (t, 2H), 2,68-2,67 (d, 6H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 0,81-0,77 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,755 phút; LCMS $MH^+$ 526.

Ví dụ 65

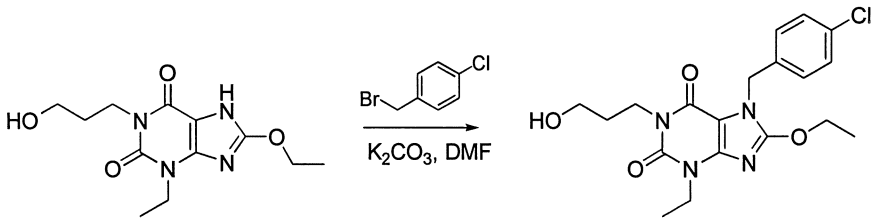
7-(4-clobenzyl)-8-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 64 dưới dạng chất rắn màu trắng (13mg, hiệu suất 14,5%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 4,31-4,29 (d, 2H), 3,95-3,91 (t, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,46-3,42 (t, 2H), 2,69-2,67 (d, 6H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,15-1,11 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,668 phút; LCMS $MH^+$ 512 .

Ví dụ 66

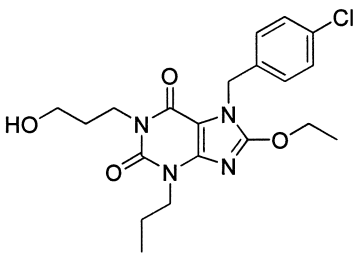
7-(4-clobenzyl)-8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, 0,248mmol, hợp chất trung gian 26) trong DMF (3ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-4-clobenzen (80mg, 0,390mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (60mg, 0,435mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ, sau đó pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-etoxy-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, hiệu suất 14,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,43-7,41 (d, 2H), 7,34-7,32 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,53-4,44 (m, 3H), 3,99-3,88 (m, 4H), 3,45-3,39 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,37-1,33 (t, 3H), 1,23-1,19 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,654 phút; LCMS $MH^+$ 407.

Ví dụ 67

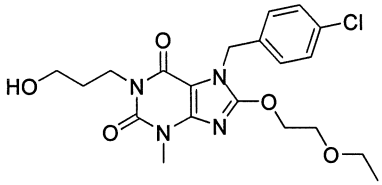
7-(4-clobenzyl)-8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp của hợp chất trung gian 26 và ví dụ 66 dưới dạng chất rắn màu trắng (5mg, hiệu suất 17,0%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,43-7,42 (d, 2H), 7,33-7,31 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,52-4,47 (m, 3H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,44-3,41 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,36-1,33 (t, 3H), 0,88-0,84 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,837 phút; LCMS $MH^+$ 421.

Ví dụ 68

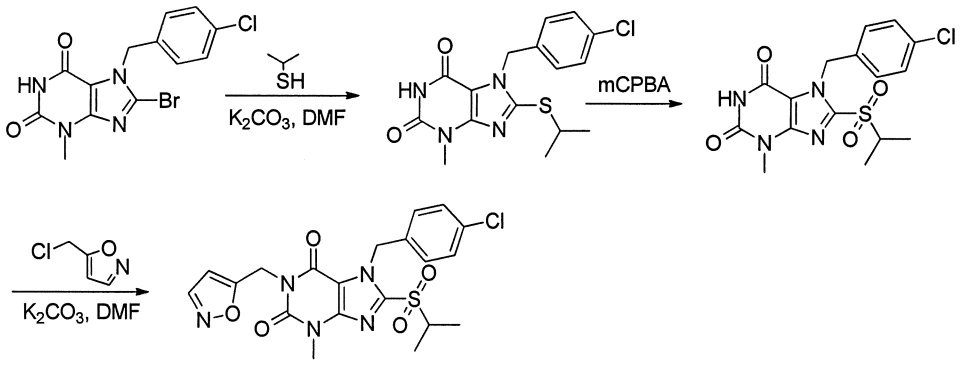
7-(4-clobenzyl)-8-(2-etoxyetoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



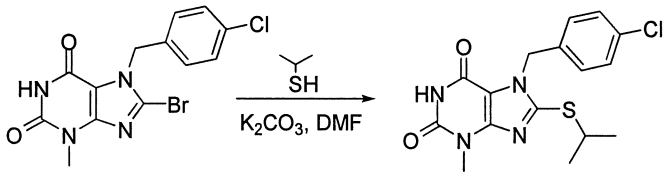
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước nêu trong ví dụ 36 dưới dạng chất rắn màu trắng (33mg, hiệu suất 26,2%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,34-7,41 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,47 (t, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,41-3,47 (m, 7 H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,08 (t, 3 H). LCMS: thời gian lưu 2,423 phút; LCMS $MH^+$ 437.

Ví dụ 69

7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylsulfonyl)-1-(isoxazol-5-ylmetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

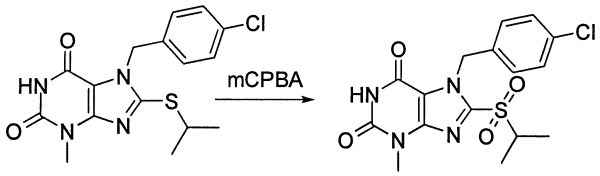


Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylthio)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



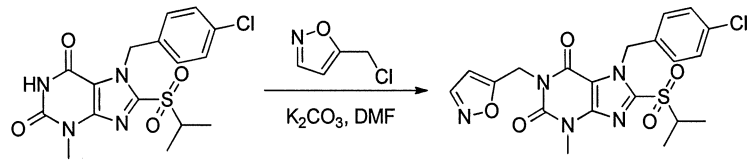
Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,2g, 0,54mmol, hợp chất trung gian 8) trong DMF (5ml) được bổ sung propan-2-thiol (0,2g, 2,7mmol) và kali cacbonat (0,38g, 2,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (0,2g), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 1,015 phút; LCMS $MH^+$ 365.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylthio)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,2g, 0,55mmol) trong cloform (10ml) được bổ sung MCPBA (0,19g, 1,37mmol) từng phần ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm rắn thô, sản phẩm này được nghiền trong etanol và thu hồi để tạo ra 7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,19g, hiệu suất 84,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 1,322 phút; LCMS $MH^+$ 397.

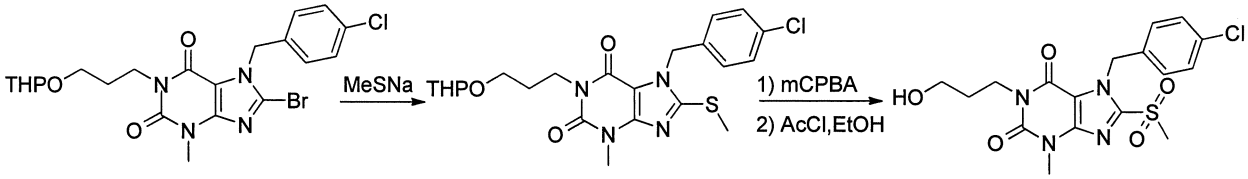
Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylsulfonyl)-1-(isoxazol-5-ylmetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



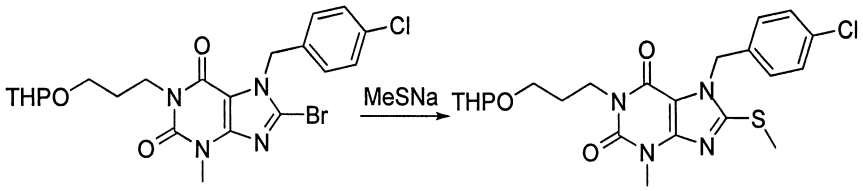

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, 0,20mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung 5-(clometyl)-isoxazol (55mg, 0,5mmol, hợp chất trung gian 41), kali cacbonat (58mg, 0,42mmol), và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(isopropylsulfonyl)-1-(isoxazol-5-ylmetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (39mg, hiệu suất 40,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,49 (d, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,28 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,21 (s, 2H),3,60-3,73 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,25 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,772 phút; LCMS $MH^+$ 478

Ví dụ 70

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(metylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



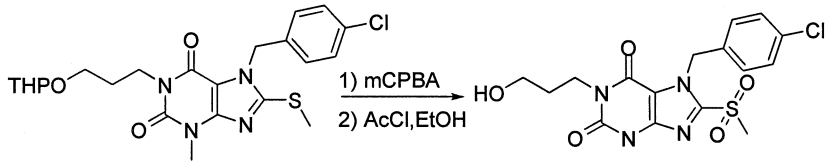

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(metylthio)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,15g, 0,35mmol, hợp chất trung gian 14) được hòa tan

trong natri thiometoxit (5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 1,875 phút; LCMS $MH^+$-THP 395.

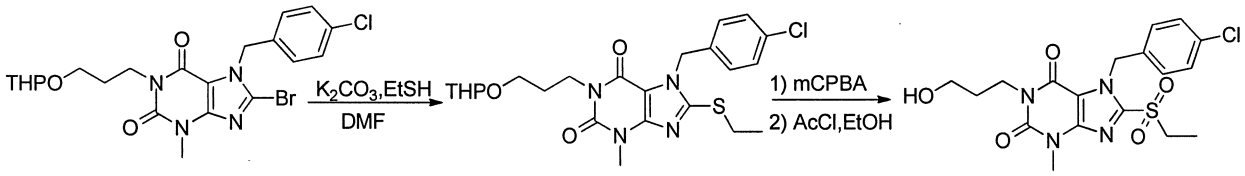
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(metylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



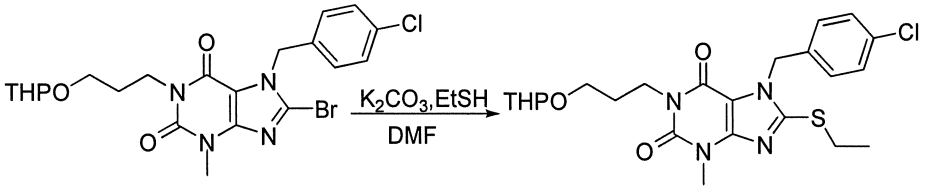

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(metylthio)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,14g, 0,35mmol) trong cloform (10ml) được bổ sung MCPBA (0,15g, 0,87mmol) từng phần ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu này được hòa tan trong etanol (5ml); sau đó, axetyl clorua (0,2ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(metylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, hiệu suất 10,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,34-7,42 (m, 4H), 5,97 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (s, 3H),1,84-1,89 (m, 2 H). LCMS: thời gian lưu 2,052 phút; LCMS $MH^+$ 427

Ví dụ 71

7-(4-clobenzyl)-8-(etylsulfonyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

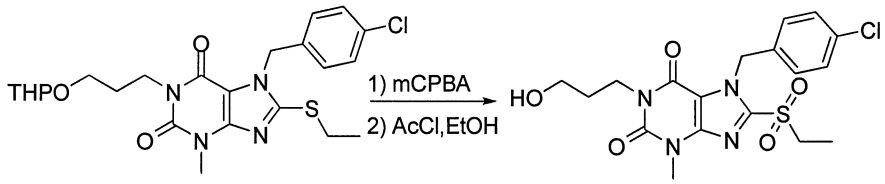


Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-(etylthio)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,15g, 0,29mmol, hợp chất trung gian 14) trong DMF (10ml) được bổ sung etanthiol (27mg, 0,44mmol) và kali cacbonat (81mg, 0,58mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 1,912 phút; LCMS $MH^+$-THP 409.

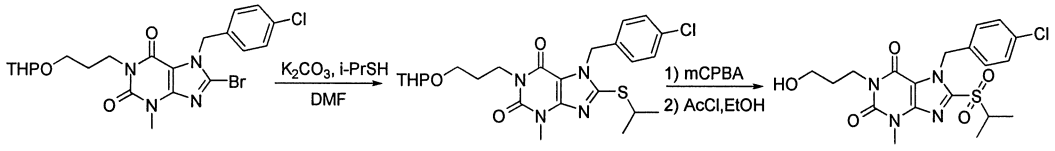
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(etylsulfonyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 70, bước 2 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(etylsulfonyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (26mg, hiệu suất 20,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ = 7,34-7,41 (m, 4H), 5,98 (s, 2H), 4,11 (t, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,57 (s, 3H),3,47-3,53 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,31 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,192 phút; LCMS $MH^+$ 441.

Ví dụ 72

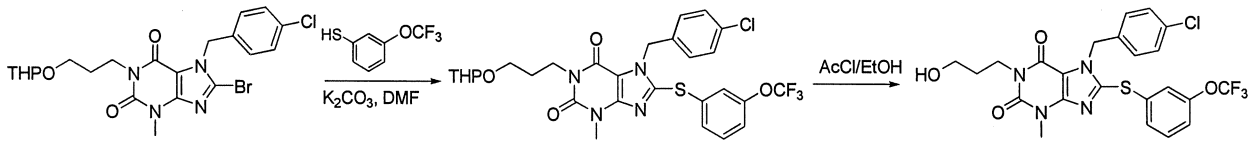
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



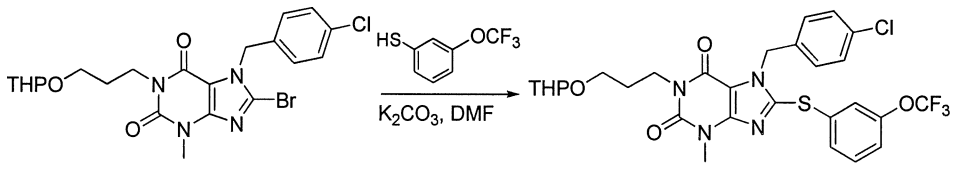

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 71 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(etylsulfonyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (26mg, hiệu suất 20,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43-7,45 (d, 2H), 7,31-7,34 (d, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,19-4,22 (t, 2H), 3,73-3,76 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,04-3,06 (t, 1H), 1,90-1,93 (m, 2H), 1,38-1,40 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,311 phút; LCMS $MH^+$ 455.

Ví dụ 73

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

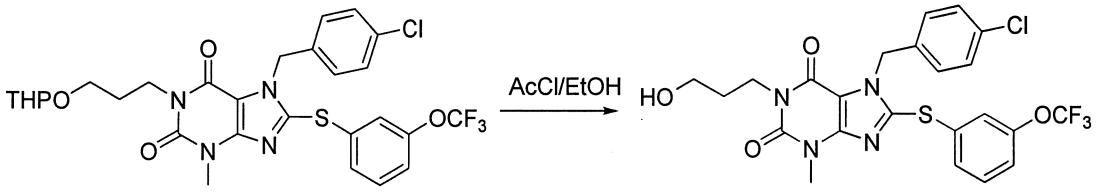



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)phenylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 71, bước 1 và bằng cách sử dụng 3-(triflometoxy)benzenthiol, dưới dạng dầu màu vàng (100mg, hiệu suất 81,9%). LCMS: thời gian lưu 2,098 phút; LCMS $MH^+$-THP 541.

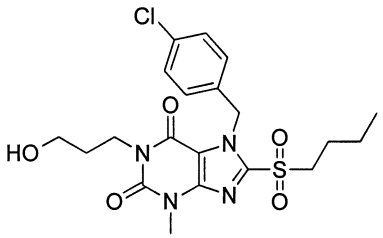
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 37, bước 2 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20mg, hiệu suất 23,1%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,42 (t, 1H), 7,33-7,30 (m, 5H), 7,24-7,22 (d, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,49-4,46 (t, 1H), 3,95-3,92 (t, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,72-1,69 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,950 phút; LCMS $MH^+$ 541.

Ví dụ 74

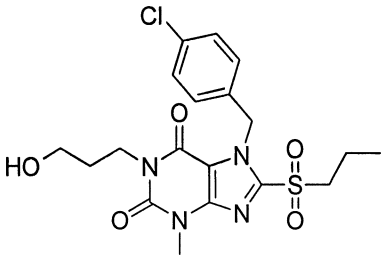
8-(butylsulfonyl)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 71 dưới dạng dầu màu vàng nhạt (30mg, hiệu suất 39,3%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,40-7,35 (m, 4H), 5,99 (s, 2H), 4,14-4,10 (t, 2H), 3,64-3,61 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 0,92-0,89 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,671 phút; LCMS $MH^+$ 469.

Ví dụ 75

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

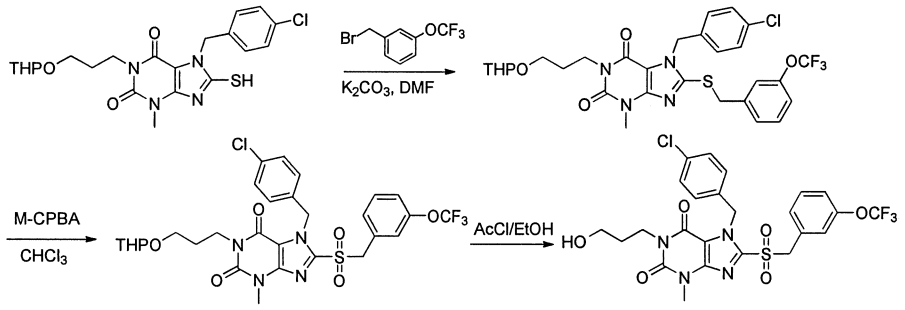


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 71 dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (30mg, hiệu suất 39,5%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,40-7,34 (m, 4H), 5,99 (s, 2H), 4,13-4,09 (t, 2H), 3,63-3,60 (t, 2H), 3,57 (s,

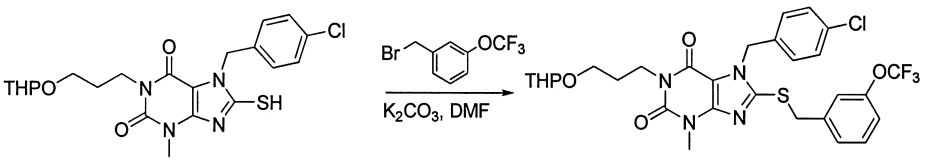
3H), 3,43-3,39 (t, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,04-0,99 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,353 phút; LCMS $MH^+$ 455.

Ví dụ 76

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

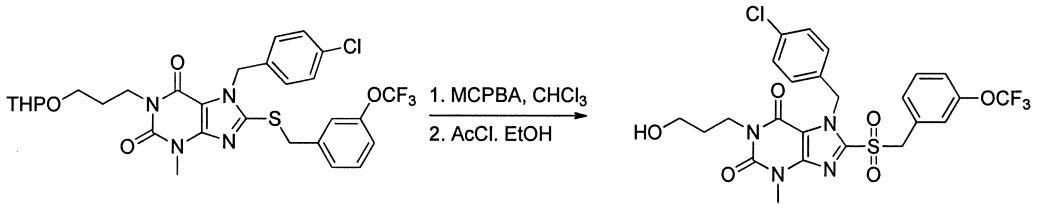



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)benzylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-mercapto-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,216mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-3-(triflometoxy)benzen (66mg, 0,259mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (89mg, 0,645mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)benzylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (120mg, 87,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu 2,106 phút; LCMS $MH^+$-THP 555.

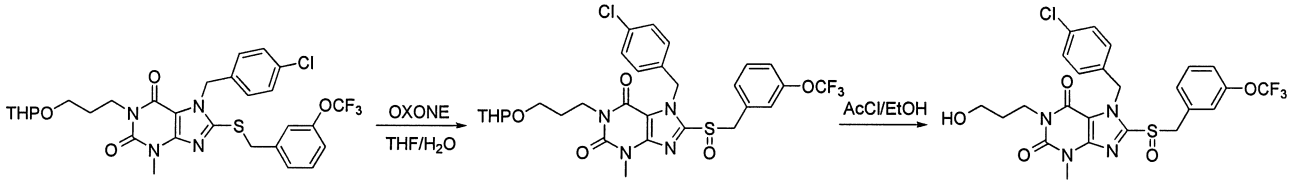
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



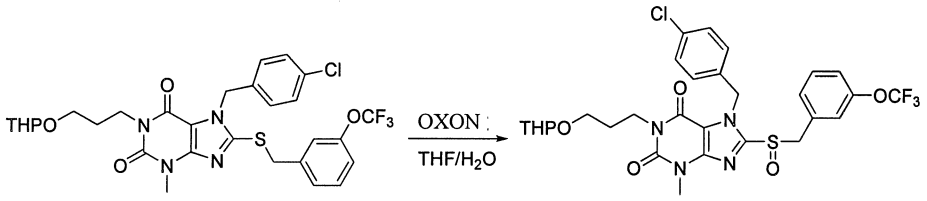

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 70, bước 2, dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 14,3%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,47-7,43 (t, 1H), 7,32-7,30 (d, 2H), 7,27-7,23 (d, 2H), 7,18-7,16 (d, 3H), 5,64 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,10-4,07 (t, 2H), 3,62-3,59 (s, 5H), 1,88-1,81 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,922 phút; LCMS $MH^+$ 587.

Ví dụ 77

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzylsulfinyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



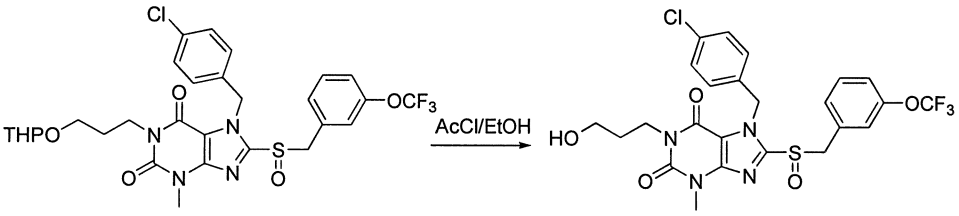

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)benzylsulfinyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-8-(3-(triflometoxy)benzylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, 0,108mmol, ví dụ 129, bước 2) trong THF (4ml) và nước (2ml) được bổ sung Oxon (73mg, 0,119mmol) ở 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước, phân bố giữa DCM và nước, và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Chất thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng dầu mỏ/etyl axetat (1:0 đến 1:1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-

(triflometoxy)benzylsulfinyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, 97,6%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 1,499 phút; LCMS $MH^+$-THP 571.

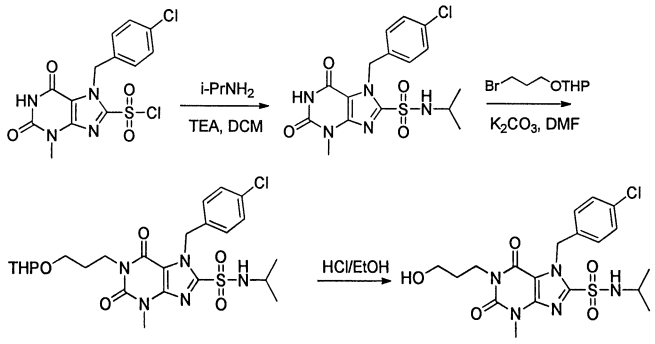
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl-sulfinyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



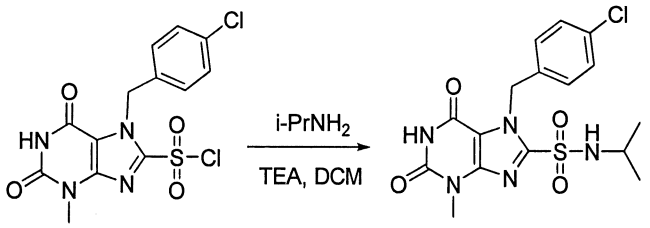

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 37, bước 2, dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 57,4%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,43-7,39 (t, 1H), 7,27-7,23 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 4,89-4,74 (m, 2H), 4,12-4,08 (t, 2H), 3,62-3,59 (m, 5H), 1,88-1,84 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2552 phút; LCMS $MH^+$ 571.

Ví dụ 78

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit

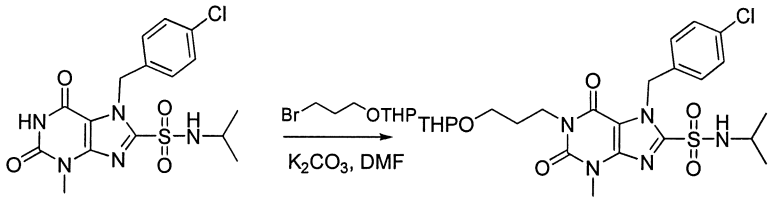



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit



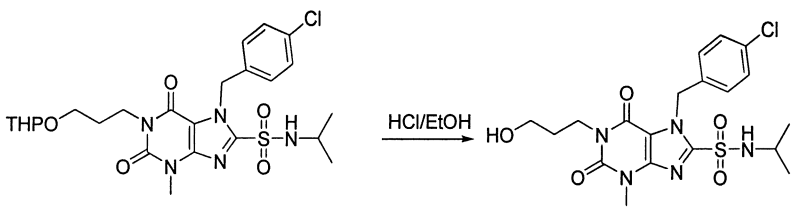
Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonyl clorua (115mg, 0,295mmol, hợp chất trung gian 64) trong DCM (5ml) được bổ sung isopropylamin (17,4mg, 0,59mmol), sau đó bổ sung TEA (60mg, 0,59mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/metanol (50:1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit (59mg, hiệu suất 48,6%) dưới dạng xirô màu vàng. LCMS: thời gian lưu 1,436 phút; LCMS $MH^+$ 412.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit (59mg, 0,143mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (32mg, 0,143mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (30mg, 0,214mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit (61mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: thời gian lưu 1,805 phút; LCMS $MH^+$-THP 470,

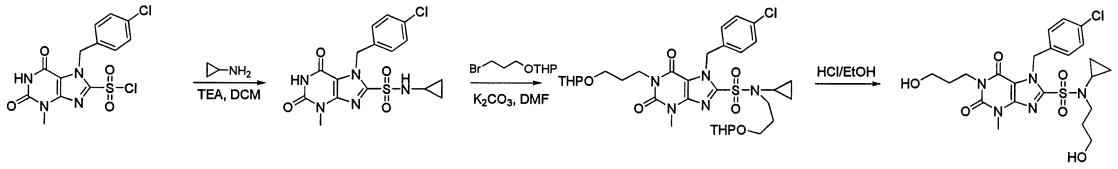
Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit (61mg, 0,11mmol) trong dung dịch HCl etanol 1mM (1ml, 1mmol/l) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-N-isopropyl-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit (17,9mg, hiệu suất 34,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,31-7,38 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 4,06-4,10 (t, 2H), 3,58-3,63 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,83-1,87 (m, 2H), 1,19-1,21 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,315 phút; LCMS $MH^+$ 470,

Ví dụ 79

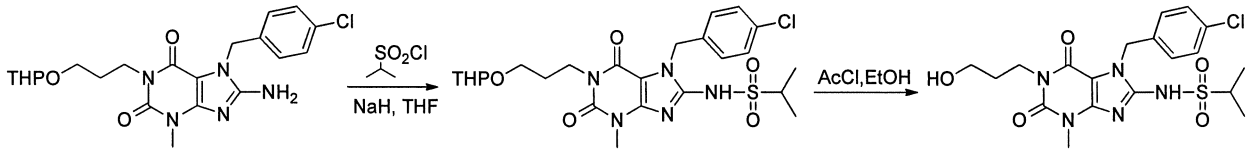
7-(4-clobenzyl)-N-xyclopropyl-N,1-bis (3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit



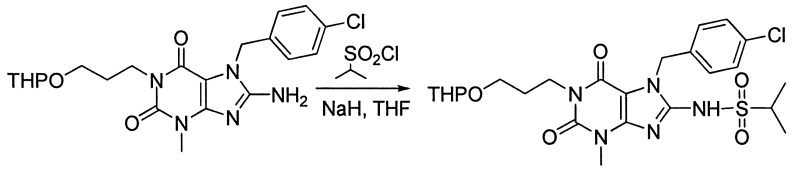

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 78 ngoại trừ ở bước 2, 2 đương lượng 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran được thêm vào. Sản phẩm cuối cùng được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-N-xyclopropyl-N,1-bis (3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-sulfonamit (21mg, hiệu suất 38,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,32-7,39 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 4,07-4,11 (t, 2H), 3,57-3,62 (m, 6H), 3,53 (s, 3H), 2,71-2,75 (m, 1H),1,84-1,95 (m, 4H), 0,91-0,94 (m, 2H), 0,75-,078 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,238 phút; LCMS $MH^+$ 526.

Ví dụ 80

N-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)propan-2-sulfonamit

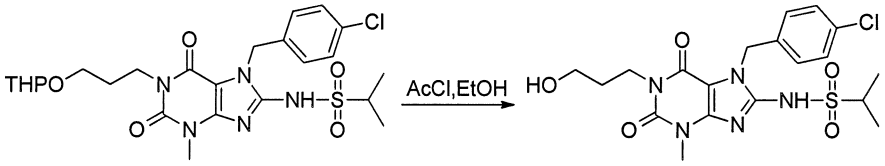



Bước 1. N-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)propan-2-sulfonamit




Dung dịch chứa 8-amino-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (95mg, 0,21mmol, hợp chất trung gian 53) trong THF (5ml) được bổ sung natri hydrua (10mg, 0,23mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ; sau đó, Isopropylsulphonyl clorua (29mg, 0,21mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua (2ml) ở nhiệt độ 0°C và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm dưới dạng xi rô màu vàng (60mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS: thời gian lưu 1,519 phút; LCMS $MH^+$ -THP 470.

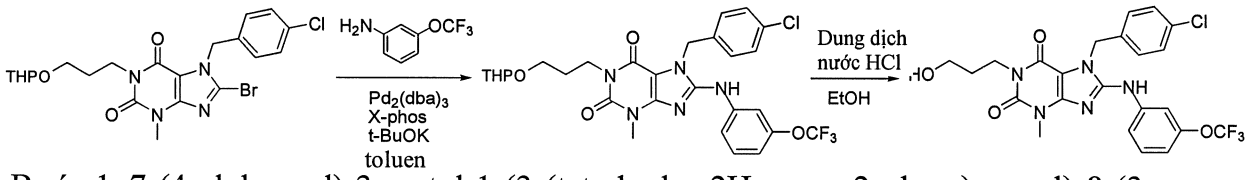
Bước 2. N-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)propan-2-sulfonamit



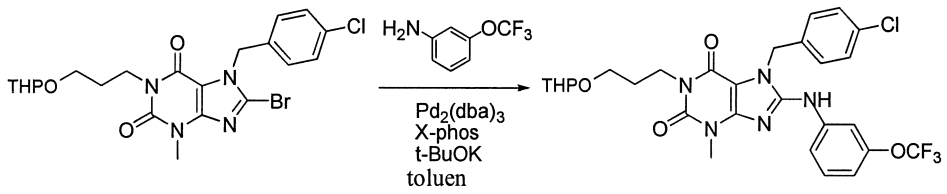

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 37, bước 2 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, dưới dạng chất rắn màu trắng (19mg, hiệu suất 37,2%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,44 (d, 2H), 7,31-7,33 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,39 (brs, 1). 3,10 (brs, 1H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,40 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 1,942 phút; LCMS $MH^+$ 470.

Ví dụ 81

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenylamino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

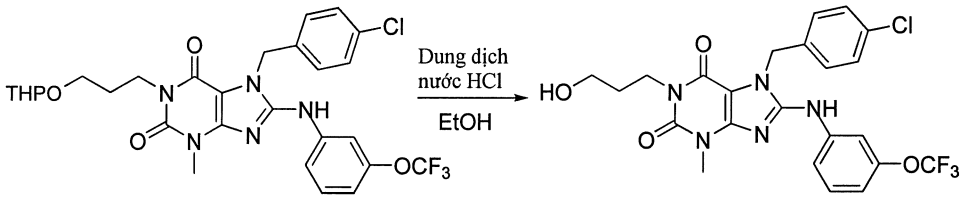



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)phenylamino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (WYS-000356-026




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,196mmol, hợp chất trung gian 14) trong toluen (30ml) được bổ sung 3-(triflometoxy)anilin (45mg, 0,254mmol), tris (dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (10mg, 0,011mmol), X-phos (10mg, 0,021mmol) và kali tert-butanolat (45mg, 0,402mmol). Hỗn hợp này được loại khí và nạp lại nitơ 3 lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng dầu mỏ/etyl axetat (3:1 đến 3:2). Sản phẩm được thu hồi, cô, và sấy trong chân không để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)phenylamino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (70mg, 57,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $MH^+$-THP 524.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenyl-amino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

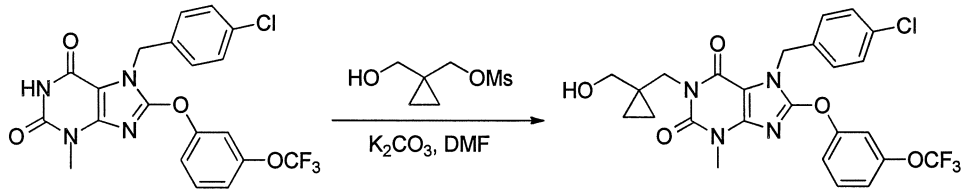



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như ví dụ 36, bước 2 nhưng sử dụng dung dịch etanol HCl trong nước dưới dạng chất rắn màu trắng (13mg, hiệu suất

12,4%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9,63 (s,1H), 7,91 (s,1H), 7,63-7,61 (d,1H), 7,45-7,38 (m,3H), 7,24-7,22 (d,2H), 6,97-6,94 (d,1H), 5,57 (s,2H), 4,44-4,42 (t,1H), 3,89-3,86 (t,2H), 3,42-3,38 (m,4H), 3,31 (s,3H), 1,69-1,61 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 2,853 phút; LCMS $MH^+$ 524.

Ví dụ 82

7-(4-clobenzyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

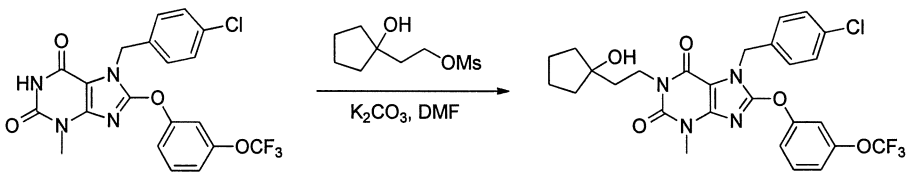



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, 0,17mmol, hợp chất trung gian 9) trong DMF (5ml) được bổ sung (1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metyl metansulfonat (0,1g, 0,5mmol, hợp chất trung gian 42), kali cacbonat (47mg, 0,34mmol) và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (36mg, hiệu suất 39,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,39 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 4,87-4,88 (m, 2H), 4,44-4,46 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,32 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 3,099 phút; LCMS $MH^+$ 533.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 83a và 83d dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 82.

Ví dụ 83a

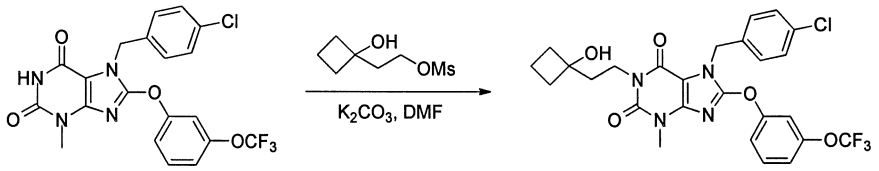
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopentyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ Các hợp chất trung gian 9 và 43, dưới dạng chất rắn màu trắng (18mg, hiệu suất 17,9%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,54 (t, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,22-7,25 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,14-4,18 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,62-1,82 (m, 8H). LCMS: thời gian lưu 3,304 phút; LCMS $MH^+$ 561.

Ví dụ 83b

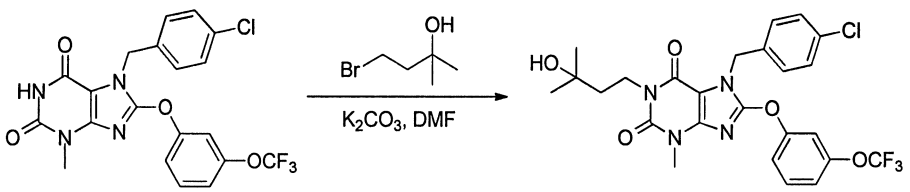
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclobutyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất trung gian 9 và 44, dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, hiệu suất 17,9%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,55 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,23-7,26 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,11-4,15 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,05-2,17 (m, 4H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,76-1,80 (m, 1H) 1,59-1,63 (m, 1H). LCMS: thời gian lưu 3,111 phút; LCMS $MH^+$ 547.

Ví dụ 83c

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

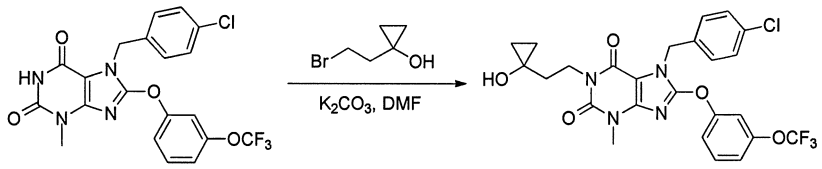



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất trung gian 9 và 45 dưới dạng chất rắn màu trắng (23mg, hiệu suất 39,6%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,55 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,11-4,15 (m, 2H),

3,42 (s, 3H), 1,78-1,82 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS: thời gian lưu 3,235 phút; LCMS $MH^+$ 535.

Ví dụ 83d

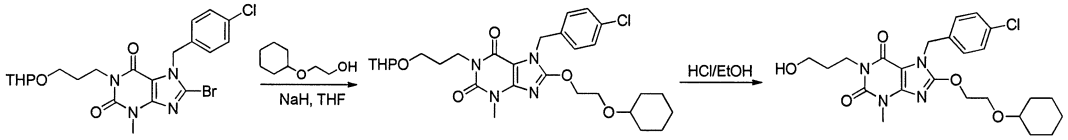
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



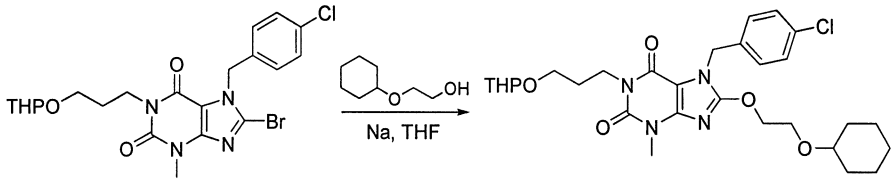

`Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất trung gian 9 và 46 dưới dạng chất rắn màu trắng (39mg, hiệu suất 33,9%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,55 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,34-7,36 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,42 (s, 3H),1,84 (t, 2H), 0,62 (t, 2H), 0,38 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,301 phút; LCMS $MH^+$ 551.

Ví dụ 84

7-(4-clobenzyl)-8-(2-(xyclohexyloxy)etoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



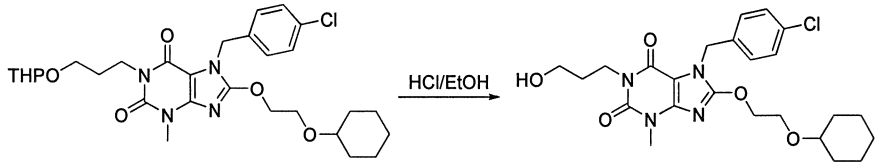

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(xyclohexyloxy)etoxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 2-(xyclohexyloxy)etanol (63,4mg, 0,439mmol, hợp chất trung gian 38) trong THF (5ml) được bổ sung natri hydrua (23,4mg, 0,586mmol, huyền phù 60% trong dầu khoáng) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, 0,293mmol,

hợp chất trung gian 14) trong THF (1ml) được thêm vào và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và tôi bằng nước đá-nước. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(xyclohexyloxy)etoxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (123mg, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: thời gian lưu 2,064 phút; LCMS $MH^+$-THP 491.

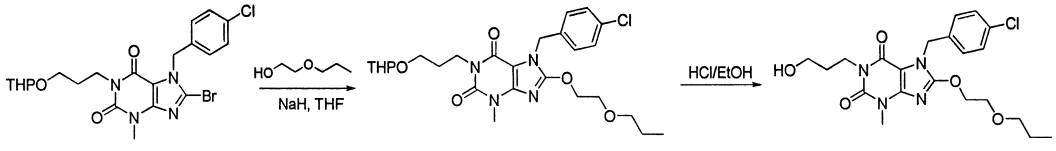
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(xyclohexyloxy)etoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(xyclohexyloxy)etoxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (123mg, 0,214mmol) trong dung dịch etanol HCl 1mM (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô cho tới khi khô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-(xyclohexyloxy)etoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (64mg, hiệu suất 60,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41-7,44 (d, 2H), 7,28-7,31 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,63-4,65 (m, 2H), 4,17-4,20 (t, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,68-3,70 (br, 1H), 3,21 (m, 5H), 3,30-3,34 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 4H), 1,75-1,77 (t, 2H), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,23-1,36 (m, 5H). LCMS: thời gian lưu 2,893 phút; LCMS $MH^+$ 491.

Ví dụ 85

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-propoxyetoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

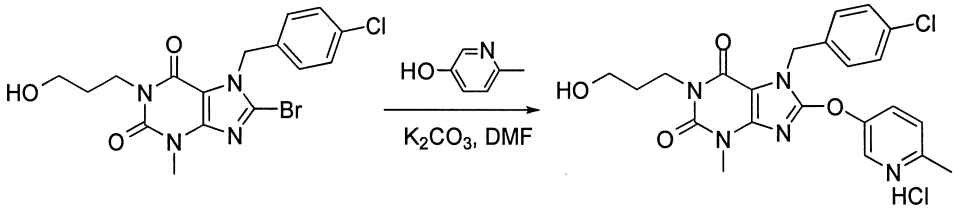



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 84 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-

clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-propoxyetoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (39mg, hiệu suất 38,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,39-7,42 (d, 2H), 7,31-7,33 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,63-4,65 (m, 2H), 4,06-4,10 (t, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,58-3,61 (t, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,44-3,47 (t, 2H), 1,84-1,87 (t, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 0,90-0,94 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,561 phút; LCMS $MH^+$ 451.

Ví dụ 86

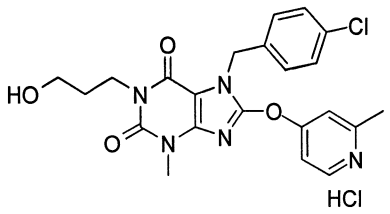
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 63 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 55 ngoại trừ việc sử dụng 6-metylpyridin-3-ol để thu được 35mg (hiệu suất 44,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, 1H), 7,59-7,57 (d, 1H), 7,45 (s, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,45-3,42 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,71-1,67 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,207 phút; LCMS $MH^+$ 456.

Ví dụ 87

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-metylpyridin-4-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua

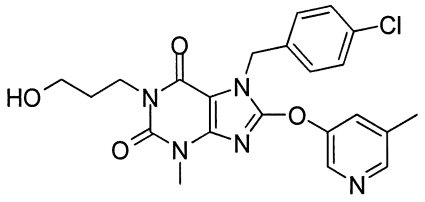



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 55 dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 36,6%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,48-8,46 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 2H),

5,42 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,95-3,92 (t, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,72-1,69 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 1,716 phút; LCMS $MH^+$ 456.

Ví dụ 88

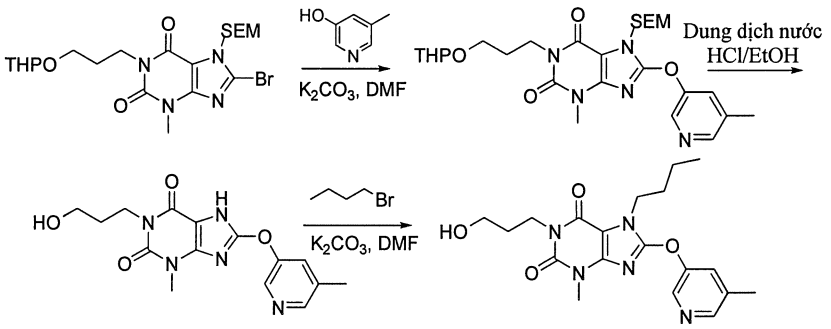
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



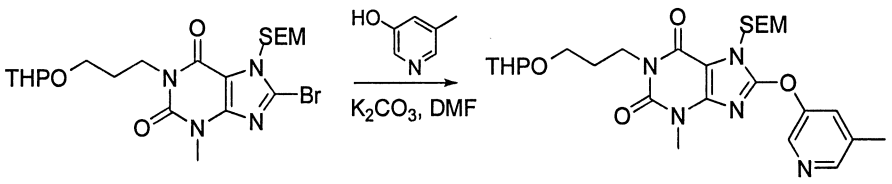
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 55 dưới dạng chất rắn màu trắng (40mg, hiệu suất 48,8%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,45-8,44 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65 (s,1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 4,50-4,47 (t, 1H), 3,94-3,91 (t, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,66 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,259 phút; LCMS $MH^+$ 456.

Ví dụ 89

7-butyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

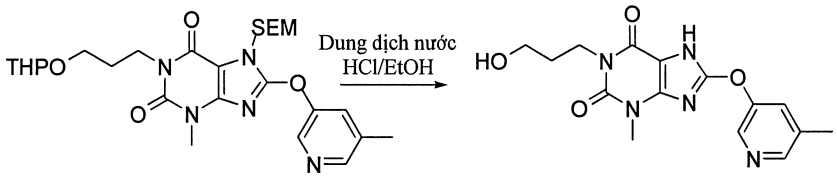



Bước 1. 3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



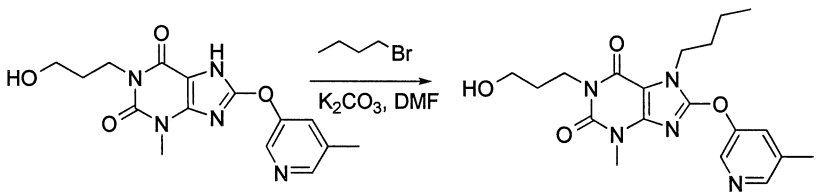
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 52, bước 1 dưới dạng dầu màu vàng (300mg, hiệu suất 97,6%): LCMS: thời gian lưu 1,838 phút; LCMS $MH^+$-THP 462.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (300mg, 0,554mmol) trong rượu etylic (10ml) được bổ sung dung dịch HCl đặc (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (180mg, 98,9%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 0,356 phút; LCMS $MH^+$ 332.

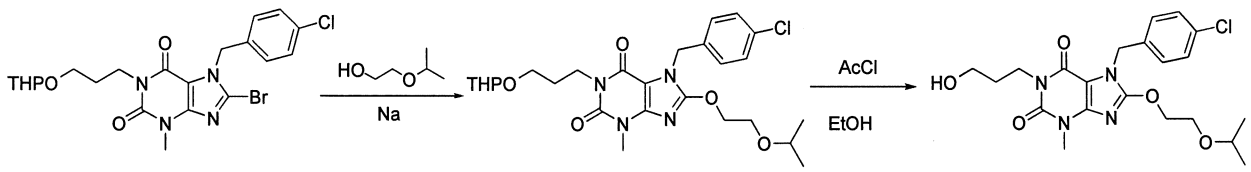
Bước 3. 7-butyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(5-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



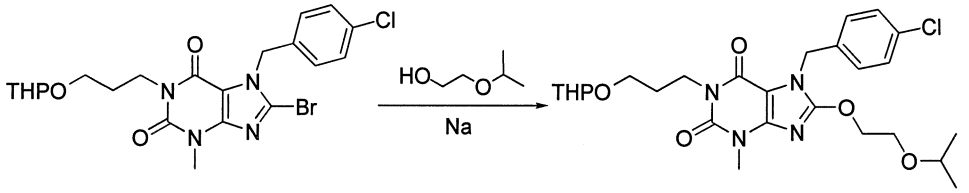

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 61, bước 2, dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 42,8%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,48-8,47 (d, 1H), 8,37-8,36 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,51-4,48 (t, 1H), 4,22-4,19 (t, 2H), 3,94-3,91 (t, 2H), 3,46-3,43 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 2H), 0,93-0,89 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 1,854 phút; LCMS $MH^+$ 388.

Ví dụ 90

7-(4-clobenzyl)-8-(2-isopropoxyetoxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

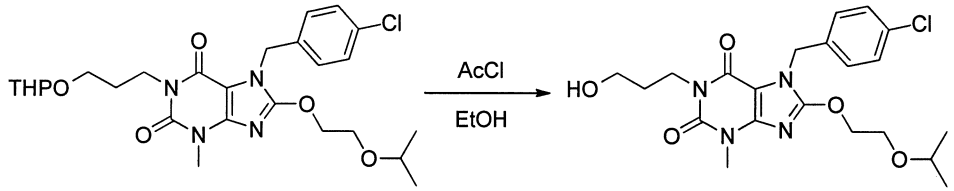



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-isopropoxyetoxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 50, bước 1 dưới dạng dầu màu vàng (100mg, 95,2%). LCMS: thời gian lưu 1,864 phút; LCMS $MH^+$-THP 451.

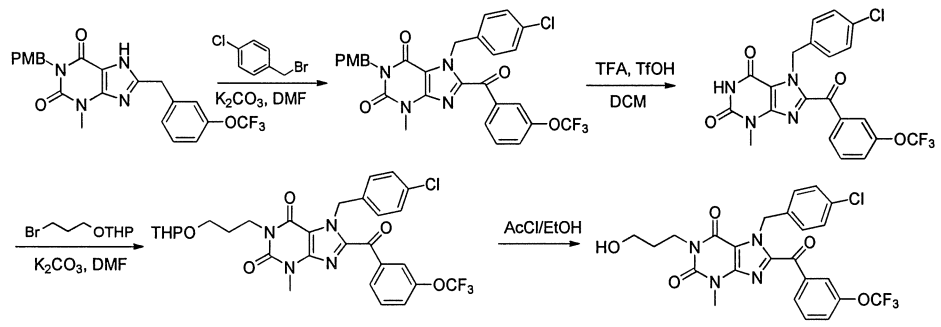
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-isopropoxyetoxy)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



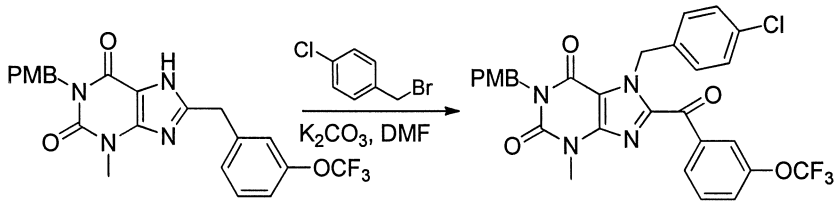

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 37, bước 2, dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 35,1%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,43-7,41 (d, 2H), 7,34-7,32 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,66-4,64 (m, 2H), 4,11-4,07 (t, 2H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,17-1,56 (d, 6H). LCMS: thời gian lưu 2,464 phút; LCMS $MH^+$ 451.

Ví dụ 91

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

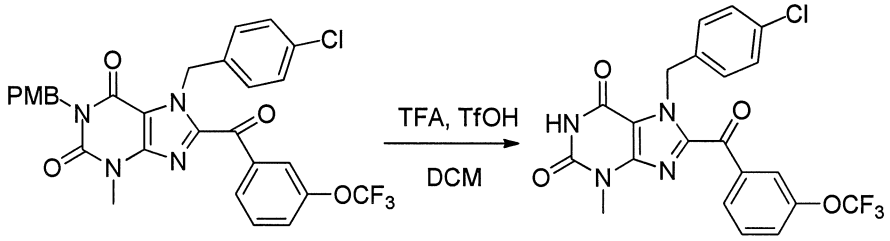


Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



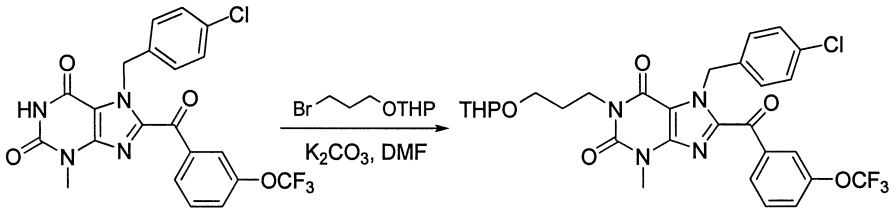
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 16, bước 3, dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg, hiệu suất 21,5%). LCMS: thời gian lưu 2,159 phút; LCMS $MH^+$ 599.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



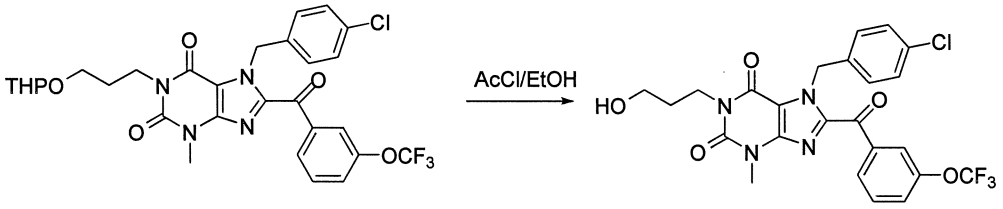
Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (15mg, 0,025mmol) trong DCM (1ml) được bổ sung TFA (1ml) nhỏ giọt sau đó bổ sung axit triflometansulfonic (0,25ml), cả hai chất đều ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (10mg, 83,7%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 1,821 phút; LCMS $MH^+$ 479.

Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 14 dưới dạng dầu màu vàng (10mg, hiệu suất 76,8%): LCMS: thời gian lưu 2,176 phút; LCMS $MH^+$ -THP 537.

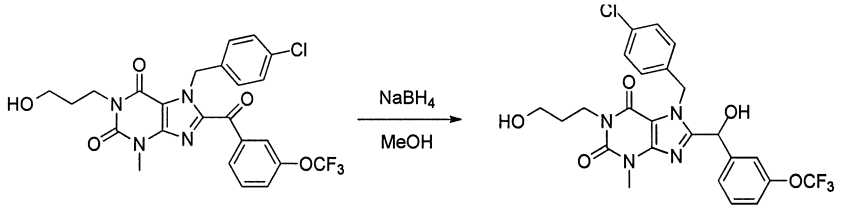
Bước 4. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 37, bước 2 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8mg, hiệu suất 92,6%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,20-8,16 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,40-7,37 (d, 2H), 7,30-7,28 (d, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,97-3,93 (t, 2H), 3,47-3,39 (m, 5H), 1,73-1,69 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,996 phút; LCMS $MH^+$ 537.

Ví dụ 92

7-(4-clobenzyl)-8-(hydroxy-(3-(triflometoxy)phenyl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

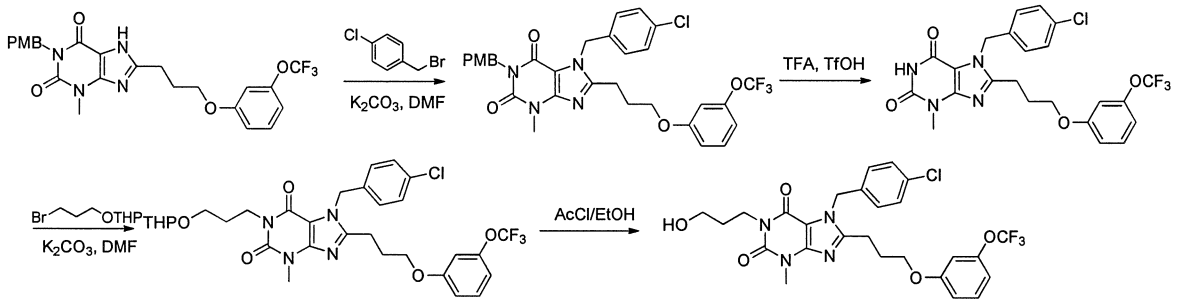



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzoyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,081mmol, ví dụ 91) trong metanol (3ml) được bổ sung natri bohydrua (10mg, 0,263mmol) ở 0°C trong môi

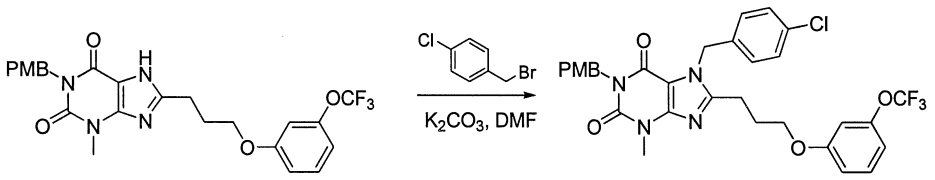
trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi và phân bố bằng etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(hydroxy(3-(triflometoxy)phenyl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (10mg, 22,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,36-7,31 (t, 1H), 7,23-7,14 (m, 5H), 6,94-6,92 (d, 2H), 5,87-5,85 (d, 1H), 5,60-5,56 (d, 1H), 5,39-5,35 (d, 1H), 4,20-4,17 (t, 2H), 3,65-3,63 (s, 4H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 1,91-1,88 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,605 phút; LCMS $MH^+$ 539.

Ví dụ 93

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



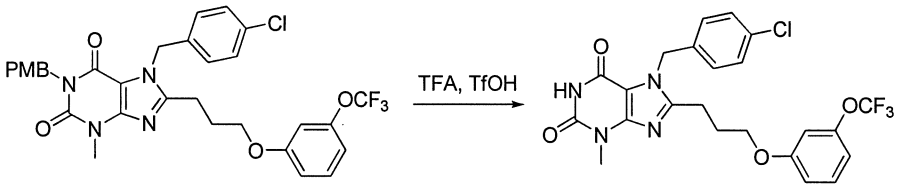

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (130mg, 0,261mmol, hợp chất trung gian 60) trong DMF (3ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-4-clobenzen (70mg, 0,345mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (107mg, 0,775mmol) và TBAI (5mg, 0,014mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô 7-(4-clobenzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-

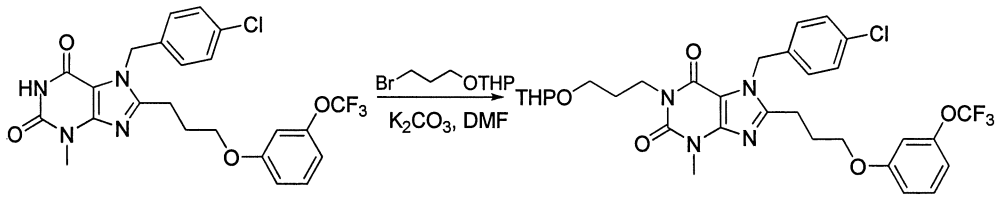
metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (150mg, hiệu suất 92,5%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 2,075 phút; LCMS $MH^+$ 629.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



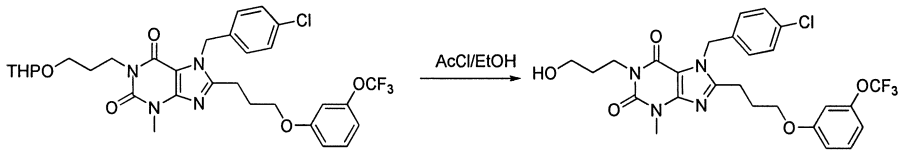

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (105mg, 0,167mmol) trong DCM (4ml) được bổ sung TFA (1ml) nhỏ giọt sau đó bổ sung axit triflometansulfonic (0,25ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)-phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (66mg, hiệu suất 77,6%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 2,868 phút; LCMS $MH^+$ 509.

Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 14 và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng dầu mỏ/etyl axetat (10:1 đến 2:1) để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (39mg, hiệu suất 38,5%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu 2,048min; LCMS $MH^+$-THP 567.

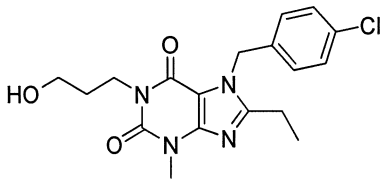
Bước 4. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)-phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như ví dụ 37, bước 2 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(3-(triflometoxy)phenoxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (17mg, hiệu suất 38,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,23-7,21 (d, 2H), 6,93-6,90 (dd, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,48-4,46 (t, 1H), 4,05-4,02 (t, 2H), 3,93-3,89 (t, 2H), 3,45-3,33 (m, 5H), 2,89-2,85 (t, 2H), 2,09-2,06 (t, 2H), 1,70-1,66 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,925 phút; LCMS $MH^+$ 567.

Ví dụ 94

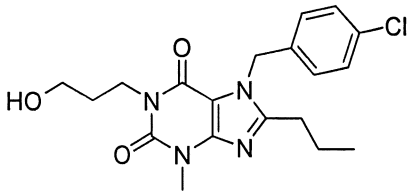
7-(4-clobenzyl)-8-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 48 và ví dụ 91 và bằng cách sử dụng axit propionic, dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg, hiệu suất 22,8%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,35-7,33 (d, 2H), 7,20-7,18 (d, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,09-4,06 (t, 2H), 3,59-3,55 (m, 5H), 2,78-2,73 (q, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,23-1,19 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,207 phút; LCMS $MH^+$ 377.

Ví dụ 95

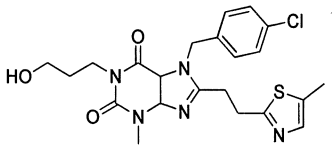
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-propyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp của hợp chất trung gian 48 và ví dụ 91 và bằng cách sử dụng axit butyric, dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 30,4%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,33-7,31 (d, 2H), 7,20-7,17 (d, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,07-4,04 (t, 2H), 3,59-3,56 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,72-2,69 (t, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 0,93-0,90 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,379 phút; LCMS $MH^+$ 391.

Ví dụ 96

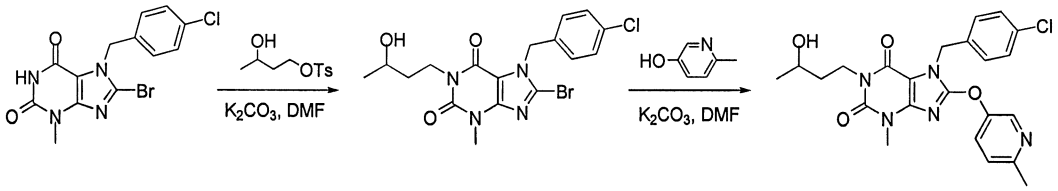
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(5-metylthiazol-2-yl)etyl)-3,4,5,7-tetrahydro-1H-purin-2,6-dion



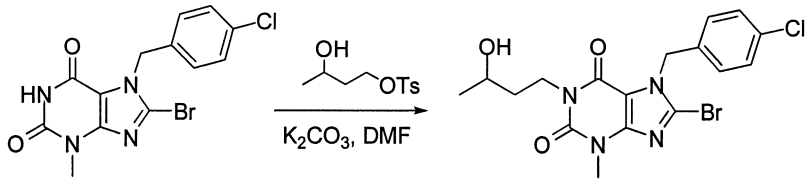
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp của hợp chất trung gian 48 và ví dụ 91 và bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 49, dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg, hiệu suất 45,4%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ = 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41 (t, 2H),3,20 (t, 2H), 2,40 (d, 3H), 1,85-1,89 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,334 phút; LCMS $MH^+$ 474.

Ví dụ 97

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

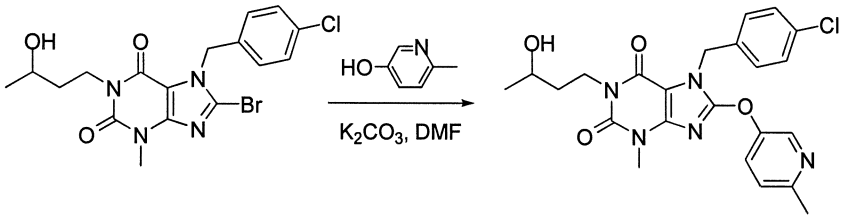



Bước 1. 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 7k từ các hợp chất trung gian 8 và 33 dưới dạng chất rắn màu trắng (275mg, hiệu suất 57,5%). LCMS: thời gian lưu 1,465 phút; LCMS $MH^+$ 441.

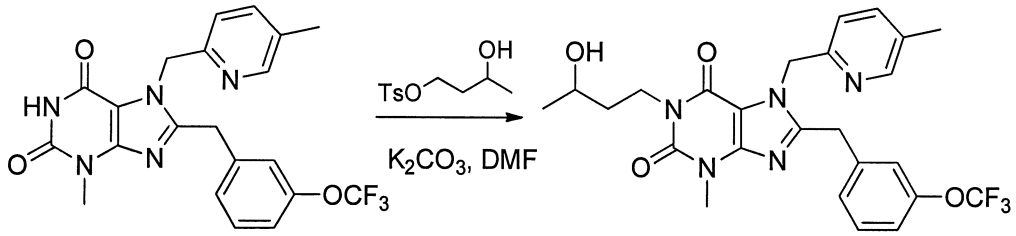
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(6-metylpyridin-3-yloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 86 dưới dạng chất rắn màu trắng (35mg, hiệu suất 43,9%): $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,46-8,45 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H),7,47-7,45 (d, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,23-1,21 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,390 phút; LCMS $MH^+$ 470.

Ví dụ 98

1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

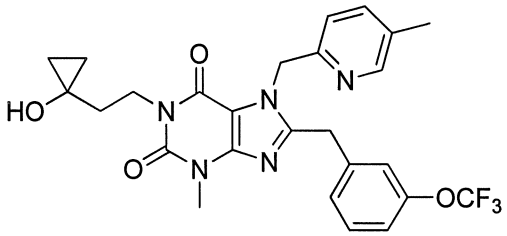



Dung dịch chứa 3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)-benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, 0,067mmol, hợp chất trung gian 51) trong DMF (3ml) được bổ sung 3-hydroxybutyl-4-metylbenzensulfonat (24,68mg, 0,10mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (27,93mg, 0,20mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-

(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (9mg, 25,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,216 (s,1H), 7,491-7,467 (d,1H), 7,312-7,272 (m,1H), 7,154-6,995 (m,4H), 5,688 (s,2H), 4,305 (s,2H), 4,143-4,011 (m,2H), 3,772-3,440 (m,1H), 3,585 (s,3H), 2,283 (s,3H), 1,761-1,703 (m,2H), 1,194-1,179 (d,3H). LCMS: thời gian lưu 2,569 phút; LCMS $MH^+$ 518.

Ví dụ 99

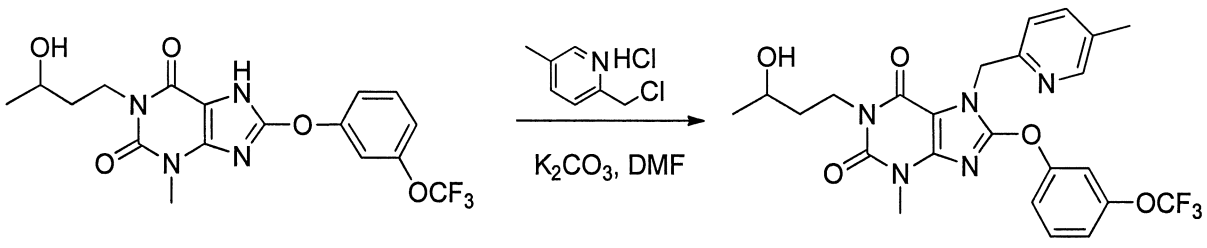
1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 98 và bằng cách sử dụng 1-(2-bromoetyl)xyclopropanol, hợp chất trung gian 46) dưới dạng chất rắn màu trắng (8,7mg, 24,4%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,220 (s,1H), 7,487-7,463 (d,1H), 7,319-7,279 (m,1H), 7,169-6,984 (m,4H), 5,690 (s,2H), 4,315 (s,2H), 4,256 - 4,221 (m, 2H), 3,589 (s, 3H), 2,282 (s,3H), 1,834-1,799 (m,2H), 0,585-0,569 (m,2H), 0,386-0,356 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 2,717 phút; LCMS $MH^+$ 530,

Ví dụ 100

1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

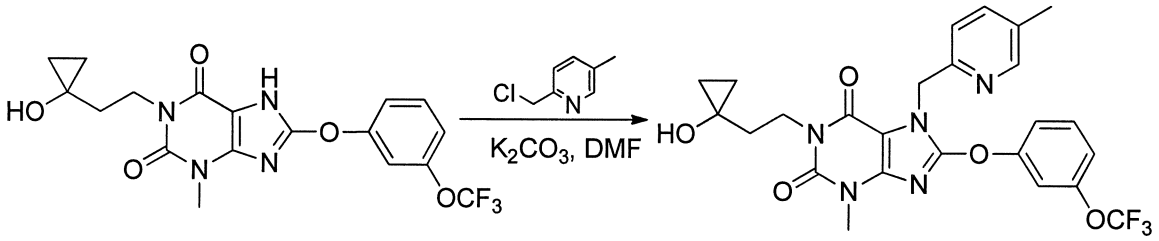



Dung dịch chứa 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)- dion (50mg, 0,121mmol, hợp chất trung gian 57) trong DMF (3ml) được bổ sung 2-(clometyl)-5-metylpyridin hydroclorua (30mg, 0,182mmol, hợp chất trung gian 50), sau đó bổ sung kali cacbonat (50mg, 0,363mmol) và TBAI (10mg,

0,027mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, hiệu suất 31,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,319 (s,1H), 7,663-7,640 (d,1H),7,553-7,510 (t,1H), 7,348-7,316 (m,3H), 7,233-7,208 (m,1H), 5,609 (s,2H), 4,112-4,004 (m,2H), 3,763-3,731 (m,1H), 3,457 (s,3H), 2,339 (s,3H), 1,758-1,698 (m,2H), 1,197-1,182 (d,2H). LCMS: thời gian lưu 2,714 phút; LCMS $MH^+$ 520.

Ví dụ 101

1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

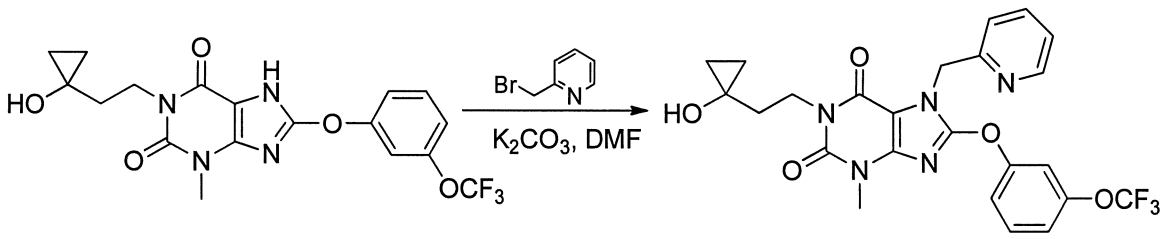



Dung dịch chứa 1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin- 2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,117mmol, hợp chất trung gian 58) trong DMF (3ml) được bổ sung 2-(clometyl)-5-metylpyridin hydroclorua (24,9mg, 0,176mmol, hợp chất trung gian 50), sau đó bổ sung kali cacbonat (48,6mg, 0,351mmol) và TBAI (10mg, 0,027mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (21mg, hiệu suất 33,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,320-8,315 (d,1H), 7,662-7,636 (d,1H), 7,561-7,517 (t,1H), 7,363-7,315 (m,3H), 7,240-7,215 (m,1H), 5,608 (s,2H), 4,247-

4,212 (t,2H), 3,462 (s,3H), 2,338 (s,3H), 1,829-1,793 (t,2H), 0,582-0,554 (m, 2H), 0,370-0,340 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,869 phút; LCMS $MH^+$ 532.

Ví dụ 102

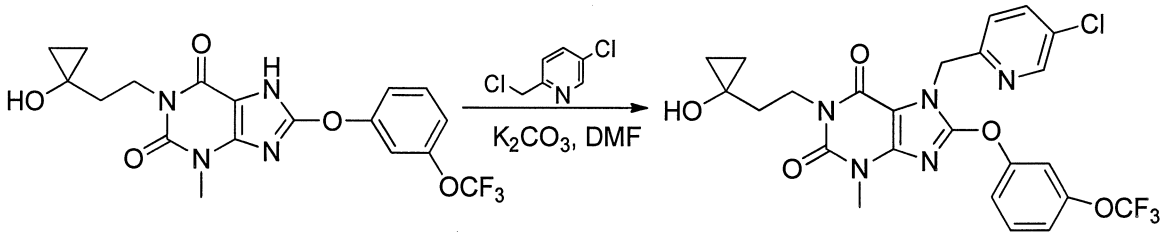
1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 101, dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, hiệu suất 32,9%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,488-8,475 (d,1H), 7,831-7,627 (t,1H), 7,562-7,521 (t,1H), 7,446-7,427 (d,1H), 7,375-7,341 (m,3H), 7,240-7,220 (d,1H), 5,656 (s,2H), 4,242-4,207 (t,2H), 3,465 (s,3H), 1,823-1,788 (t,2H), 0,562-0,546 (m,2H), 0,364-0,335 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 2,759 phút; LCMS $MH^+$ 518.

Ví dụ 103

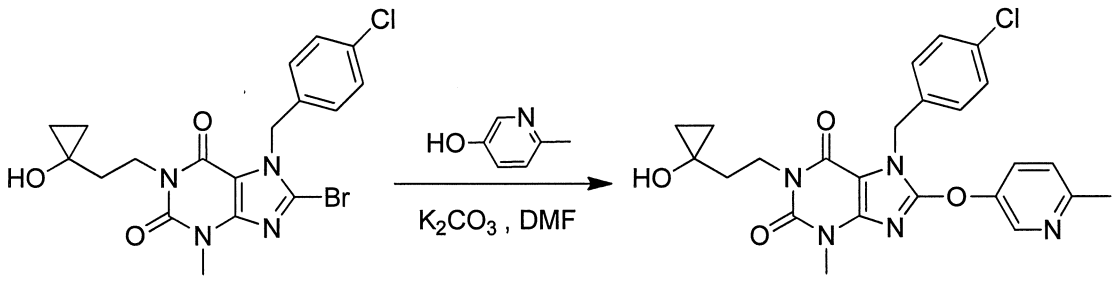
7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 101, dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 49,4%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,469-8,464 (d,1H), 7,868-7,841 (d,1H), 7,557-7,535 (t,1H), 7,484-7,463 (d,1H), 7,385-7,370 (m,2H), 7,252-7,231 (d,1H), 5,638 (s,2H), 4,237-4,201 (t,2H), 3,460 (s,3H), 1,820-1,784 (t,2H), 0,563-0,548 (m,2H), 0,366-0,337 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 3,058 phút; LCMS $MH^+$ 552.

Ví dụ 104

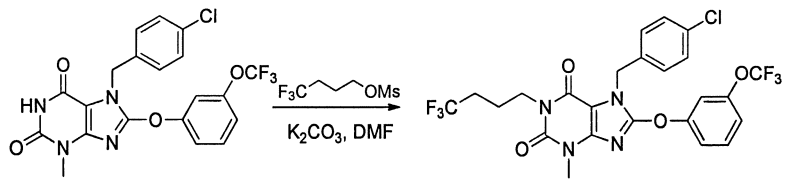
7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-((6-metylpyridin-3-yl)oxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-1H-purin- 2,6(3H,7H)-dion (128mg, 0,282mmol, hợp chất trung gian 56) trong DMF (5ml) được bổ sung 6-metylpyridin-3-ol (37mg, 0,338mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (58mg, 0,423mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-((6-metylpyridin- 3-yl)oxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (110mg, hiệu suất 80,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,457-8,451 (d,1H), 7,776-7,748 (d,1H), 7,470-7,374 (m,5H), 5,519 (s,2H), 4,291-4,256 (t,2H), 3,411 (s,3H), 2,584 (s,3H), 1,867-1,832 (t,2H), 0,618-0,610 (m, 2H), 0,403-0,387 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,619 phút; LCMS $MH^+$ 482.

Ví dụ 105

7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(4,4,4-triflobutyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

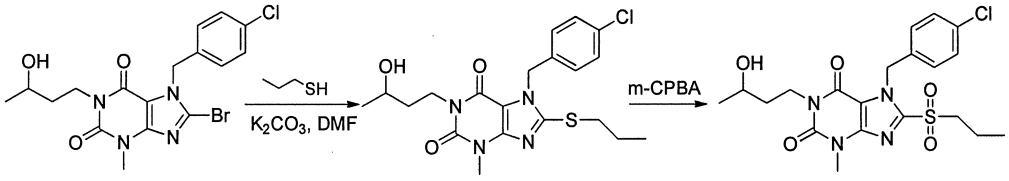



Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, 0,171mmol, hợp chất trung gian 9) trong DMF (2ml) được bổ sung 4,4,4-triflobutyl metansulfonat (50mg, 0,239mmol, hợp chất trung gian 52), sau đó

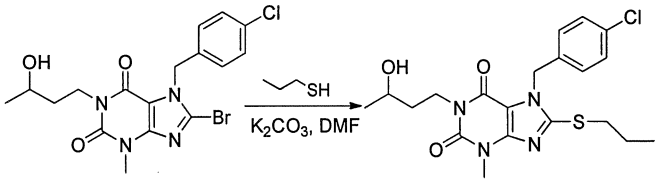
bổ sung kali cacbonat (71mg, 0,518mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, hiệu suất 31,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,571-7,529 (t,1H), 7,458-7,431 (m,2H), 7,377-7,255 (m,4H), 7,237-7,231 (m,1H), 5,496 (s,2H), 4,098-4,063 (t,2H), 3,423 (s,3H), 2,288-2,219 (m,2H), 1,958-1,901 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 3,653 phút; LCMS $MH^+$ 577.

Ví dụ 106

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

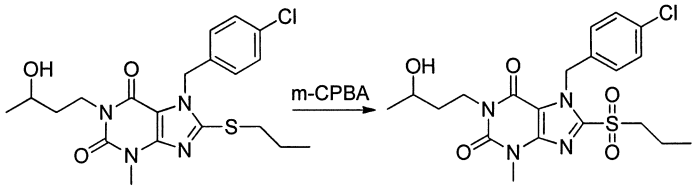



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(propylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,23mmol, ví dụ 97, bước 1) trong DMF (5ml) được bổ sung propan-1-thiol (20,7mg, 0,27mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (93,9mg, 0,68mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (80mg, hiệu suất 80,9%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $MH^+$ 437.

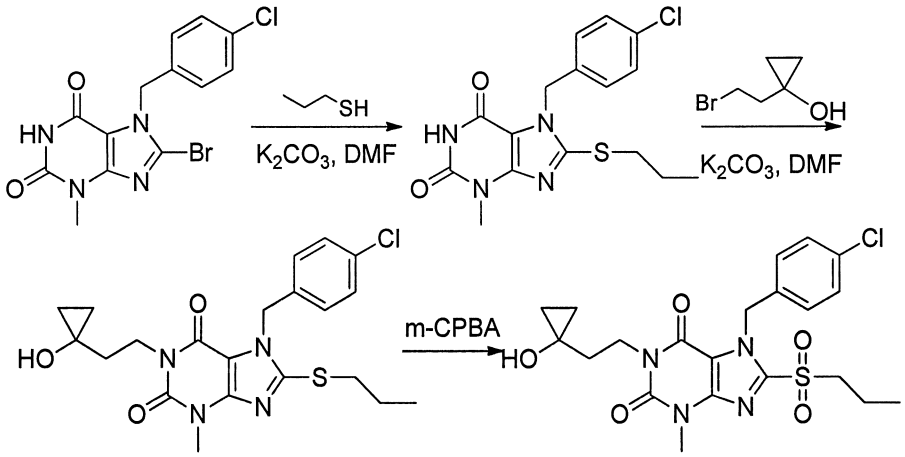
Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



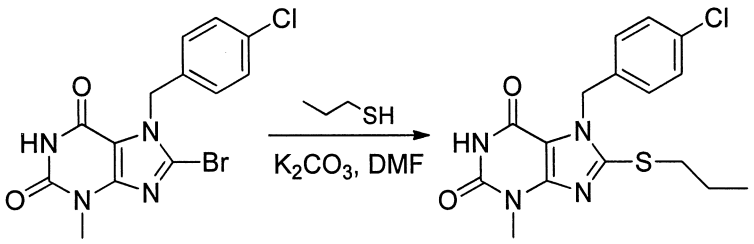

Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(propylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (80mg, 0,18mmol) trong $CHCl_3$ (10ml) được bổ sung MCPBA (126mg, 0,73mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ và $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và nước muối; sau đó làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, 34,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,429-7,408 (d,2H), 7,278-7,257 (d,2H), 5,870 (s,2H), 4,511-4,500 (d,1H), 4,044-3,973 (m,1H), 3,874-3,805 (m,1H), 3,675-3,619 (m,1H), 3,499-3,459 (m,2H), 3,446 (s,3H), 1,691-1,540 (m,4H), 1,081-1,065 (m,3H), 0,934-0,897 (m,3H). LCMS: thời gian lưu 2,599 phút; LCMS $MH^+$ 469.

Ví dụ 107

7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

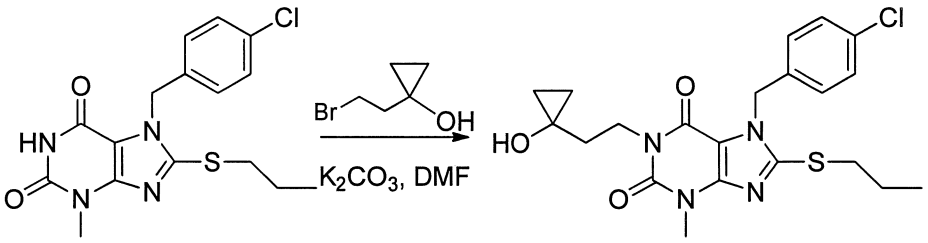



Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(propylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



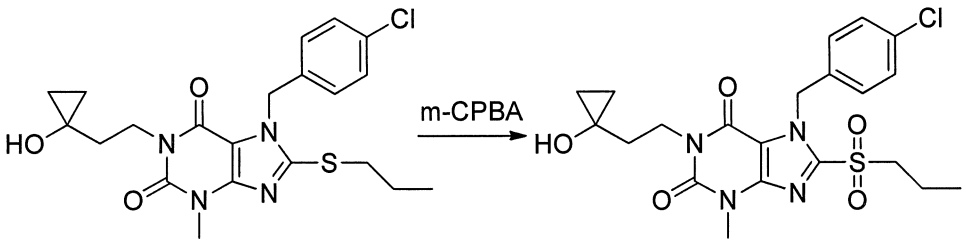

Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,27mmol, hợp chất trung gian 8) trong DMF (5ml) được bổ sung propan-1-thiol (24,7mg, 0,32mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (112,2mg, 0,81mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được crude chất rắn màu trắng product (124mg, hiệu suất 99,9%). LCMS $MH^+$ 365.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(propylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(propylthio)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (124mg, 0,34mmol) trong DMF (7ml) được bổ sung 1-(2-bromoetyl)xyclopropanol (67,3mg, 0,41mmol, hợp chất trung gian 46), sau đó bổ sung kali cacbonat (141mg, 1,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được dầu thô màu vàng (100mg, hiệu suất 66,9%). LCMS $MH^+$ 449.

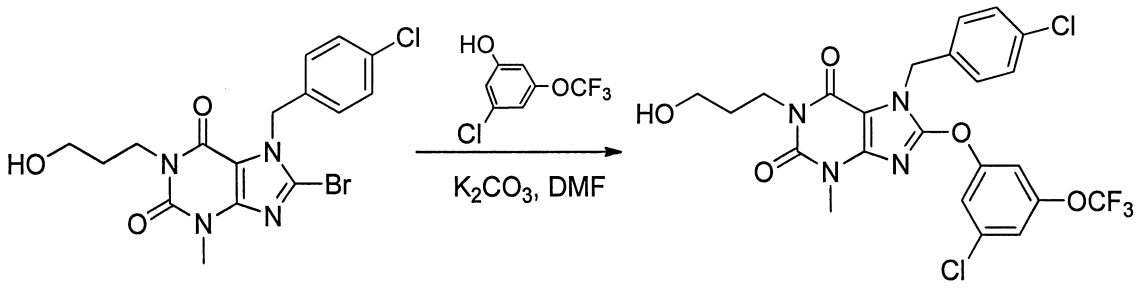
Bước 3. 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(propylthio)-1H-purin -2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,22mmol) trong $CHCl_3$ (7ml) được thêm vào từng phần MCPBA (153mg, 0,89mmol) . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ và chiết bằng DCM. Các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, 18,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,392-7,336 (m,4H), 5,982 (s,2H), 4,285-4,248 (t,2H), 3,567 (s,3H), 3,445-3,406 (m,2H), 1,855-1,756 (m,4H), 1,042-1,005 (m,3H), 0,633-0,604 (m,2H), 0,433-0,403 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 2,734 phút; LCMS $MH^+$ 481.

Ví dụ 108

8-(3-clo-5-(triflometoxy)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

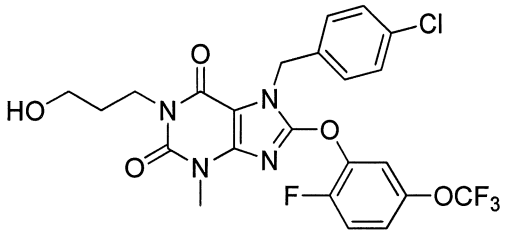



Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)- dion (50mg, 0,116mmol, hợp chất trung gian 63) trong DMF (2ml) được bổ sung 3-clo-5-(triflometoxy)phenol (29,82mg, 0,140mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (24,24mg, 0,175mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm

thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 8-(3-clo-5-(triflometoxy)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (35mg, hiệu suất 53,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,458-7,435 (m,3H), 7,381-7,365 (m,3H), 7,361 (s,1H), 5,507 (s,2H), 4,138-4,102 (t,2H), 3,640-3,608 (t,2H), 3,448 (s,3H), 1,905-1,871 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 3,325 phút; LCMS $MH^+$ 559.

Ví dụ 109

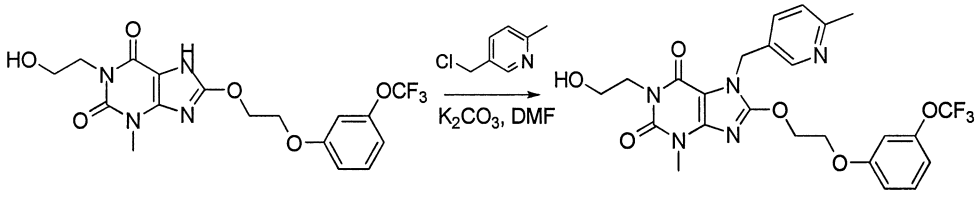
7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 108 dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 47,27%): $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,588-7,566 (m,1H), 7,491-7,425 (m,3H), 7,392-7,371 (d,2H), 7,347-7,310 (m,1H), 5,520 (s,2H), 4,127-4,091 (t,2H), 3,633-3,602 (t,2H), 3,390 (s,3H), 1,914-1,847 (m,2H). LCMS: thời gian lưu 3,099 phút; LCMS $MH^+$ 543.

Ví dụ 110

1-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

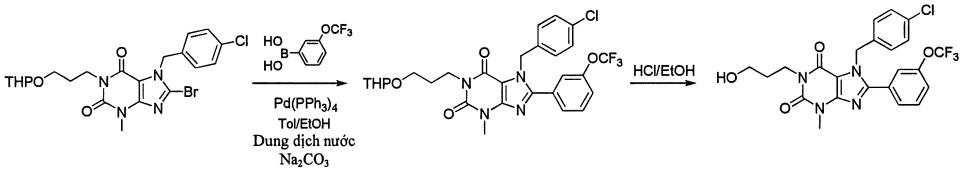



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 42 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(2-hydroxyetyl)-3,7-dimetyl-8-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (13,1mg, hiệu suất 29,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ

8,45 (s, 2H), 7,57-7,59 (d, 1H), 7,41-7,45 (t, 1H), 7,09-7,11 (d, 1H), 6,97-7,04 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,79-4,81 (m, 4H), 4,73-4,75 (t, 1H), 4,41-4,43 (t, 2H), 3,92-3,96 (t, 2H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,003 phút; LCMS $MH^+$ 536.

Ví dụ 111

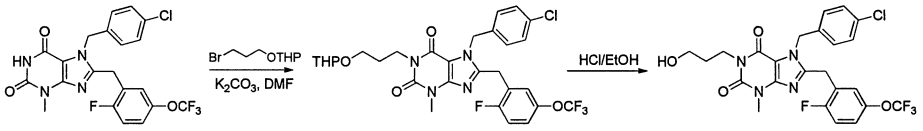
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



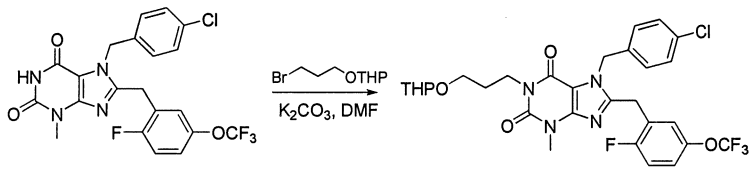

Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (100mg, 0,195mmol, hợp chất trung gian 14) trong toluen và etanol (6ml/2ml) được bổ sung axit 3-(triflometoxy)phenylboronic (60,2mg, 0,293mmol), sau đó bổ sung dung dịch nước natri cacbonat 1mM (1ml). Hỗn hợp này được loại khí và nạp lại khí nitơ 3 lần. Tetrakis (triphenylphosphin)paladi (12mg, 0,01mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô (110mg). Sản phẩm thô được hòa tan trong dung dịch HCl 1mM trong etanol (2ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (49mg, hiệu suất 49,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,62-7,64 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,29-7,31 (d, 2H), 7,22-7,24 (d, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,11-4,14 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,61-3,63 (t, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,746 phút; LCMS $MH^+$ 509.

Ví dụ 112

7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

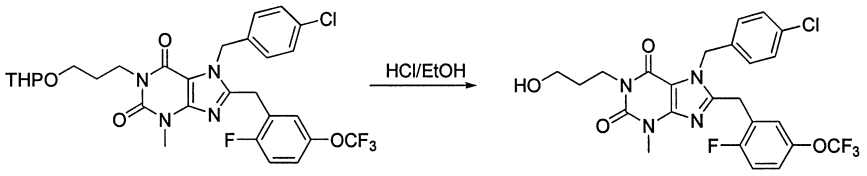


Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (JF-000357-069)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 39 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 14 để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-3-metyl-1-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (43,1mg, hiệu suất 85,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: thời gian lưu 2,046, LCMS $MH^+$-THP 541.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

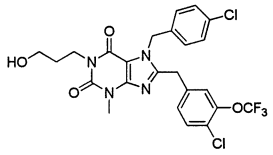


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp thủy phân của ví dụ 111 để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-flo-5-(triflometoxy)benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (17mg, hiệu suất 38,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,22-7,25 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 4H), 7,01-7,02 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,08-4,11 (t, 2H), 3,59-3,62 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,85-1,89 (s, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,862 phút; LCMS $MH^+$ 541.

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 113a đến 113c dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp của hợp chất trung gian 39 và ví dụ 112.

Ví dụ 113a

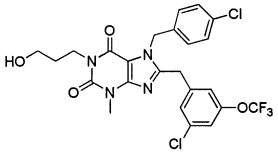
8-(4-clo-3-(triflometoxy)benzyl)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 10,7mg, hiệu suất 35,2%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,35-7,37 (d, 1H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,02-7,04 (m, 3H), 5,65 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,09-4,12 (t, 2H), 3,58-3,62 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,033 phút; LCMS $MH^+$ 557.

Ví dụ 113b

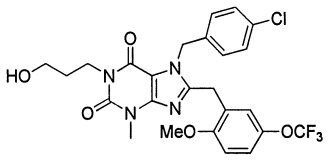
8-(3-clo-5-(triflometoxy)benzyl)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 24,7mg, hiệu suất 35,5%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,19-7,21 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,97-7,04 (m, 4H), 5,67 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,09-4,13 (t, 2H), 3,60-3,63 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,044 phút; LCMS $MH^+$ 557.

Ví dụ 113c

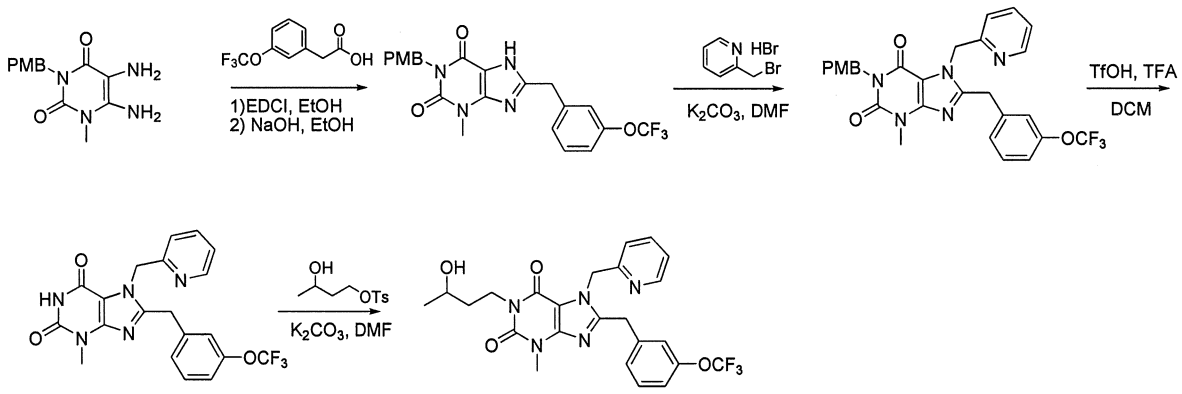
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxy-5-(triflometoxy)benzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



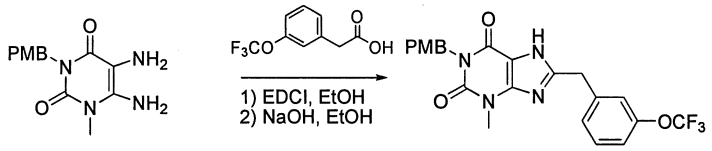
Chất rắn màu trắng, 36,5mg, hiệu suất 60,1%: $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,22-7,24 (m, 2H), 7,10-7,13 (d, 1H), 7,04-7,06 (d, 2H), 6,90-6,98 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,07-4,11 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58-3,61 (t, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,914 phút; LCMS $MH^+$ 553.

Ví dụ 114

1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

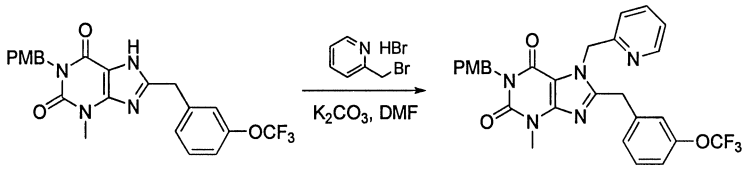



Bước 1. 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 39 và tinh chế bằng cách nghiền với etanol để thu được 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (136mg, hiệu suất 81,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 1,638 phút; LCMS $MH^+$ 461.

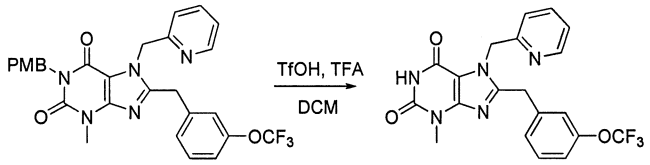
Bước 2. 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (136mg, 0,295mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung 2-(bromometyl)pyridin hydrobromua (112mg, 0,442mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (102mg, 0,738mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải

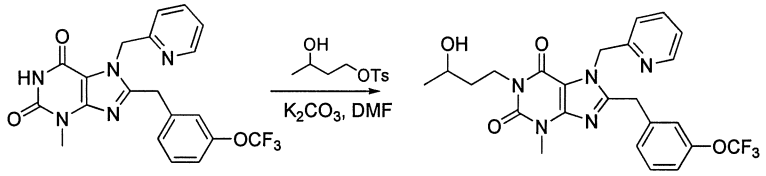
bằng DCM/metanol (45:1) để thu được 1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (96mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 1,791 phút; LCMS $MH^+$ 552.

Bước 3. 3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong hợp chất trung gian 39, bước 3 để thu được 3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (61mg, hiệu suất 81,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu 1,276 phút; LCMS $MH^+$ 432.

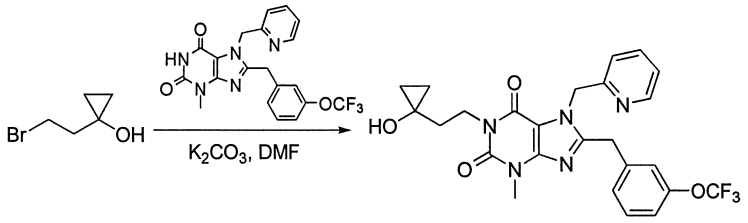
Bước 4. 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, 0,07mmol) trong DMF (1ml) được bổ sung 3-hydroxybutyl 4-metylbenzensulfonat (25,6mg, 0,105mmol, hợp chất trung gian 33), sau đó bổ sung kali cacbonat (14,5mg, 0,105mmol) và một lượng chất xúc tác TBAI. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)-benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (11,2mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,38-8,39 (d, 1H), 7,65-7,69 (t, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,07-7,17 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,17-1,19 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,480 phút; LCMS $MH^+$ 504.

Ví dụ 115

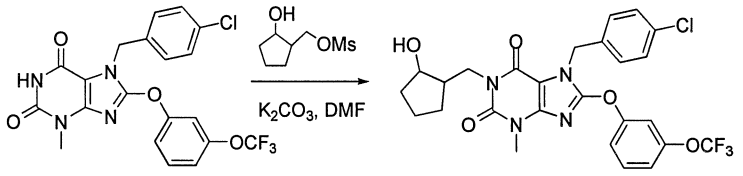
1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 114, bước 4 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (14,1mg, 33,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,39-8,40 (d, 1H), 7,65-7,69 (t, 1H), 7,28-7,32 (t, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,16-7,19 (d, 1H), 7,08-7,12 (m, 3H), 5,72 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,21-4,24 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,79-1,82 (t, 2H), 0,55-0,58 (t, 2H), 0,34-0,37 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,609 phút; LCMS $MH^+$ 516.

Ví dụ 116

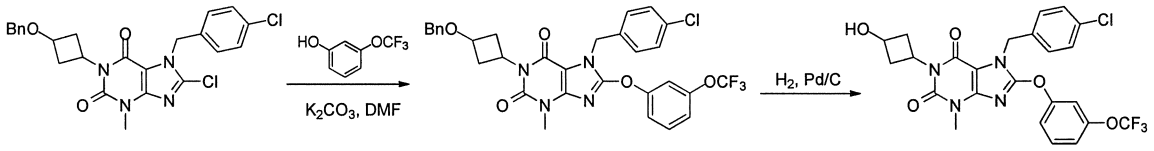
7-(4-clobenzyl)-1-((2-hydroxyxyclopentyl)metyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



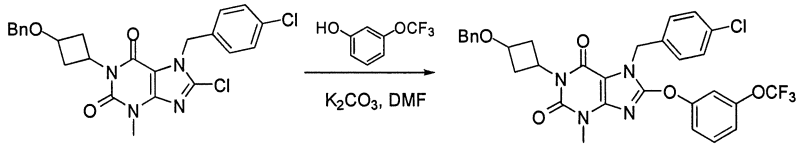

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất trung gian 9 và 72 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 82 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-((2-hydroxyxyclopentyl)metyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, hiệu suất 33,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,62-7,58 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 5H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,43-4,42 (d, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,85-1,19 (m, 6H). LCMS: thời gian lưu 3,307 phút; LCMS $MH^+$ 565.

Ví dụ 117

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

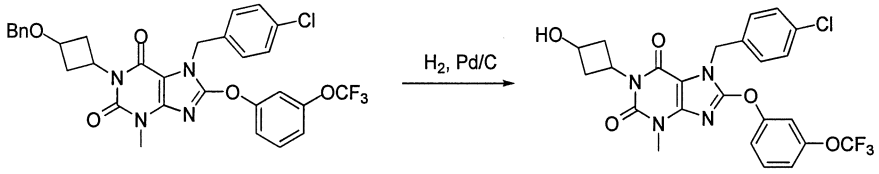



Bước 1. 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 52, bước 1 và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng DCM/metanol (60:1) để thu được 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (110mg, hiệu suất 50,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 2,378 phút; LCMS $MH^+$ 627.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

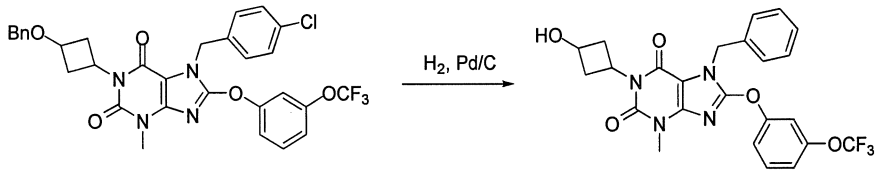



Dung dịch chứa 1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (110mg, 0,175mmol) trong metanol được bổ sung 5% Pd/C (15mg). Hỗn hợp này được được hydro hóa ở áp suất 45psi (310,3kPa) trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (11mg, hiệu suất 17,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,53-7,57 (t, 1H), 7,43-7,45 (d, 2H), 7,36-7,38 (d, 2H), 7,31-7,33 (m,

1H), 7,23-7,25 (d, 1H), 5,79-5,84 (m, 0,65H), 5,50 (s, 2H), 4,83-4,85 (m, 0,35H), 4,64-4,66 (m, 0,65H), 4,00-4,02 (m, 0,35H), 3,40 (s, 3H), 3,16-3,19 (m, 1,3H), 2,88-2,91 (m, 0,7H), 2,66-2,70 (m, 0,7H), 2,25-2,30 (m, 1,3H). LCMS: thời gian lưu 3,131 phút; LCMS $MH^+$ 537.

Ví dụ 118

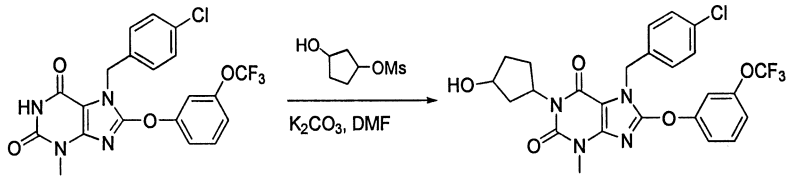
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ sản phẩm của ví dụ 117 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 117, bước 2, nhưng với khoảng thời gian hydro hóa dài hơn. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-benzyl-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (46mg, hiệu suất 52,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,54-7,58 (t, 1H), 7,42-7,44 (d, 2H), 7,23-7,37 (m, 5H), 7,22-7,24 (d, 1H), 5,80-5,84 (m, 0,6H), 5,50 (s, 2H), 4,77-4,82 (m, 0,4H), 4,62-4,66 (m, 0,6H), 4,00-4,04 (m, 0,4H), 3,39 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 1,2H), 2,83-2,91 (m, 0,8H), 2,68-2,73 (m, 0,8H), 2,25-2,31 (m, 1,2H). LCMS: thời gian lưu 2,961 phút; LCMS $MH^+$ 503.

Ví dụ 119

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

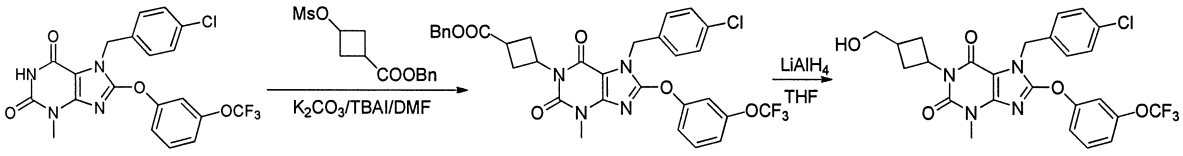



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 82 và các hợp chất trung gian 9 và 74 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxyxyclopentyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (29mg, hiệu suất 24,6%) dưới dạng

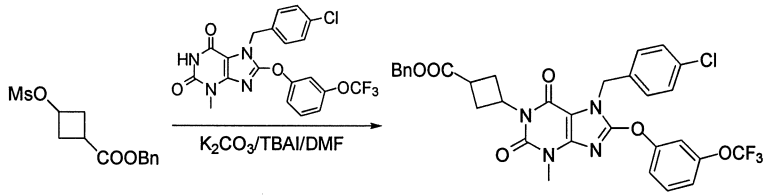
chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,53-7,57 (t, 1H), 7,43-7,45 (d, 2H), 7,32-7,38 (m, 6H), 7,24-7,26 (dd, 1H), 5,52-5,56 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,21-4,24 (m, 0,4H), 3,42 (s, 3H), 2,33-2,38 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,13-2,16 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 2H), 1,77-1,80 (m, 1H). LCMS: thời gian lưu 3,168LCMS $MH^+$ 551.

Ví dụ 120

7-(4-clobenzyl)-1-(3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

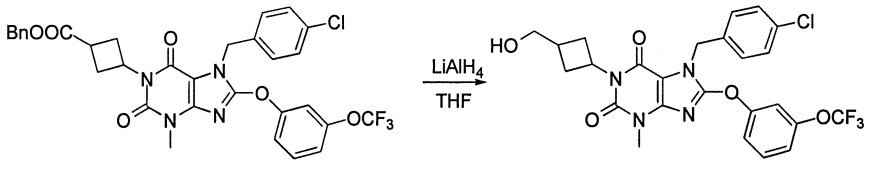



Bước 1. Benzyl 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)xyclobutancarboxylat




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 82 và các hợp chất trung gian 9 và 75 để thu được 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)xyclobutan-carboxylat (59mg, hiệu suất 26,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: thời gian lưu 1,981 phút; LCMS $MH^+$ 655.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

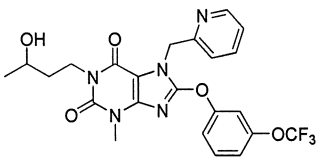



Dung dịch chứa 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)xyclobutancarboxylat (59mg, 0,09mmol) trong THF (3ml) được bổ sung LAH (6,8mg, 0,18mmol) làm một lần và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi thận trọng

bằng etyl axetat và lọc. Nước lọc được cô cho tới khi khô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (17mg, hiệu suất 34,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CDCl_3$)δ 7,40-7,48 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,15-7,17 (d, 1H), 5,52-5,63 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,11-3,17 (q, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,60-2,64 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,08-2,14 (m, 1H). LCMS: thời gian lưu 3,054; LCMS $MH^+$ 551.

Ví dụ 121

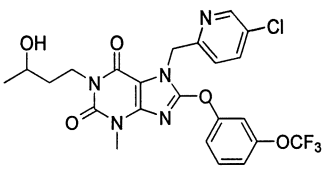
1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 57 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 100 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-7-(pyridin-2-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (40mg, hiệu suất 21,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,49-8,48 (d, 1H), 7,88-7,81 (t, 1H), 7,53-7,51 (t, 1H), 7,45-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 3H), 7,23-7,19 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,19-1,18 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,575 phút; LCMS $MH^+$ 506.

Ví dụ 122

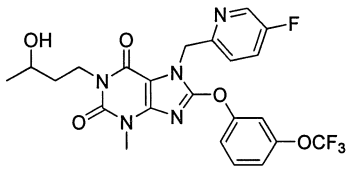
7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 57 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 100 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (40mg, hiệu suất 21,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,47-8,46 (d, 1H), 7,87-7,84 (d, 1H), 7,57-7,46 (t, 1H), 7,37-7,36 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,14-7,12 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,13-3,97 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,19-1,18 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,944 phút; LCMS $MH^+$ 540.

Ví dụ 123

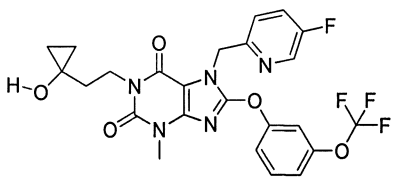
7-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 57 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 100 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (40mg, hiệu suất 21,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,38-8,37 (d, 1H), 7,66-7,51 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,24-7,22 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,12-3,97 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,19-1,18 (d, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,733 phút; LCMS $MH^+$ 524.

Ví dụ 124

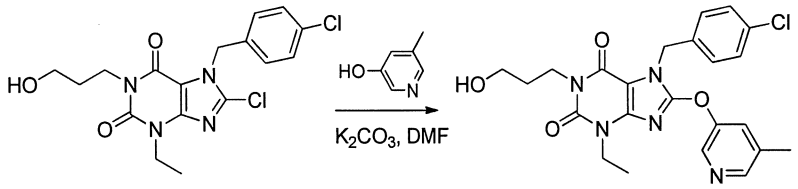
7-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 58 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 100 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (25mg, hiệu suất 33,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$)δ 8,49 (d, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,81 (t, 2H), 0,56 (t, 2H), 0,35 (t, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,894 phút; LCMS $MH^+$ 536.

Ví dụ 125

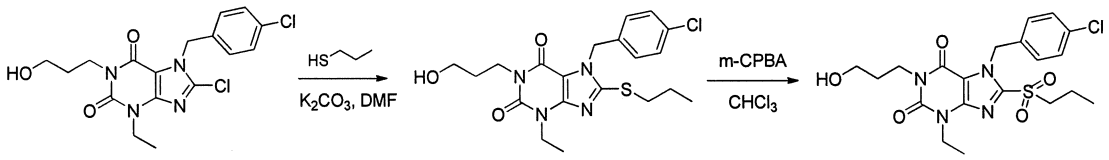
7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-((5-metylpyridin-3-yl)oxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 8-clo-7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (30mg, 0,08mmol, hợp chất trung gian 78) trong DMF (2ml) được bổ sung 5-metylpyridin-3-ol (12,36mg, 0,12mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (15,66mg, 0,11mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-((5-metylpyridin-3-yl)oxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (8mg, 22,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,35-8,42 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,01-4,14 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,22-1,26 (m, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,511 phút; LCMS $MH^+$ 470.

Ví dụ 126

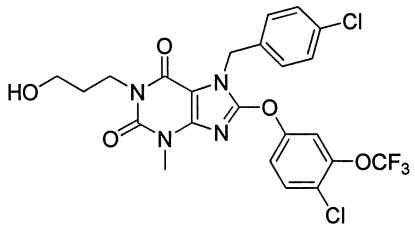
7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 106 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(propylsulfonyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (7mg, 16,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,35-7,41 (m, 4H), 5,98 (s, 2H), 4,10-4,18 (m, 4H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 4H), 1,32-1,36 (m, 3H), 1,00-1,04 (m, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,521 phút; LCMS $MH^+$ 469.

Ví dụ 127

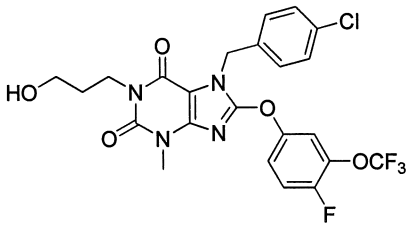
8-(4-clo-3-(triflometoxy)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 63 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 108 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 8-(4-clo-3-(triflometoxy)phenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (39,4mg, hiệu suất 30,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,66-7,68 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44-7,46 (d, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,10-4,13 (t, 2H), 3,60-3,63 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,87-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,268 phút; LCMS $MH^+$ 559.

Ví dụ 128

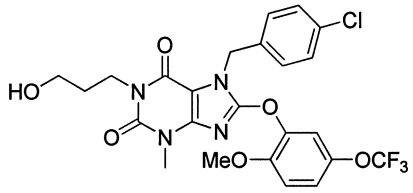
7-(4-clobenzyl)-8-(4-flo-3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 63 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 108 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(4-flo-3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (52,9mg, hiệu suất 55,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ=7,55-7,56 (m, 1H), 7,44-7,46 (d, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,37-7,39 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,13-4,09 (t, 2H), 3,60-3,63 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,114 phút; LCMS $MH^+$ 543.

Ví dụ 129

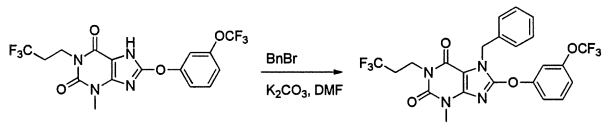
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxy-5-(triflometoxy)phenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 63 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 108 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxy-5-(triflometoxy)-phenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (56,5mg, hiệu suất 43,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,50-7,52 (d, 2H), 7,38-7,40 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,08-4,11 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59-3,62 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,85-1,89 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,066 phút; LCMS $MH^+$ 555.

Ví dụ 130

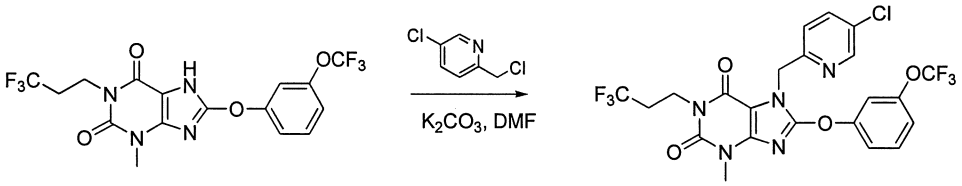
7-benzyl-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 80 bằng cách sử dụng phương pháp của ví dụ 100 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-benzyl-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (35,6mg, hiệu suất 59,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,52-7,56 (t, 1H), 7,44-7,46 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 5H), 7,22-7,24 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,27-4,30 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,54-2,60 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,382 phút; LCMS $MH^+$ 529.

Ví dụ 131

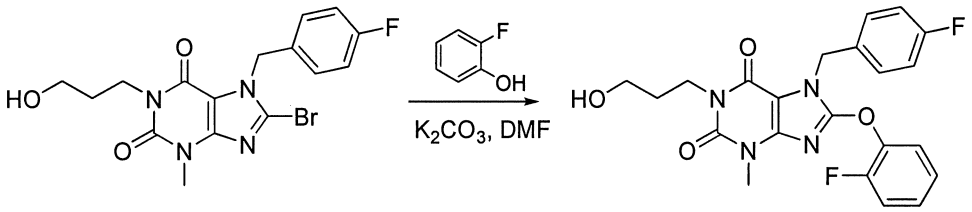
7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 100 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-benzyl-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (18,7mg, hiệu suất 29,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84-7,87 (dd, 1H), 7,53-7,57 (t, 1H), 7,47-7,49 (d, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,22-7,24 (d, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,19-4,23 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 3,369 phút; LCMS $MH^+$ 564.

Ví dụ 132

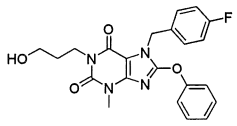
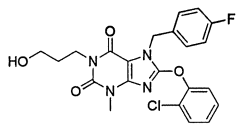
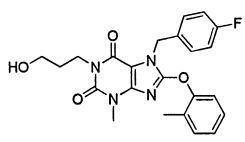
7-(4-flobenzyl)-8-(2-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

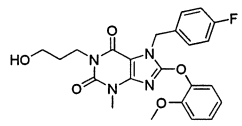
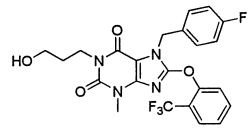
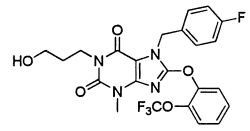
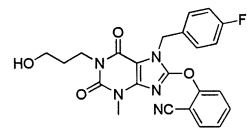
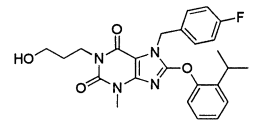
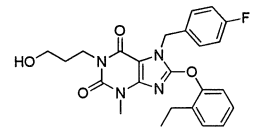
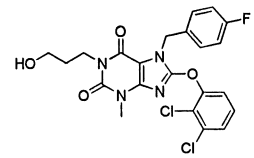


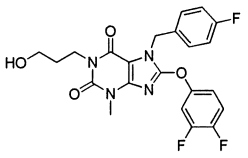
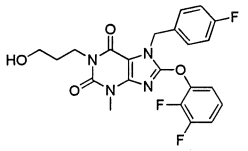
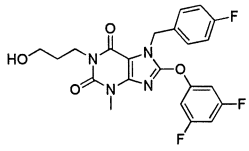
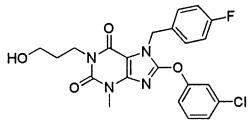
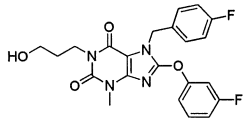
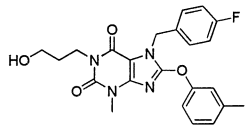
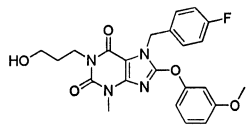
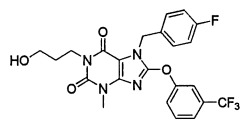
Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,121mmol, hợp chất trung gian 62) trong DMF (1ml) được bổ sung 2-flophenol (16,4mg, 0,146mmol), sau đó bổ sung kali cacbonat (25,2mg, 0,182mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-flobenzyl)-8-(2-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (19,8mg, hiệu suất 36,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng,1H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,52-7,56 (m, 2H), 7,43-7,45 (t, 1H), 7,2-7,38 (m, 3H), 7,08-7,13 (t, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,09-4,13 (t, 2H), 3,60-3,63 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,604; LCMS $MH^+$ 443.

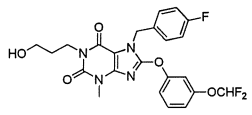
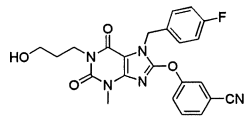
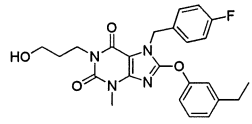
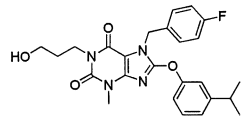
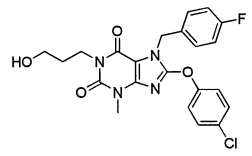
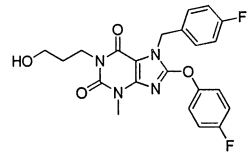
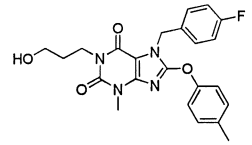
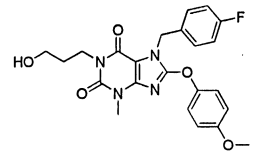
Các hợp chất nêu trong Bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 132.

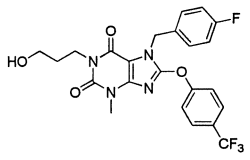
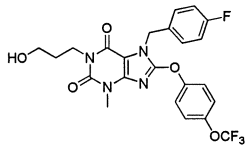
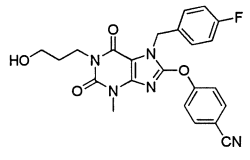
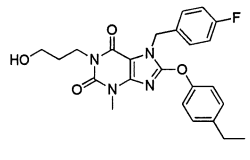
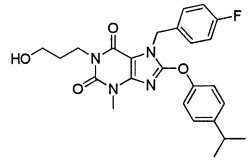
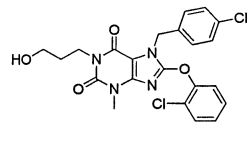
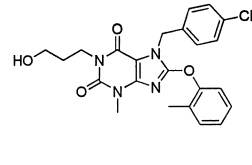
Bảng 1

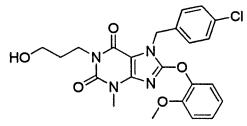
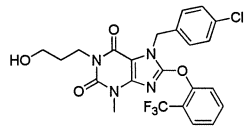
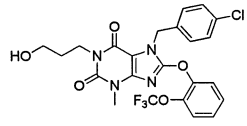
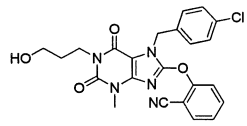
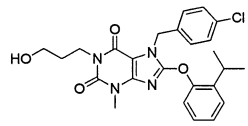
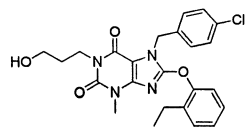
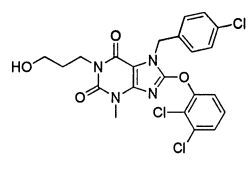
| Ví dụ | Cấu trúc | Tên hóa học | LCMS thời gian lưu, phút | LCMS M+1 |
|---|---|---|---|---|
| 133 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-phenoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,576 | 425 |
| 134 |  | 8-(2-clophenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,708 | 459 |
| 135 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(o-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,684 | 439 |

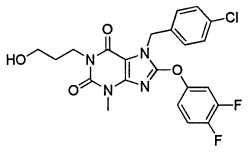
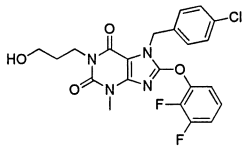
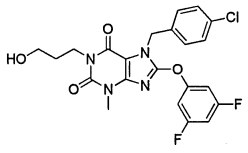
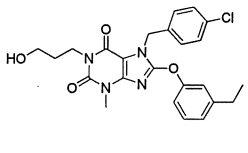
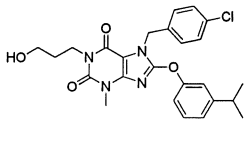
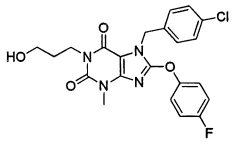
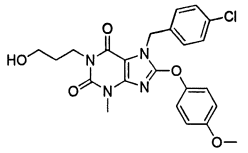
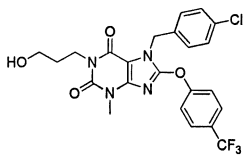
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 136 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,555 | 455 |
| 137 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(2-(triflometyl)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,782 | 493 |
| 138 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(2-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,828 | 509 |
| 139 |  | 2-((7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,444 | 450 |
| 140 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(2-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,960 | 467 |
| 141 |  | 8-(2-etylphenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,810 | 453 |
| 142 |  | 8-(2,3-diclophenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,928 | 473 |

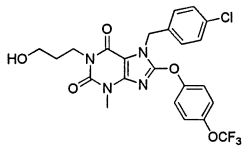
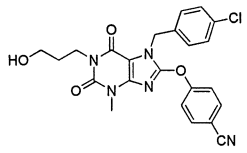
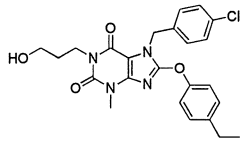
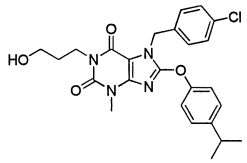
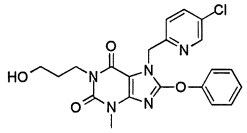
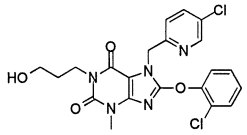
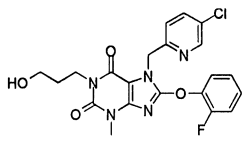
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 143 |  | 8-(3,4-diflophenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,689 | 461 |
| 144 |  | 8-(2,3-diflophenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,671 | 461 |
| 145 |  | 8-(3,5-diflophenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,727 | 461 |
| 146 |  | 8-(3-clophenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,796 | 459 |
| 147 |  | 7-(4-flobenzyl)-8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,652 | 443 |
| 148 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(m-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,756 | 439 |
| 149 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(3-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,625 | 455 |
| 150 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,870 | 493 |

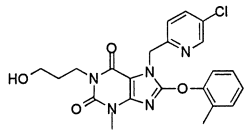
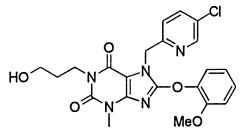
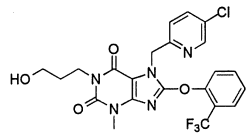
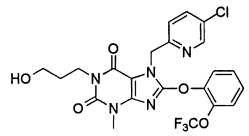
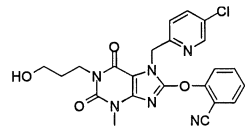
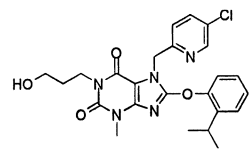
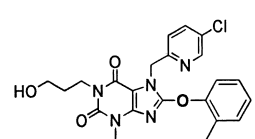
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 151 |  | 8-(3-(diflometoxy)phenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,697 | 491 |
| 152 |  | 3-((7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,464 | 450 |
| 153 |  | 8-(3-etylphenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,893 | 453 |
| 154 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(3-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,025 | 467 |
| 155 |  | 8-(4-clophenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,809 | 459 |
| 156 |  | 7-(4-flobenzyl)-8-(4-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,619 | 443 |
| 157 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(p-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,766 | 439 |
| 158 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(4-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,572 | 455 |

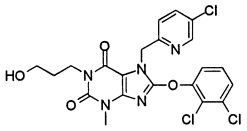
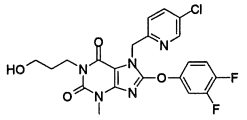
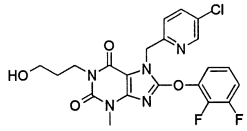
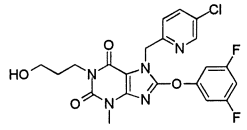
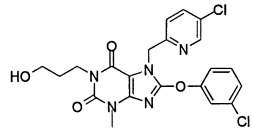
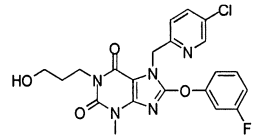
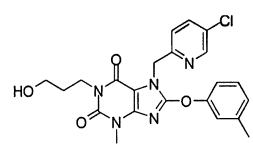
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 159 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,889 | 493 |
| 160 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,957 | 509 |
| 161 |  | 4-((7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,431 | 450 |
| 162 |  | 8-(4-etylphenoxy)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,936 | 453 |
| 163 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,096 | 467 |
| 164 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(2-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,692 | 475 |
| 165 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(o-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,871 | 455 |

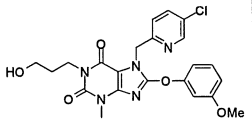
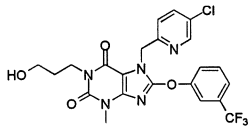
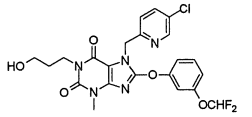
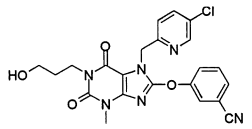
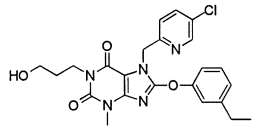
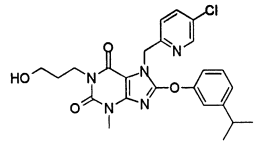
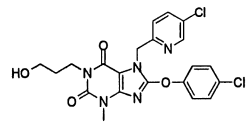
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 166 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,535 | 471 |
| 167 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(2-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,695 | 509 |
| 168 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(2-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,003 | 525 |
| 169 |  | 2-((7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,601 | 466 |
| 170 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,100 | 483 |
| 171 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(2-etyl-phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,035 | 469 |
| 172 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(2,3-diclo-phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,086 | 510 |

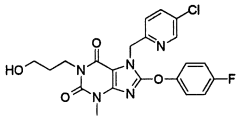
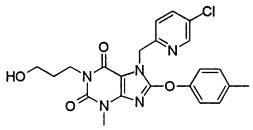
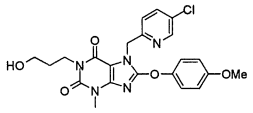
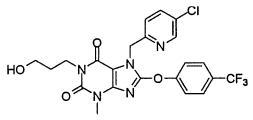
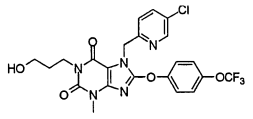
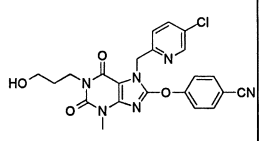
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 173 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(3,4-diflo-phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,636 | 477 |
| 174 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(2,3-diflo-phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,640 | 477 |
| 175 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(3,5-diflo-phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,673 | 477 |
| 176 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(3-etyl-phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,822 | 469 |
| 177 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(3-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,218 | 483 |
| 178 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(4-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,569 | 459 |
| 179 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(4-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,587 | 471 |
| 180 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(4-(triflometyl)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,044 | 509 |

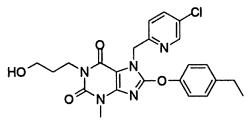
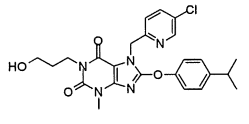
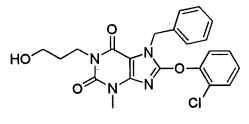
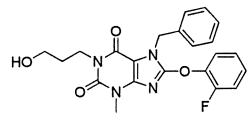
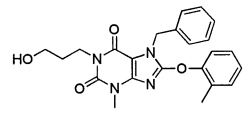
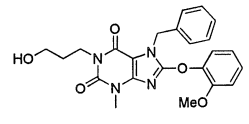
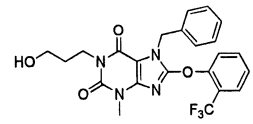
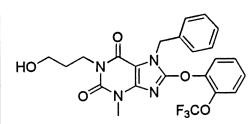
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 181 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,099 | 525 |
| 182 |  | 4-((7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 3,327 | 466 |
| 183 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(4-etyl-phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,098 | 469 |
| 184 |  | 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(4-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,239 | 483 |
| 185 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-phenoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,418 | 442 |
| 186 |  | 8-(2-clophenoxy)-7-((5-clo-pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,548 | 476 |
| 187 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(2-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,409 | 460 |

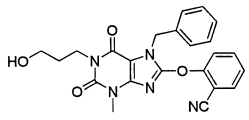
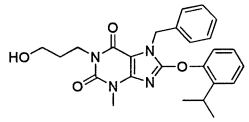
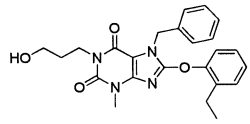
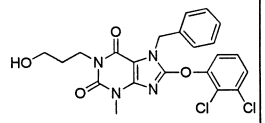
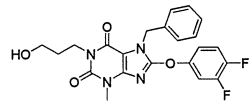
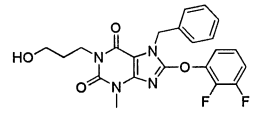
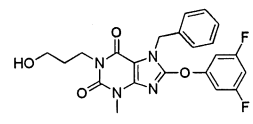
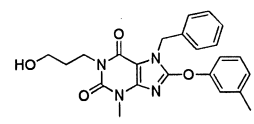
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 188 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(o-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,566 | 456 |
| 189 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxy-phenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,346 | 472 |
| 190 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,586 | 510 |
| 191 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,611 | 526 |
| 192 |  | 2-((7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,273 | 467 |
| 193 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,810 | 484 |
| 194 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(2-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin- | 2,682 | 470 |

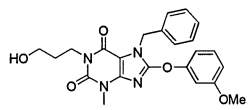
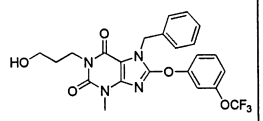
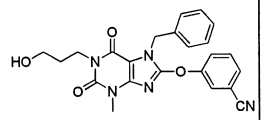
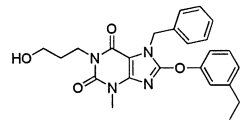
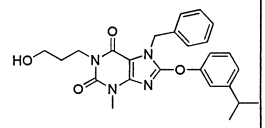
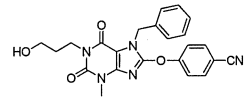
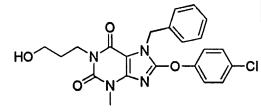
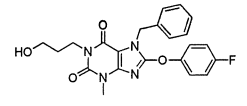
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2,6(3H,7H)-dion | | |
| 195 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(2,3-diclophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,760 | 510 |
| 196 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(3,4-diflophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,535 | 478 |
| 197 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(2,3-diflophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,507 | 478 |
| 198 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(3,5-diflophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,560 | 478 |
| 199 |  | 8-(3-clophenoxy)-7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,648 | 476 |
| 200 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,476 | 460 |
| 201 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(m- | 2,584 | 456 |

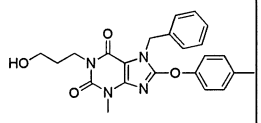
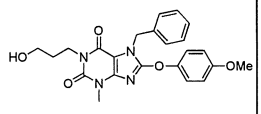
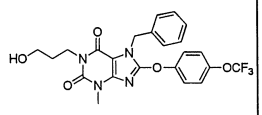
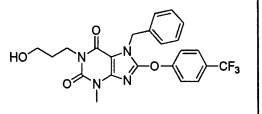
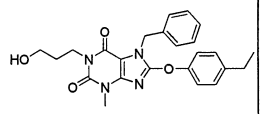
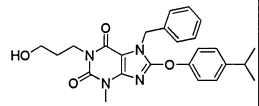
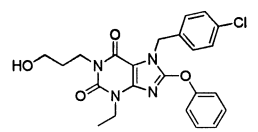
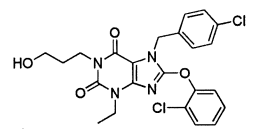
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | | |
| 202 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,432 | 472 |
| 203 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropylmetyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,735 | 510 |
| 204 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(diflometoxy)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,528 | 508 |
| 205 |  | 3-((7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,296 | 467 |
| 206 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(3-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,748 | 470 |
| 207 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,753 | 484 |
| 208 |  | 8-(4-clophenoxy)-7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3- | 2,676 | 476 |

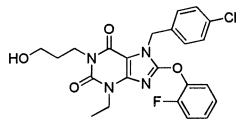
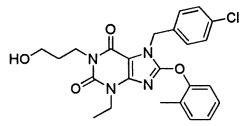
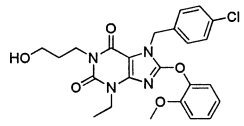
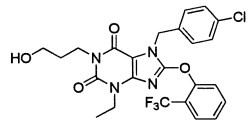
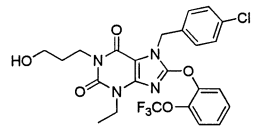
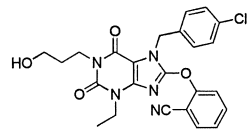
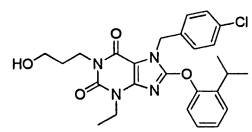
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | | |
| 209 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(4-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,477 | 460 |
| 210 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(p-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,598 | 456 |
| 211 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,433 | 472 |
| 212 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,746 | 510 |
| 213 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,802 | 526 |
| 214 |  | 4-((7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,270 | 467 |

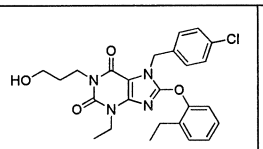
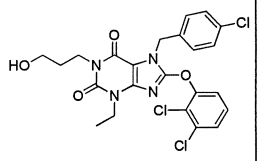
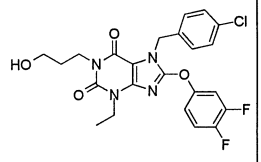
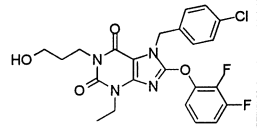
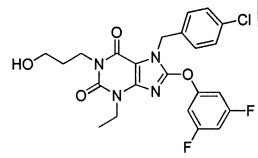
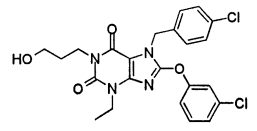
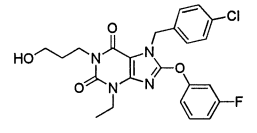
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 215 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(4-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,667 | 470 |
| 216 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,944 | 484 |
| 217 |  | 7-benzyl-8-(2-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,672 | 441 |
| 218 |  | 7-benzyl-8-(2-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,381 | 425 |
| 219 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(o-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,664 | 421 |
| 220 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,349 | 437 |
| 221 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,519 | 475 |
| 222 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin- | 2,801 | 491 |

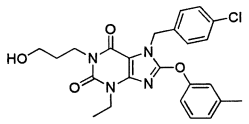
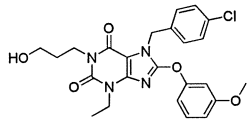
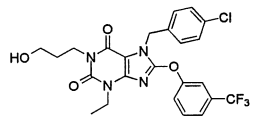
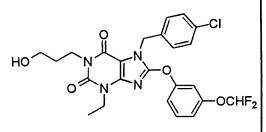
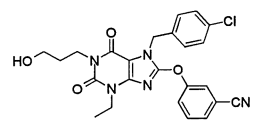
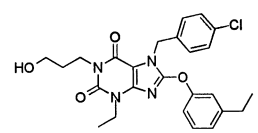
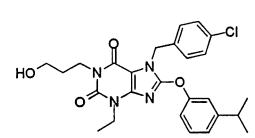
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2,6(3H,7H)-dion | | |
| 223 |  | 2-((7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 3,122 | 432 |
| 224 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,685 | 449 |
| 225 |  | 7-benzyl-8-(2-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,807 | 435 |
| 226 |  | 7-benzyl-8-(2,3-diclophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,884 | 475 |
| 227 |  | 7-benzyl-8-(3,4-diflophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,451 | 443 |
| 228 |  | 7-benzyl-8-(2,3-diflophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,449 | 443 |
| 229 |  | 7-benzyl-8-(3,5-diflophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,505 | 443 |
| 230 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(m-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,541 | 421 |

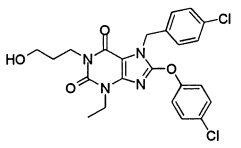
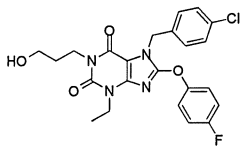
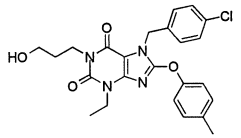
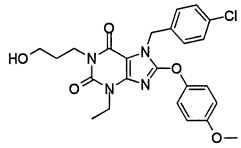
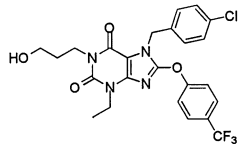
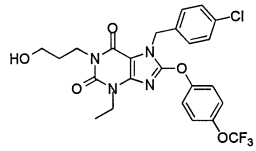
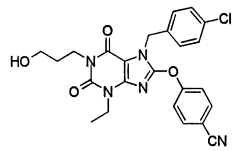
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 231 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,399 | 437 |
| 232 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,603 | 491 |
| 233 |  | 3-((7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 3,160 | 432 |
| 234 |  | 7-benzyl-8-(3-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,669 | 435 |
| 235 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,015 | 449 |
| 236 |  | 4-((7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 3,140 | 432 |
| 237 |  | 7-benzyl-8-(4-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,578 | 441 |
| 238 |  | 7-benzyl-8-(4-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin- | 3,392 | 425 |

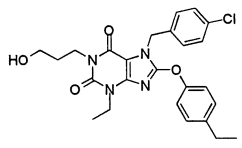
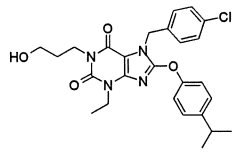
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2,6(3H,7H)-dion | | |
| 239 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(p-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,558 | 421 |
| 240 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,389 | 437 |
| 241 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,640 | 491 |
| 242 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,588 | 475 |
| 243 |  | 7-benzyl-8-(4-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,912 | 435 |
| 244 |  | 7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,054 | 449 |
| 245 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-phenoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,936 | 455 |
| 246 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(2-clophenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,034 | 489 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 247 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-8-(2-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,835 | 473 |
| 248 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(o-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,021 | 469 |
| 249 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxyphenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,884 | 485 |
| 250 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,063 | 523 |
| 251 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,120 | 539 |
| 252 |  | 2-((7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 3,673 | 480 |
| 253 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-isopropylphenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,252 | 497 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 254 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-8-(2-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,144 | 483 |
| 255 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(2,3-diclophenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,249 | 525 |
| 256 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(3,4-diflophenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,047 | 491 |
| 257 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(2,3-diflophenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,898 | 491 |
| 258 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(3,5-diflophenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,051 | 491 |
| 259 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(3-clophenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,148 | 489 |
| 260 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,901 | 473 |

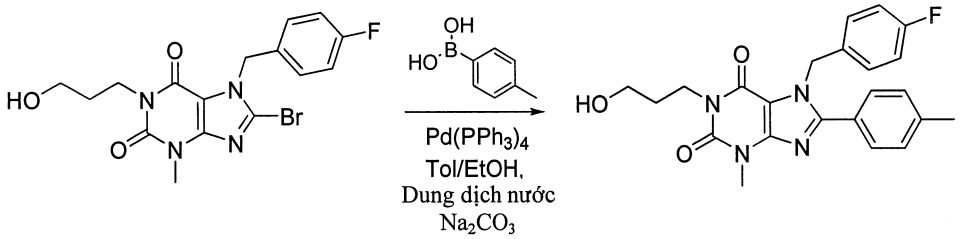
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 261 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(m-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,001 | 469 |
| 262 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,904 | 485 |
| 263 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,138 | 523 |
| 264 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(3-(diflometoxy)phenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,976 | 521 |
| 265 |  | 3-((7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,690 | 480 |
| 266 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-8-(3-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,221 | 483 |
| 267 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-isopropylphenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,361 | 497 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 268 |  | 7-(4-clobenzyl)-8-(4-clophenoxy)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,153 | 489 |
| 269 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-8-(4-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,952 | 473 |
| 270 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(p-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,082 | 469 |
| 271 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-metoxyphenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,907 | 485 |
| 272 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,193 | 523 |
| 273 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,169 | 539 |
| 274 |  | 4-((7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril | 2,713 | 480 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 275 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-8-(4-etylphenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,267 | 483 |
| 276 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-isopropylphenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,408 | 497 |

Ví dụ 277

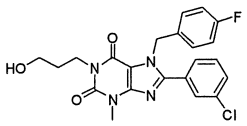
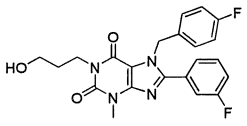
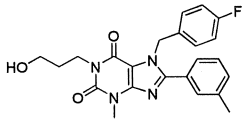
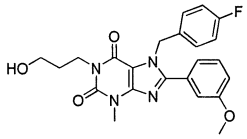
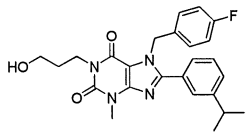
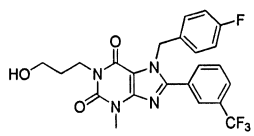
7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-p-tolyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

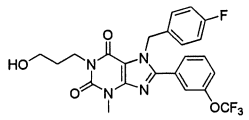
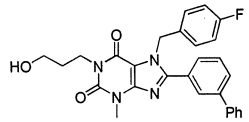
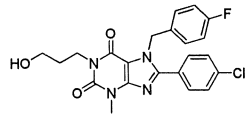
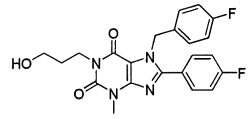
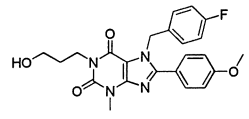
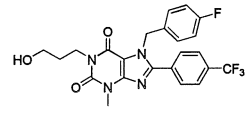
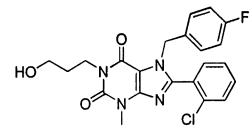
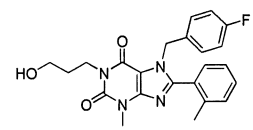


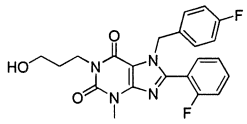
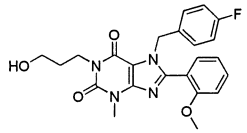
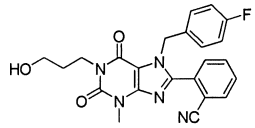
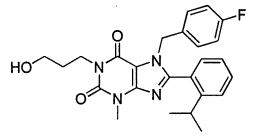
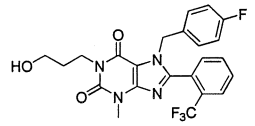
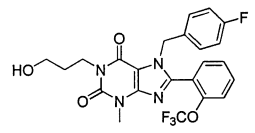
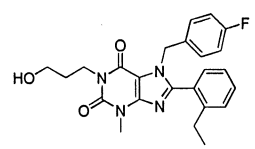

Dung dịch chứa 8-bromo-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,121mmol, hợp chất trung gian 62) trong toluen (2ml) và etanol (0,5ml) được bổ sung axit p-tolylboronic (19,7mg, 0,145mmol), sau đó bổ sung dung dịch nước natri cacbonat (0,5ml), và hỗn hợp này được loại khí trong môi trường nitơ ba lần. Tetrakis (triphenylphosphin)platinum (7,5mg, 0,006mmol) được cho vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-p-tolyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20,9mg, hiệu suất 40,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ( $CD_3OD$) δ 7,51-7,53 (d, 2H), 7,34-7,36 (d, 2H), 6,97-7,07 (m, 4H), 5,66 (s, 2H), 4,09-4,12 (t, 2H), 3,59-3,62 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,85-1,89 (m, 2H). LCMS: thời gian lưu 2,306; LCMS $MH^+$ 423.

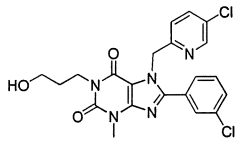
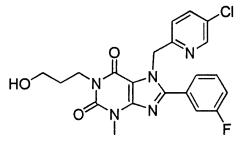
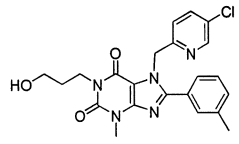
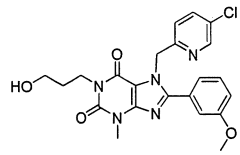
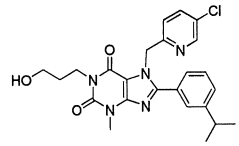
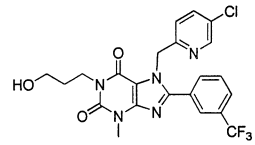
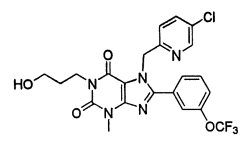
Các hợp chất của các ví dụ nêu trong Bảng 3 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 277.

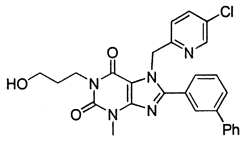
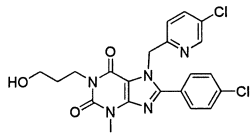
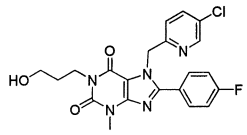
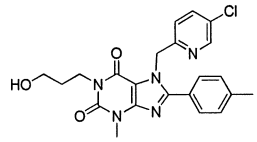
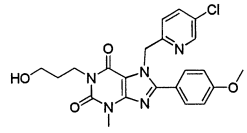
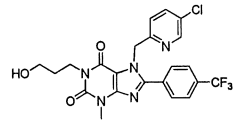
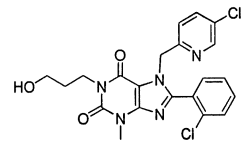
Bảng 2

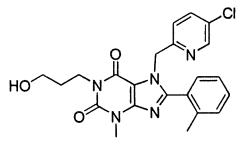
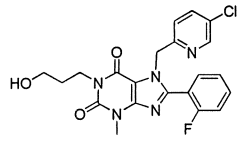
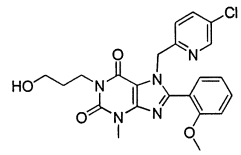
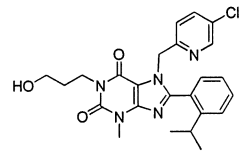
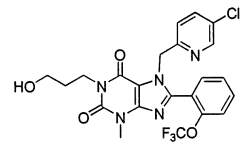
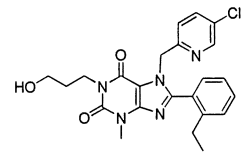
| Ví dụ | Cấu trúc | Tên hóa học | Thời gian lưu LCMS, phút | LCMS M+1 |
|---|---|---|---|---|
| 278 |  | 8-(3-clophenyl)-7-(4-flo-benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,644 | 443 |
| 279 |  | 7-(4-flobenzyl)-8-(3-flo-phenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,425 | 427 |
| 280 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-m-tolyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,577 | 423 |
| 281 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,388 | 439 |
| 282 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-8-(3-isopropylphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,868 | 451 |
| 283 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,664 | 477 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 284 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxy-propyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,782 | 493 |
| 285 |  | 8-(biphenyl-3-yl)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,572 | 485 |
| 286 |  | 8-(4-clophenyl)-7-(4-flo-benzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,613 | 443 |
| 287 |  | 7-(4-flobenzyl)-8-(4-flo-phenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,401 | 427 |
| 288 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,367 | 439 |
| 289 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,453 | 477 |
| 290 |  | 8-(2-clophenyl)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,219 | 443 |
| 291 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(o- | 2,432 | 423 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | tolyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | | |
| 292 |  | 7-(4-flobenzyl)-8-(2-flophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,307 | 427 |
| 293 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,303 | 439 |
| 294 |  | 2-(7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)benzonitril | 2,204 | 434 |
| 295 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-isopropylphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,507 | 451 |
| 296 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,461 | 477 |
| 297 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometoxy)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,341 | 493 |
| 298 |  | 8-(2-etylphenyl)-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,602 | 437 |

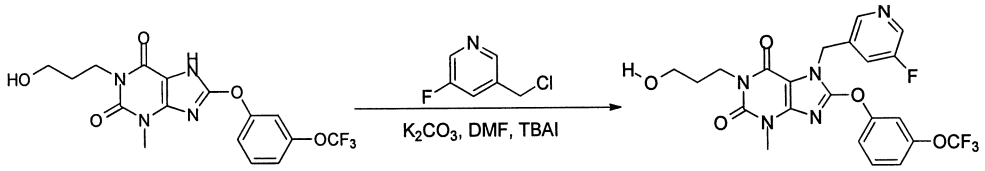
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 299 |  | 8-(3-clophenyl)-7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,533 | 461 |
| 300 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(3-flophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,313 | 444 |
| 301 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(m-tolyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,432 | 440 |
| 302 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,276 | 456 |
| 303 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-isopropylphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,791 | 468 |
| 304 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,614 | 494 |
| 305 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,735 | 510 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 306 |  | 8-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,750 | 502 |
| 307 |  | 8-(4-clophenyl)-7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,501 | 461 |
| 308 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(4-flophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,281 | 444 |
| 309 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(p-tolyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,413 | 440 |
| 310 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,360 | 456 |
| 311 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,666 | 494 |
| 312 |  | 8-(2-clophenyl)-7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,100 | 461 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 313 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(o-tolyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,306 | 440 |
| 314 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(2-flophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,175 | 444 |
| 315 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,252 | 456 |
| 316 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-isopropylphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,668 | 468 |
| 317 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometoxy)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,464 | 510 |
| 318 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-8-(2-etylphenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,577 | 454 |

Ví dụ 319

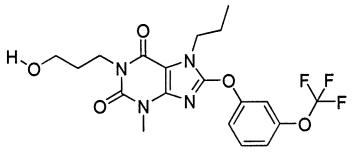
7-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Dung dịch chứa 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (60mg, 0,15mmol, hợp chất trung gian 15) trong DMF (5ml) được bổ sung 3-(clometyl)-5-flopyridin (80mg, 0,55mmol), kali cacbonat (0,55g, 0,6mmol), và TBAI (2mg, 0,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (35mg, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 2,577 phút; LCMS $MH^+$ 510,

Ví dụ 320

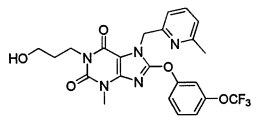
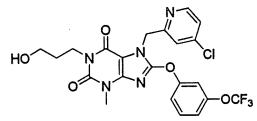
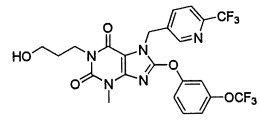
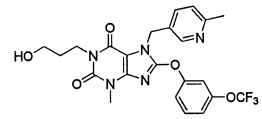
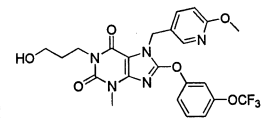
1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

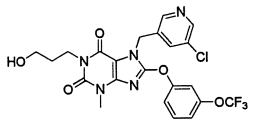
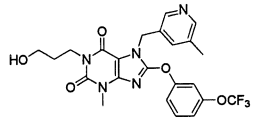
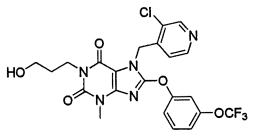
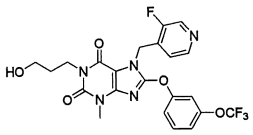
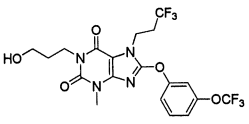
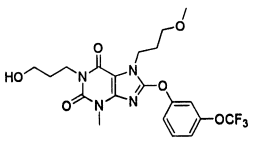
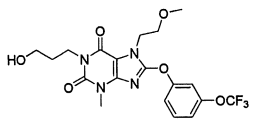


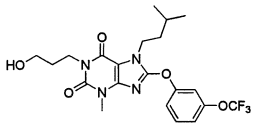
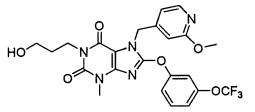

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 319 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (20mg, hiệu suất 36,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,60-7,56 (t, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,27-7,25 (d, 1H), 4,30-4,26 (t, 2H), 4,13-4,10 (t, 2H), 3,64-3,61 (t, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 4H), 1,02-0,980 (t, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,803 phút; LCMS $MH^+$ 443.

Các hợp chất của các ví dụ trong Bảng 3 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp của ví dụ 319.

Bảng 3

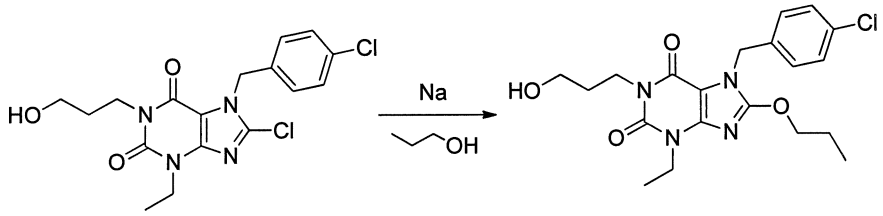
| Ví dụ | Cấu trúc | Tên hóa học | Thời gian lưu LCMS, phút | LCMS M+1 |
|---|---|---|---|---|
| 321 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,525 | 506 |
| 322 |  | 7-((4-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,785 | 526 |
| 323 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,845 | 560 |
| 324 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,525 | 506 |
| 325 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-7-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,775 | 522 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 326 |  | 7-((5-clopyridin-3-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,715 | 526 |
| 327 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-7-((5-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,234 | 506 |
| 328 |  | 7-((3-clopyridin-4-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,692 | 526 |
| 329 |  | 7-((3-flopyridin-4-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,568 | 510 |
| 330 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,803 | 497 |
| 331 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-7-(3-metoxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,627 | 473 |
| 332 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-7-(2-metoxyetyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H- | 2,632 | 459 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | purin-2,6(3H,7H)-dion | | |
| 333 |  | 1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,861 | 471 |
| 334 |  | 7-((4-clopyridin-3-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,744 | 522 |

Ví dụ 335

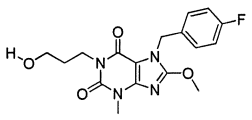
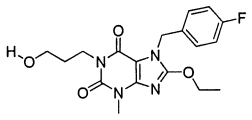
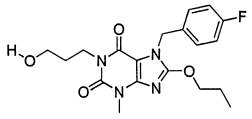
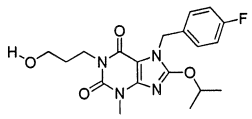
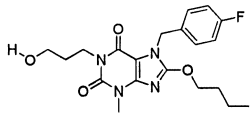
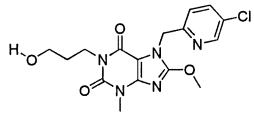
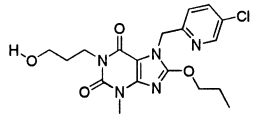
7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-propoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

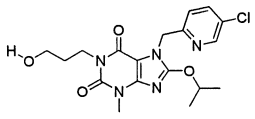
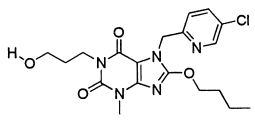
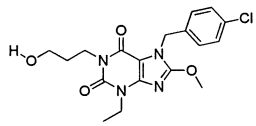
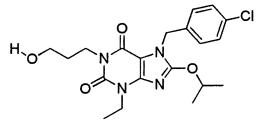
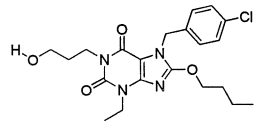



Dung dịch chứa 8-clo-3-etyl-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (50mg, 0,117mmol, hợp chất trung gian 78) trong propanol (5ml) được bổ sung natri (10mg, 0,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-propoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (11,6mg, hiệu suất 24,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H-NMR ($CD_3OD$) δ 7,24-7,29 (s, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,39-4,42 (t, 2H), 3,98-4,05 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 4H), 1,20-1,23 (m, 3H), 0,90-0,94 (m, 3H). LCMS: thời gian lưu 2,881; LCMS $MH^+$ 421.

Các hợp chất của các ví dụ trong Bảng 4 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 335.

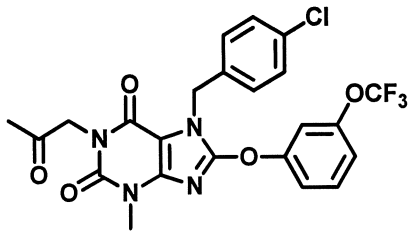
Bảng 4

| Ví dụ | Cấu trúc | Tên hóa học | Thời gian lưu LCMS | LCMS M+1 |
|---|---|---|---|---|
| 336 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-metoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,156 | 363 |
| 337 |  | 8-etoxy-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,366 | 377 |
| 338 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-propoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,528 | 391 |
| 339 |  | 7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,570 | 391 |
| 340 |  | 8-butoxy-7-(4-flobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,804 | 405 |
| 341 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-metoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 1,937 | 380 |
| 342 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-propoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)- | 2,319 | 408 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | dion | | |
| 343 |  | 7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,357 | 408 |
| 344 |  | 8-butoxy-7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,588 | 422 |
| 345 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-metoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,537 | 393 |
| 346 |  | 7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 2,932 | 421 |
| 347 |  | 8-butoxy-7-(4-clobenzyl)-3-etyl-1-(3-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion | 3,171 | 435 |

Ví dụ 348

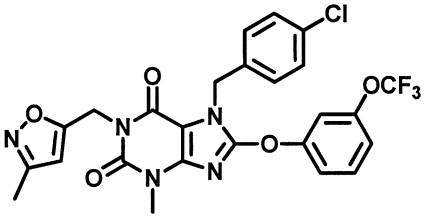
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-oxopropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,54mmol, hợp chất trung gian 9), kali cacbonat (0,11g, 0,80mmol), TBAI (0,10g) và 1-clopropan-2-on (0,040ml, 0,59mmol) được trộn trong DMF (3ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 75ml) làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 1% metanol/DCM để thu được 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-oxopropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,22g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu 4,433 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 523. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,32 (d, 1H, J = 8Hz), 5,40 (s, 2H), 4,73 (s, 2H) 3,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ 349

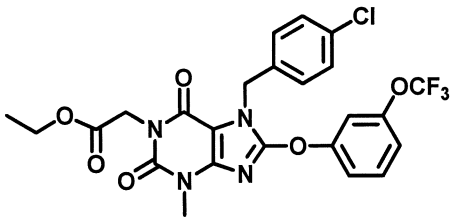
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 348. Chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,601 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 562. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ (DMSO-$d_6$) □ 7,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 5H), 7,32 (d, 1H, J = 8Hz), 6,20 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Ví dụ 350

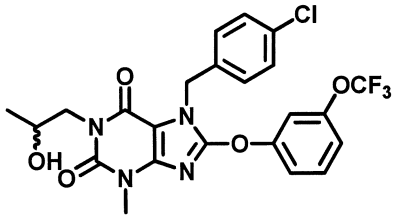
Etyl-2 (7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 348 dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,697 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 553. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) □ 7,58 (t, 1H, J = 8Hz), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,32 (d, 1H, J = 12Hz), 5,41 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,12 (dd, 2H, J = 8 Hz và 16Hz), 3,30 (s, 3H). 1,18 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 351

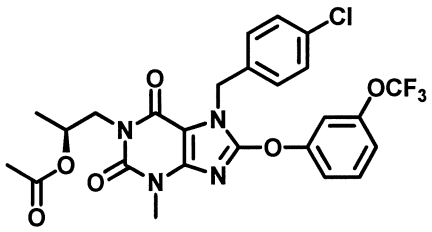
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



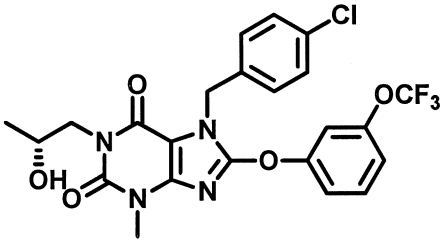
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-oxopropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,18g, 0,35mmol, ví dụ 348) được hòa tan trong metanol (3ml) và làm lạnh đến 0°C. Sau đó, natri bohydrua (0,040g, 1,05mmol) được bổ sung từng phần trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện mát trong 2 giờ. Dung môi phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm, sau đó pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 12g silicagel, rửa giải bằng 1% metanol/DCM để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,15g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,280 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 525. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59 (t, 1H, J = 8Hz), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, J = 8Hz), 5,43 (s, 2H), 4,65 (d, 1H, J = 8Hz), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,68-3,74 (m,1H), 3,28 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 352

(S*)-1-(7-(4-cloClobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propan-2yl axetat



và (R*)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,6(3H,7H)-dion

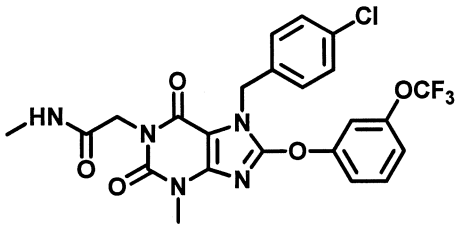


7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,48mmol, ví dụ 351), vinyl axetat (0,15ml, 1,67mmol) và nhựa candida antartica acrylic ("Novozym") (0,14g) được trộn trong etyl axetat (5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm thành dầu trong suốt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng gradien từ 20% đến 30% etyl axetat/hexan để tạo ra cả hai hợp chất (S*)-1-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propan-2yl axetat (0,12g, hiệu suất 91%). LCMS: thời gian lưu = 4,448 phút và độ tinh khiết 94%, LCMS $MH^+$ 567. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 5H), 7,32 (d, 1H, J = 8Hz), 5,42 (s, 2H), 5,10-5,19 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H, J = 4 Hz và 12Hz), 3,27 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, J = 4Hz) và (R*)-7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,6(3H,7H)-dion (0,11g, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 4,019 phút và độ tinh khiết 95%, LCMS $MH^+$ = 525. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) □ 7,59 (t, 1H, J = 8Hz), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, J =

8Hz), 5,43 (s, 2H), 4,65 (d, 1H, J = 4Hz), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 353

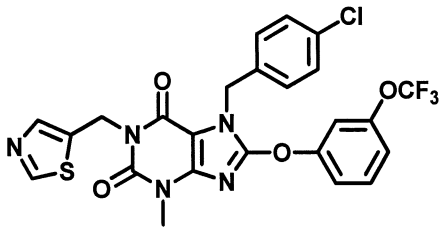
2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N-metylaxetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 348 nhưng kết hợp gia nhiệt ở 50°C trong 1,5 giờ, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18g, hiệu suất 63%): LCMS: thời gian lưu = 4,084 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 538. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,92-7,98 (m, NH), 7,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 5H), 7,29-7,34 (d, 1H, J = 8Hz), 5,42 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,57 (d, 3H, J = 4Hz).

Ví dụ 354

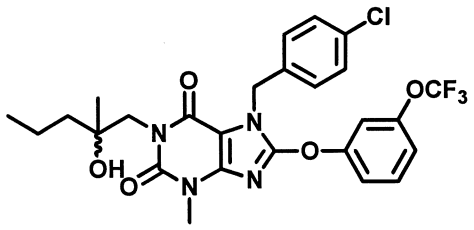
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(thiazol-5-ylmetyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 348 nhưng kết hợp gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,088g, hiệu suất 29%): LCMS: thời gian lưu = 4,552 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 564. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 8Hz), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 5H), 7,30 (d, 1H, J = 12Hz), 5,43 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,29 (s, 3H).

Ví dụ 355

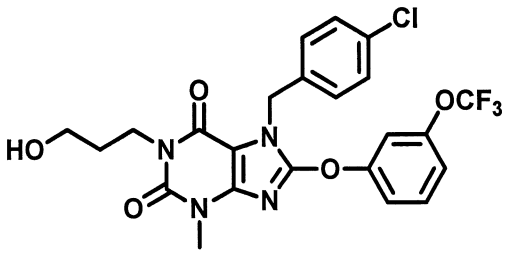
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpentyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-oxopropyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,48mmol, ví dụ 348) được hòa tan trong THF (6ml), làm lạnh đến 0°C và dung dịch propyl magie bromua 2,0M trong THF (0,36ml, 0,72mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện lạnh trong 15 phút sau đó, làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 20% etyl axetat/hexan để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpentyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,88g, hiệu suất 32%) dưới dạng dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 4,792 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 567. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59 (t, 1H, J = 8Hz), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, J = 8Hz), 5,42 (s, 2H), 4,23 (s, 1H) 3,92-4,02 (dd, 2H, J = 4 Hz và 16Hz), 3,29 (s, 3H), 1,30-1,41 (m, 4H), 0,99 (s, 3H), 0,80 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 356

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



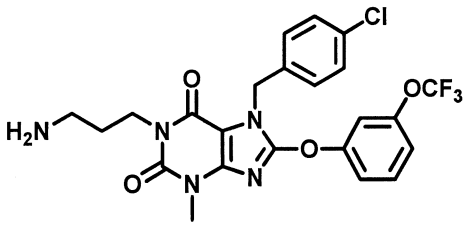
Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-2,6(3H,7H)-dion (3,73g, 7,99mmol, hợp chất trung gian 9) và kali cacbonat (1,66g, 11,99mmol) được trộn trong DMF (56ml) và (3-bromopropoxy) (tert-butyl)dimetylsilan (2,43g,

9,59mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C. Sau khi gia nhiệt trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 200ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành tạo ra 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5,7g, thô) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu = 5,646 và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 639.

Bước 2. 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (5,7g, thô, 7,99mmol) được hòa tan trong etanol (40ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (4ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành dầu trong suốt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 80g silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/hexan (1:1) để tạo ra 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-triflometoxy)-phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (3,8g, hiệu suất 90,9%) dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,955 và độ tinh khiết 100%, LCMS $MH^+$ 525. $^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59 (t, 1H, J = 2Hz), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 2Hz), 5,42 (s, 2H), 4,44 (t, OH, J = 1Hz), 3,92 (t, 2H, J = 1Hz), 3,41 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,68 (m, 2H).

Ví dụ 357

1-(3-aminopropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua



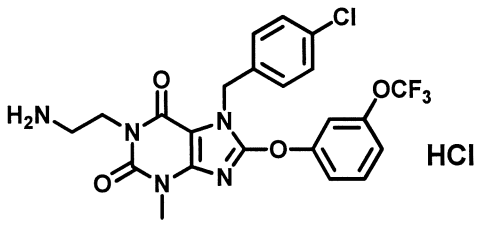

Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,0g, 2,14mmol, hợp chất trung gian 9), 2-(3-bromopropyl)isoindolin-1,3-dion

(0,63g, 2,36mmol), kali cacbonat (0,44g, 3,21mmol) và TBAI (0,040g) được trộn trong DMF (20ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu trong suốt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 80g silicagel, rửa giải bằng gradien từ 25% đến 50% etyl axetat/hexan để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,4g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,660 phút và độ tinh khiết 100%, LCMS $MH^+$ 654. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,78-7,83 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, J = 8Hz), 7,32 (dd, 4H, J = 12 Hz và 28Hz), 7,10-7,23 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 4,05-4,14 (m, 2H), 3,76 (t, 2H, J = 8Hz), 3,38 (s, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H).

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,4g, 2,14mmol) được tạo huyền phù trong etanol (20ml) và hydrazin hydrat (0,42ml, 8,56mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu. Sau đó, hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu chuyển thành dung dịch trong suốt, sau 30 phút chuyển thành sạng khối màu trắng. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng DCM (3 x 75ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 40g silicagel, rửa giải bằng 10% metanol/DCM để thu được chất rắn màu vàng nâu nhạt. Chất rắn này được hòa tan trong DCM (5ml) và HCl 1N/dietyl ete dư được thêm vào. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 1-(3-aminopropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua (0,87g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu = 2,802 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 524. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,91-8,11 (brd s, $NH_2$ và HCl), 7,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,38-7,48 (m, 6H), 7,31 (d, 1H, J = 12Hz), 5,43 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 8Hz), 3,29 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 358

1-(2-aminoetyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua

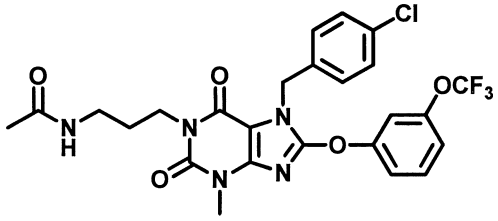



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 357, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,062g, hiệu suất 33%): LCMS: thời gian lưu = 2,802 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 510, $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,82-7,99 (brd s, $NH_2$ và HCl), 7,62 (t, 1H, J = 8Hz), 7,38-7,48 (m, 6H), 7,31 (d, 1H, J = 12Hz), 5,43 (s, 2H), 4,11 (m, 2H) 3,29 (s, 3H), 2,99-2,15 (m, 2H).

Ví dụ 359

N-(3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propyl)axetamit

Notebook: C5-0249-047

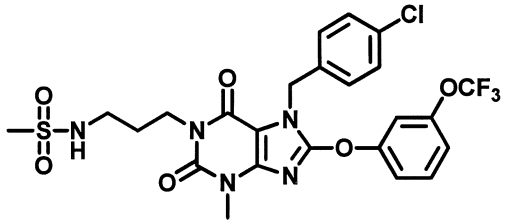



1-(3-aminopropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,10g, 0,19mmol, ví dụ 357) và TEA (0,80ml, 0,57mmol) được trộn trong THF (1ml). Axetyl clorua (0,28ml, 0,42mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế 200 micron, rửa giải bằng 5% metanol/DCM. Dải mục tiêu được cạo ra khỏi đĩa và rửa giải ra khỏi silicagel bằng dung môi rửa giải để thu được N-(3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propyl)axetamit (0,053g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu nhạt. LCMS: thời gian lưu = 3,789

phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 566. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,78-7,82 (m, 1H), 7,59 (t, 1H, J = 8Hz), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, J = 8Hz), 5,42 (s, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 8Hz), 3,28 (s, 3H), 2,04 (dd, 2H, J = 4 Hz và 12Hz), 1,78 (s, 3H), 1,61-1,70 (m, 2H).

Ví dụ 360

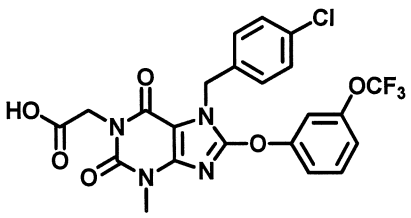
N-(3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propyl)metansulfonamit




1-(3-aminopropyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,10g, 0,19mmol, ví dụ 357) và TEA (0,80ml, 0,57mmol) được trộn trong THF (1ml). Metansulfonyl clorua (0,30ml, 0,38mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế 200 micron, rửa giải bằng 5% metanol/DCM. Dải mục tiêu được cạo ra khỏi đĩa và rửa giải ra khỏi silicagel bằng dung môi rửa giải để thu được N-(3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propyl)metansulfonamit (0,045g, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu = 4,048 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 602. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59 (t, 1H, J = 8Hz), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, J = 8Hz), 6,96 (t, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,91 (t, 2H, J = 8Hz), 3,29 (s, 3H), 2,96 (dd, 2H, J = 4 Hz và 12Hz), 2,87 (s, 3H), 1,69-1,79 (m, 2H).

Ví dụ 361

Axit 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetic

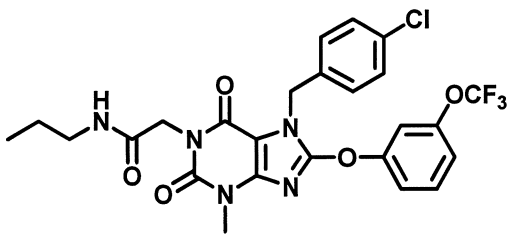


Bước 1. 7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,0g, 2,14mmol, hợp chất trung gian 9), tert-butyl 2-bromoaxetat (0,34ml, 2,36mmol), và kali cacbonat (0,45g, 3,21mmol) được trộn trong DMF (20ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl-2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetat (1,24g, hiệu suất 100%) as dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 4,817 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 581.

Bước 2. tert-butyl-2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)-phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetat (0,20g, 0,34mmol) được hòa tan trong DCM (4ml) và TFA (0,26ml, 3,4mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, sau đó làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetic (0,18 g, hiệu suất 100%). LCMS: thời gian lưu = 3,915 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 525. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59 (t, 1H, J = 8Hz), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8Hz), 7,41 (s, 4H), 7,31 (d, 1H, J = 8Hz), 5,41 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,30 (s, 3H).

Ví dụ 362

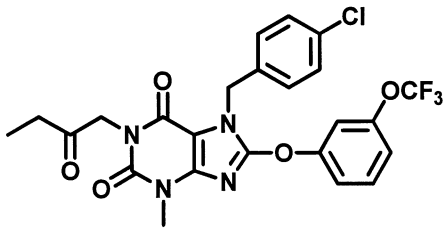
2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N-propylaxetamit



Axit 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)axetic (0,25g, 0,48mmol, Ví dụ 361) và CDI (0,93g, 0,57mmol) được trộn trong DMF (4ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Propan-1-amin được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 75ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm thành chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 1% metanol/DCM để thu được 2-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)-N-propylaxetamit (0,13g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,070 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 566. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,99 (t, NH), 7,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 5H), 7,32 (d, 1H, J = 8Hz), 5,42 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,00 (dd, 2H, J = 8 Hz và 16Hz), 1,34-1,45 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 363

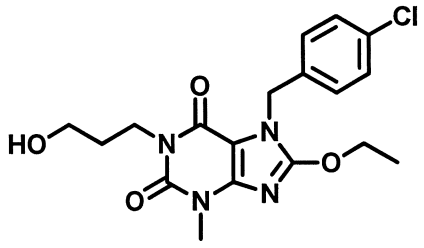
7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-oxobutyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 348, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,49g, hiệu suất 85%): LCMS: thời gian lưu = 4,408 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 537. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 5H), 7,30-7,33 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,55 (dd, 2H, J = 8 Hz và 16Hz), 0,96 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 364

7-(4-clobenzyl)-8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

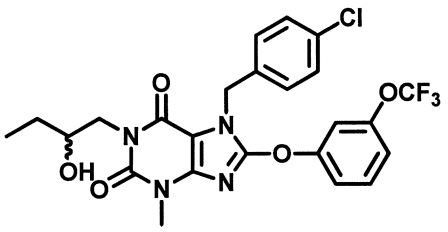


Bước 1. Natri (0,35g, 15,03mmol) được hòa tan trong etanol (30ml) và 8-bromo-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,63g, 3,01mmol, hợp chất trung gian 77) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi cho tới khi khô dưới áp suất giảm, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-etoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,5g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu = 5,317 phút và độ tinh khiết 95%, LCMS $MH^+$ 507.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,5g, 3,01mmol) được hòa tan trong etanol (20ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (4ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (150ml) và chiết bằng DCM (3 x 100ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 80g silicagel, rửa giải bằng 2% metanol/DCM, tạo ra 7-(4-clobenzyl)-8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (1,0g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,173 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 393. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,35 (dd, 4H, J = 4 Hz và 12Hz), 5,20 (s, 2H), 4,47 ( dd, 2H, J = 8 Hz và 16Hz), 4,43 (t, 1H, J = 4Hz)), 3,88 (t, 2H, J = 8Hz), 3,40 (dd, 2H, J = 4 Hz và 12Hz), 3,36 (s, 3H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 365

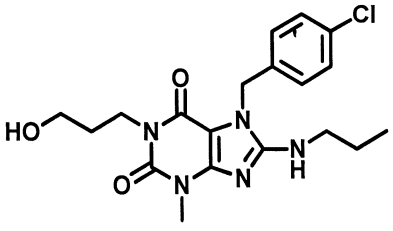
7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1-(2-oxobutyl)-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,44g, 0,82mmol, ví dụ 363) được hòa tan trong metanol (8ml) và DCM (1ml), sau đó làm lạnh đến 0°C. Natri bohydrua (0,93g, 2,46mmol) được bổ sung từng phần trong 20 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện lạnh trong 2 giờ. Dung môi phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm, tiếp đó hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu trong suốt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 40g silicagel, rửa giải bằng 1% metanol/DCM để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(2-hydroxybutyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,32g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,265 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 539. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,59 (t, 1H, J = 8Hz), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 5H), 7,30 (d, 1H, J = 12Hz), 5,43 (s, 2H), 4,56 (d, 1H, J = 4Hz), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,23-1,41 (m, 2H).

Ví dụ 366

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(propylamino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua



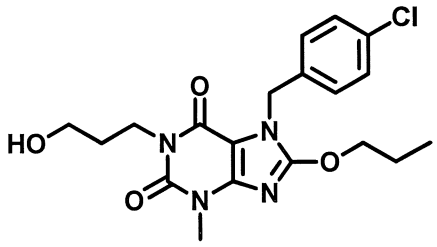
Bước 1. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,46mmol, hợp chất trung gian 77) và propan-1-amin (1,44ml, 9,2mmol) được trộn trong etanol (5ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (75ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được

làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng nhạt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 20% etyl axetat/hexan để thu được 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(propylamino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,15g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 5,013 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 520.

Bước 2. 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(propyl-amino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,15g, 0,29mmol) được hòa tan trong etanol (3ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (0,5ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(propylamino)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua (0,13g, hiệu suất 100%) dưới dạng bọt màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,021 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 406. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,31 (dd, 4H, J = 8 Hz và 42Hz), 6,15-6,48 (brd s, $NH_2$ và HCl), 5,30 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 8Hz), 3,38 (t, 2H, J = 8Hz), 3,34 (s, 3H), 3,26 (t, 2H, J = 8Hz), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H), 0,81 (s, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 367

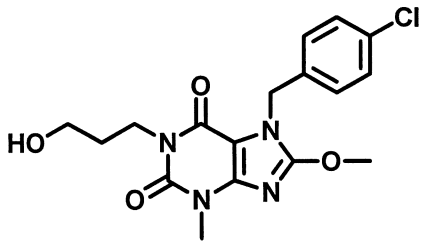
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-propoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 364, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14g, hiệu suất 78%): LCMS: thời gian lưu = 2,914 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 379. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,35 (dd, 4H, J = 12 Hz và 40Hz), 5,21 (s, 2H), 4,36-4,44 (m, 3H), 3,89 (t, 2H, J = 4Hz), 3,41 (dd, 2H, J = 4 Hz và 12Hz), 3,35 (s, 3H), 1,62-1,78 (m, 4H), 0,88 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 368

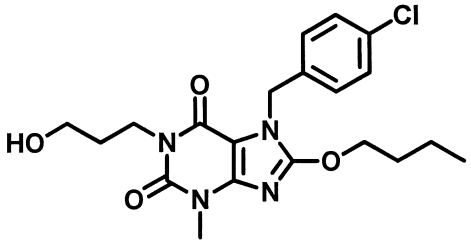
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-metoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 364, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14g, 78%): LCMS: thời gian lưu = 2,914 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 379. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,34 (dd, 4H, J = 8 Hz và 48Hz), 5,21 (s, 2H), 4,42 (t, 1H, J = 4Hz), 4,08 (s, 3H), 3,88 (t, 2H, J = 8Hz)), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H).

Ví dụ 369

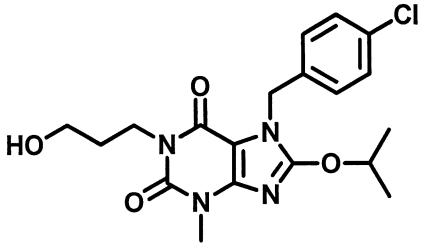
8-butoxy-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 364, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15g, hiệu suất 77%): LCMS: thời gian lưu = 3,690 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 421. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,34 (dd, 4H, J = 4 Hz và 12Hz), 5,21 (s, 2H), 4,43 ( m, 3H), 3,89 (t, 1H, J = 8Hz)), 3,41 (dd, 2H, J = 4 Hz và 12Hz), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,25-1,36 (m, 2H), 0,86 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 370

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-isopropoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

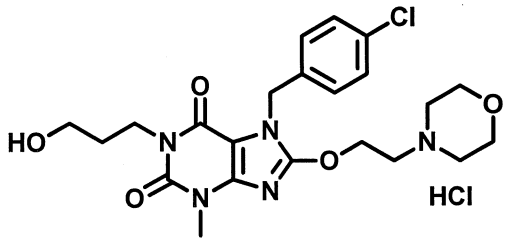


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 364, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,056g, hiệu suất 30%): LCMS: thời

gian lưu = 3,355 phút và độ tinh khiết 94%, LCMS $MH^+$ 407. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,36 (dd, 4H, J = 8 Hz và 48Hz), 5,19 (s, 2H), 5,12-5,18 (m, 1H), 4,44 (t, 1H, J = 4Hz), 3,80 (t, 2H, J = 8Hz), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, J = 8Hz).

Ví dụ 371

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-morpholinoetoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua



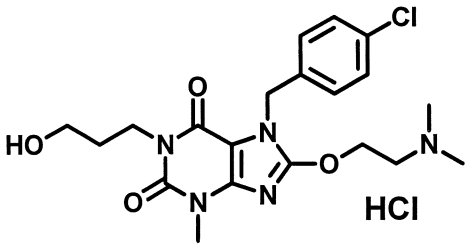

Bước 1. Natri (0,053g, 2,31mmol) được hòa tan trong 2-morpholinoetanol (5ml) và 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,46mmol, hợp chất trung gian 77) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(2-morpholinoetoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,27g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 2,990 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ 592.

Bước 2. 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(2-morpholinoetoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,27g, 0,46mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và tạo hỗn hợp đồng sôi với metanol (3 x 10ml). Phần cặn rắn được nghiền với metanol (5ml) và lọc. Chất rắn màu trắng được rửa bằng dietyl ete (2 x 10ml) và làm khô trong chân không cao để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-morpholinoetoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua (0,14, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 1,908 phút và độ tinh khiết 95%, LCMS $MH^+$ 478. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 11,54

(s, HCl), 7,38 (dd, 4H, J = 12 và 28Hz), 5,33 (2, 2H), 4,82-4,89 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,33-3,44 (m, 5H), 3,06 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 2H).

Ví dụ 372

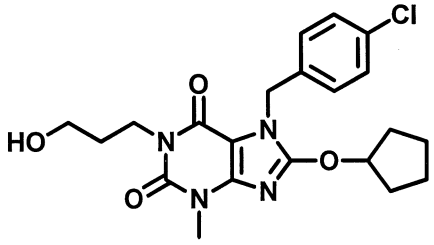
7-(4-clobenzyl)-8-(2-(dimetylamino)etoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion hydroclorua




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 371, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,153g, hiệu suất 95%): LCMS: thời gian lưu = 1,837 phút và độ tinh khiết 94%, LCMS $MH^+$ 436. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) □ 10,70 (s, HCl), 7,37-7,42 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 4,77-4,83 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 3H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,40-3,44 (t, 2H, J = 8Hz), 3,39 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 1,62-1,72 (m, 2H).

Ví dụ 373

7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentyloxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



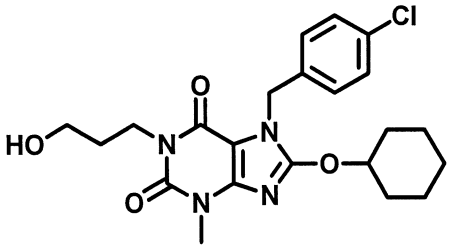

Bước 1. Xyclopentanol (0,21ml, 2,31mmol) được hòa tan trong THF (5ml) và natri hydrua (60% trong dầu, 0,092g, 2,31mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,46mmol, hợp chất trung gian 77) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới

áp suất giảm để thu được 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu = 5,843 phút và độ tinh khiết 71%, LCMS $MH^+$ 547.

Bước 2. 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentyloxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,46mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (1ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế 200 micron, rửa giải bằng etyl axetat. Dải mục tiêu được cạo ra khỏi đĩa, rửa giải ra khỏi silicagel bằng etyl axetat và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentyloxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,028g, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,656 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 433. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,34 (dd, 4H, J = 12 và 48Hz), 5,34-5,40 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,42 (t, 1H, J = 4Hz), 3,89 (t, 2H, J = 8Hz), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,55- 1,93 (m, 8H).

Ví dụ 374

7-(4-clobenzyl)-8-(xyclohexyloxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

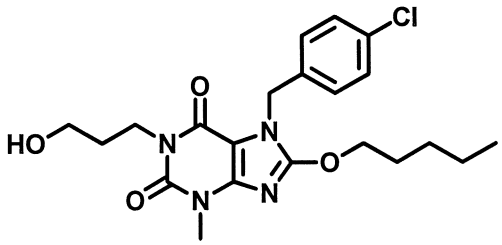



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 373, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,86g, hiệu suất 42%): LCMS: thời gian lưu = 3,929 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 447. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,35 (dd, 4H, J = 12 Hz và 36Hz), 5,20 (s, 2H), 4,92-4,99 (m, 1H), 4,42 (t, 1H, J = 4Hz),

3,99 (t, 2H, J = 8Hz), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,83-1,94 (m, 2H), 1,50-1,72 (m, 6H), 1,20-1,45 (m, 4H).

Ví dụ 375

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(pentyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 373, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,13g, hiệu suất 63%): LCMS: thời gian lưu = 3,886 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 435. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,34 (dd, 4H, J = 8 Hz và 44Hz), 5,21 (s, 2H), 4,36-4,49 (m, 3H), 3,99 (t, 3H, J = 8Hz), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,16-1,30 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J = 8Hz).

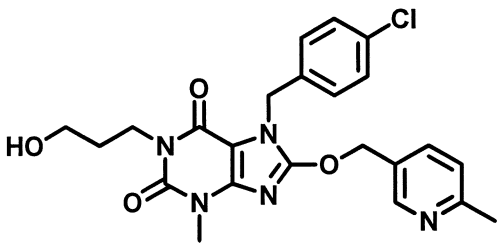
Ví dụ 376

7-(4-clobenzyl)-8-(xyclopentylmetoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

Bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 373 thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,13g, hiệu suất 63%): LCMS: thời gian lưu = 3,970 phút và độ tinh khiết 95%, LCMS $MH^+$ 447. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,34 (dd, 4H, J = 8 Hz và 44Hz), 5,21 (s, 2H), 4,42 (brd s, 1H), 4,31 (d, 2H, J = 4Hz), 3,89 (t, 3H, J = 8Hz), 3,41 (t, 2H, J = 8Hz), 3,35 (s, 3H), 2,23-2,35 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,44-1,59 (m, 4H), 1,16-1,28 (m, 2H).

Ví dụ 377

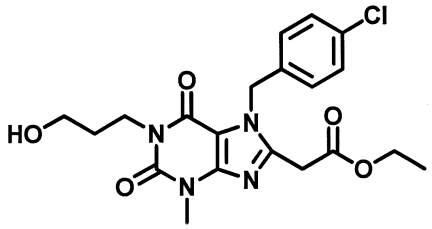
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 373 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,0,87g, hiệu suất 44%): LCMS: thời gian lưu = 2,255 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 470, $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,34 (dd, 4H, J = 8 Hz và 44Hz), 5,21 (s, 2H), 4,36-4,49 (m, 3H), 3,99 (t, 3H, J = 8Hz), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,16-1,30 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 378

Etyl 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)axetat



Bước 1. Dietyl malonat (0,35ml, 2,31mmol) được hòa tan trong DMF ( 5ml) và natri hydrua (60% trong dầu, 0,74g, 1,85mmol) được thêm vào từng phần. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút và 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 0,92mmol, hợp chất trung gian 77) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ $100^0$C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 20% etyl axetat/hexan để thu được dietyl-2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)malonat (0,23g, hiệu suất 40%) dưới dạng dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 5,015 phút và độ tinh khiết 95%, LCMS $MH^+$ 621. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ

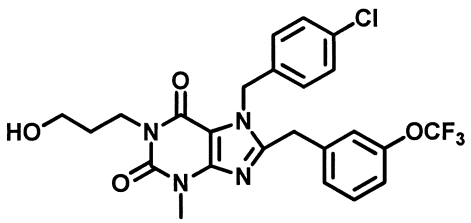
7,27 (dd, 4H, J = 8 Hz và 72Hz), 5,62 (d, 2H, J = 12Hz), 5,54 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,90-4,03 (m, 6H), 3,62 (t, 2H, J = 8Hz), 3,37 (s, 3H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,08 (t, 6H, J = 8Hz), 0,80 (s, 9H).

Bước 2. Dietyl-2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometyl)phenyl)malonat (0,23g, 0,36mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch HCl 18% trong nước (3ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ, tạo ra dung dịch trong suốt. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được làm khô trong chân không cao trong 1,5 giờ để thu được axit 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)axetic (0,14g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu = 2,318 phút và độ tinh khiết 70%, LCMS $MH^+$ 407.

Bước 3. Axit 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)axetic thô (0,14g, 0,36mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và axit sulfuric đậm đặc (1 giọt). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, làm bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol, sau đó pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 40ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng nhạt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 12g silicagel và rửa giải bằng 20% etyl axetat/hexan để thu được etyl 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)axetat (0,062, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu nhạt. LCMS: thời gian lưu = 2,804 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 435. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,21 (dd, 4H, J = 8 Hz và 84Hz), 5,57 (s, 2H), 4,11-4,23 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 379

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6(3H, 7H)-dion

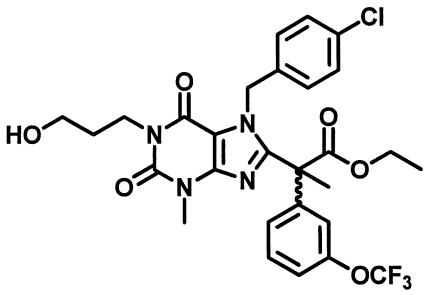



Bước 1. Natri hydrua (60% trong dầu, 0,15g, 3,69mmol) được thêm từng phần vào etyl-2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetat (1,03g, 4,15mmol) trong DMF (5ml) và dung dịch màu vàng sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 0,92mmol, hợp chất trung gian 77) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 40g silicagel, rửa giải bằng 10% etyl axetat/hexan để thu được etyl-2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)axetat (0,54g, hiệu suất 82%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu = 5,407 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 709.

Bước 2. Etyl-2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)axetat được tạo huyền phù trong dung dịch HCl 6N (6ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng DCM (3 x 50ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng nhạt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 12g silicagel, rửa giải bằng gradien 20% etyl axetat/hexan đến 100% etyl axetat để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)benzyl)-1H-purin-2,6 (3H, 7H)-dion (0,088g, hiệu suất 60%) dưới dạng dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 3,623 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 523. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,33 (t, 1H, J = 8Hz), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,05-7,18 (m, 5H), 5,61 (s, 2H), 4,41 (t, 1H, J = 4Hz), 4,24 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, J = 12Hz), 3,40 (s, 3H), 3,38-3,43 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 2H).

Ví dụ 380

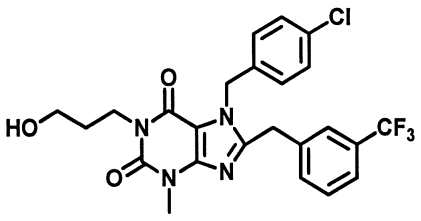
Etyl-2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)propanoat



Natri (0,025g, 1,07mmol) được hòa tan trong etanol (3ml) và etyl-2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)axetat (0,33 g, 0,47mmol, ví dụ 379, bước 1) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và metyl iodua (0,29ml, 4,7mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, làm bay hơi dưới áp suất giảm, pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 20% etyl axetat/hexan để thu được etyl-2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)-propanoat (0,17g, hiệu suất 67%) dưới dạng bọt màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,263 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 609. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,06-7,24 (m, 5H), 6,73 (d, 2H, J = 8Hz), 5,14 (s, 2H), 4,39 (t, 1H, J = 8Hz), 3,95-4,05 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 381

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

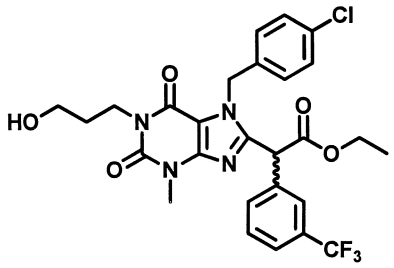


Bước 1. Etyl-2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometyl)phenyl)axetat được điều chế từ hợp chất trung gian 77 và etyl 3-triflometylphenylaxetat bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 378, bước 1 dưới dạng bọt màu vàng (0,45g, hiệu suất 70%). LCMS: thời gian lưu = 5,334 phút và độ tinh khiết 87%, LCMS $MH^+$ 693.

Bước 2. 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)benzyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 379, bước 2 dưới dạng dầu trong suốt (0,032g, hiệu suất 44%): LCMS: thời gian lưu = 3,523 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 507. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,65-7,75 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 4Hz), 7,38 (s, 1H), 7,17 (dd, 4H, J = 8 Hz và 68Hz), 5,53 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,90 (t, 1H, J = 4Hz), 3,40 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 2H).

Ví dụ 382

Etyl 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)axetat

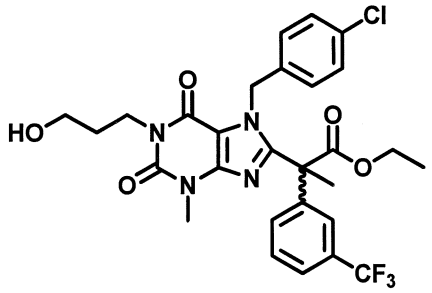



Etyl-2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometyl)phenyl)axetat (0,050g, 0,72mmol, ví dụ 381, bước 1) được hòa tan trong etanol (3ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (0,3ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm, bổ sung DCM (3ml) và trực tiếp chấm lên đĩa TLC điều chế 200 micron, rửa giải bằng 50% etyl axetat/hexan. Dải mục tiêu được cạo ra khỏi đĩa, rửa giải ra khỏi silicagel bằng etyl axetat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được etyl 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)axetat ( 0,025g, hiệu suất 50%) dưới dạng bọt màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,731 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ 579. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$)

δ 7,55-7,65 (m, 3H), 7,48 (t, 1H, J = 8Hz), 7,12 (dd, 4H, J = 8 Hz và 72Hz), 5,69 (dd, 2H, J = 16 Hz và 32Hz), 4,40 (brd s, 1H), 4,05 (dd, 2H, J = 8 Hz và 16Hz), 3,88 (t, 2H, J = 8Hz), 3,41 ( s, 3H), 1,61-1,69 (m, 2H).

Ví dụ 383

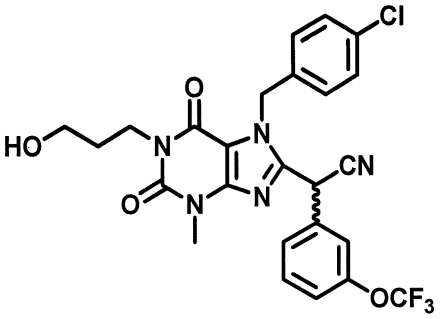
Etyl 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)propanoat




Etyl 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)propanoat được điều chế từ ví dụ 381, bước 1 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 380 dưới dạng bọt màu vàng nhợt (0,13g, hiệu suất 61%): LCMS: thời gian lưu = 3,999 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ 593. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,51 (s, 2H), 7,40 (t, 1H, J = 8Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8Hz), 6,90 (dd, 4H, J = 8 Hz và 92Hz), 5,15 (s, 2H), 4,39 (t, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,59-1,78 (m, 2H), 1,12 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 384

2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetonitril



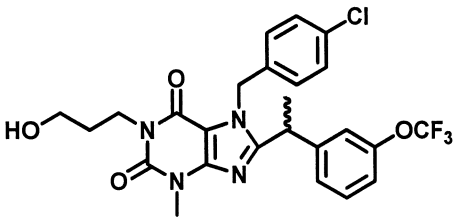

Bước 1. Natri hydrua (60% trong dầu, 0,15g, 3,69mmol) được thêm từng phần vào 2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetonitril (0,84g, 4,15mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 15 phút. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 0,92mmol, hợp chất trung gian 77) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 75ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 10% etyl axetat/hexan để thu được 2-(1-(3-((tert-butyl-dimetyl-silyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)axetonitril (0,58g, hiệu suất 95%) dưới dạng bọt màu vàng nhợt. LCMS: thời gian lưu = 5,265 phút và độ tinh khiết 90%, LCMS $MH^+$ 662.

Bước 2. 2-(1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)axetonitril (0,20g, 0,30mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (1ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng DCM (3 x 50ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng gradien 20% đến 50% etyl axetat/hexan để thu được 2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetonitril (0,082g, hiệu suất 50%) dưới dạng bọt màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,709 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 548. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,34 (t, 1H, J = 8Hz), 7,05-7,25 (m, 5H), 6,88 (d, 2H, J = 8Hz), 5,54 (dd, 2H, J = 12 Hz và 80Hz), 4,18 (t, 2H, J = 8Hz). 3,64 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,13 (t, 1H, J = 8Hz), 1,85-1,93 (m, 2H).

Ví dụ 385

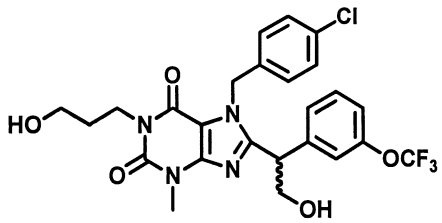
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(1-(3-triflometoxy)phenyl)etyl-1H-purin- 2,6(3H,7H)-dion



Etyl-2-(7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)propanoat (0,14g, 0,23mmol, ví dụ 380) được tạo huyền phù trong dung dịch HCl 6N (6ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ. Dung dịch trong suốt được làm nguội, pha loãng bằng nước (75ml) và chiết bằng DCM (3 x 50ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu trong suốt. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế 200 micron rửa giải bằng 50% etyl axetat/hexan. Dải mục tiêu được thu hồi và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(1-(3-triflometoxy)-phenyl)etyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,026g, hiệu suất 22%) dưới dạng bọt màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,029 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ 537. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,20-7,30 (m, 3H), 7,09 (d, 1H, J = 8Hz), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 12Hz), 5,38 (dd, 2H, J = 16 Hz và 100Hz), 4,18 ( t, 2H, J = 8Hz), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,39 (t, 1H, J = 4Hz), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,66 (d, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 386

7-(4-clobenzyl)-8-(2-hydroxy-1-(3-(triflometoxy)phenyl)etyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

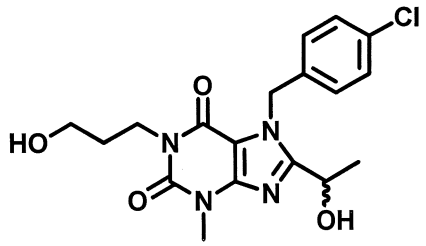


Etyl 2-)1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-2-(3-triflometoxy)phenyl)axetat (0,25g, 0,352mmol, ví dụ 379, bước 1) được hòa tan trong THF (4ml) và natri bohydrua (0,080g, 2,11mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 15 phút sau

đó, metanol (2ml) được bổ sung nhỏ giọt đến ngưng tụ. Sau khi hồi lưu 15 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được làm nguội và axit hóa bằng dung dịch HCl 6N cho đến khi đạt được độ pH=1. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng DCM (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng 25 g silicagel column, rửa giải bằng gradien 5% đến 10% metanol/DCM để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(2-hydroxy-1-(3-(triflometoxy)-phenyl)etyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,030g, hiệu suất 13%) dưới dạng bọt màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 2,665 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 553. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,25-7,30 (m, 2H), 7,03 (dd, 4H, J = 8 Hz và 91Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8Hz), 6,99-7,02 (m, 1H), 5,26-5,57 (dd, 2H, J = 16 Hz và 91Hz), 5,30 (s, 1H), 4,17 (t, 2H, J = 8Hz), 4,04-4,10 (m, OH), 3,67 (s, 3H), 3,46-3,50 (m, 3H), 3,20-3,27 (m, 1H), 1,85-1,93 (m, 2H).

Ví dụ 387

7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxyetyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



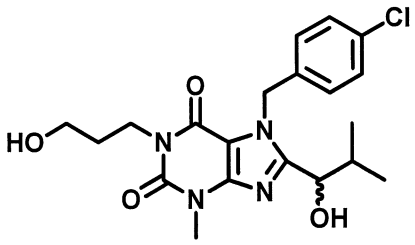

Bước 1. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,25g, 0,46mmol, hợp chất trung gian 77) được hòa tan trong THF (5ml) và làm lạnh đến -78°C. Dung dịch trong suốt được bổ sung nhỏ giọt -butyldung dịch n-butyllithi 2,5M trong hexan (0,20ml, 0,51mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện lạnh trong 5 phút và axetaldehyt (0,13ml, 2,31mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng hai đĩa TLC điều chế 1000micron, rửa giải bằng 50% etyl axetat/hexan. Dải mục

tiêu được chiết bằng etyl axetat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 1-(3-((tert-butyldimethysilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,052g, hiệu suất 30%) dưới dạng dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 4,490 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ 507.

Bước 2. 1-(3-((tert-butyldimethysilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxyetyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,052g, 0,10mmol) được hòa tan trong etanol (2ml) và dung dịch HCl 6N trong nước (0,5ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25ml) và chiết bằng DCM (3 x 25ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế 200 micron, rửa giải bằng 50% etyl axetat/hexan. Dải mục tiêu được chiết bằng etyl axetat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxyetyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,012g, hiệu suất 29%) dưới dạng dầu trong suốt. LCMS: thời gian lưu = 2,429 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ 393. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,25 (dd, 4H, J = 8 Hz và 64Hz), 5,65 (dd, J = 12 Hz và 40Hz), 4,91-4,97 (m, 1H), 4,19 (t, 2H, J = 4Hz), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 2H), 2,52 (d, 1H, J = 4Hz), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,57 (d, 3H, J = 4Hz).

Ví dụ 388

7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



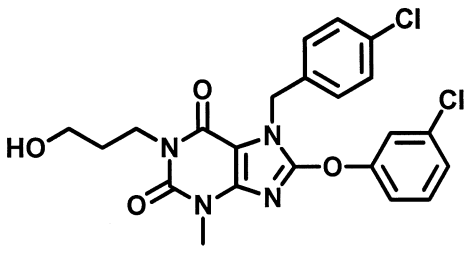

Bước 1. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50 g, 0,923mmol, hợp chất trung gian 77) được hòa tan trong THF (5ml) và làm lạnh đến -78°C. Dung dịch trong suốt được bổ sung từ từ theo kiểu nhỏ giọt -butyldung dịch n-butyllithi 2,5M trong THF (0,35ml, 0,877mmol), sau đó thêm ngay isobutyraldehyt (0,42ml, 4,61mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm

tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silic oxit 25g, rửa giải bằng gradien 10% đến 30% etyl axetat/hexan tạo ra 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,20g, hiệu suất 40%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS: thời gian lưu = 4,923 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 535.

Bước 2. 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,19g, 0,355mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và dung dịch HCl 6N (0,5ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75ml) và chiết bằng DCM (3 x 50ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được tạo huyền phù trong dietyl ete (4ml) và thu hồi để thu được 7-(4-clobenzyl)-8-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,085g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,263 phút và độ tinh khiết 94%, LCMS $MH^+$ 421. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,23 (dd, 4H, J = 8 Hz và 68Hz), 5,59 (dd, 2H, J = 16 Hz và 40Hz), 4,43 (t, 1H, J = 8Hz). 4,17 (t, 2H, J = 8Hz), 3,59 (s, 3H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 1H), 2,48 (d, 1H, J = 8Hz), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,03 (d, 3H, J = 8Hz), 0,82 (d, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 389

7-(4-clobenzyl)-8-(3-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



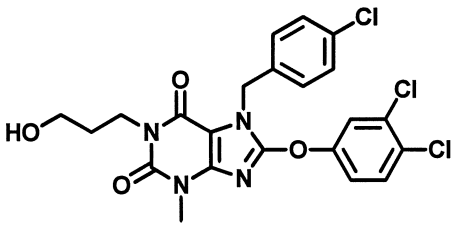
Bước 1. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 0,92mmol, hợp chất trung gian 77), kali cacbonat (0,255g, 1,85mmol) và 3-clophenol (0,104ml, 0,97mmol) được trộn trong DMF (5ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng nhạt (0,65g). Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa silicagel 24g, rửa giải bằng gradien 10% đến 20% etyl axetat/hexan để tạo ra 1-(3-(( (tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(3-clophenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,413g, hiệu suất 76%). LCMS: thời gian lưu = 5,598 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 589.

Bước 2. 1-(3-(( (tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-(4-clobenzyl)-8-(3-clophenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,413g, 0,70mmol) được hòa tan trong etanol (8ml) và dung dịch HCl 6N (1ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75ml) và chiết bằng DCM (3 x 75ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn được tạo huyền phù trong dietyl ete (3ml) và lọc để tạo ra 7-(4-clobenzyl)-8-(3-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,30g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS: thời gian lưu = 3,810 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 475. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7,15-7,41 (m, 8H), 5,41 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H).

Các hợp chất nêu ở đề mục của các Ví dụ từ 390a đến 390r được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 389

Ví dụ 390a

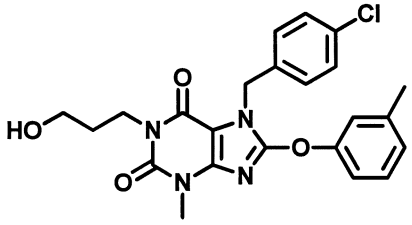
7-(4-clobenzyl)-8-(3,4-diclophenoxy)1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 0,34g, hiệu suất 92%: LCMS: thời gian lưu = 4,080 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 509. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,50 (d, 1H, J = 12Hz), 7,31-7,44 (m, 5H), 7,15 (dd, 2H, J = 4 Hz và 8Hz), 5,41 (s, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,87-1,95 (m, 2H).

Ví dụ 390b

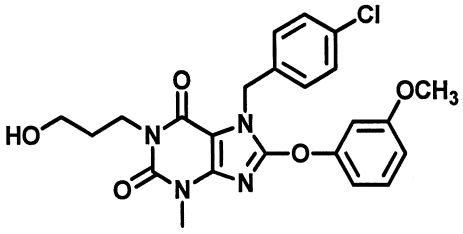
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(m-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 0,29g, hiệu suất 76%: LCMS: thời gian lưu = 3,724 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ = 455. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ ($CDCl_3$) δ 7,27-7,45 (m, 5H), 7,01-7,13 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390c

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

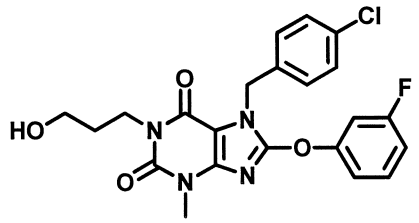


Chất rắn màu trắng, 0,14g, hiệu suất 41%: LCMS: thời gian lưu = 3,550 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 471. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ ($CDCl_3$) δ 7,29-7,44 (m,

5H), 6,79-6,86 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,82 (s, 3H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390d

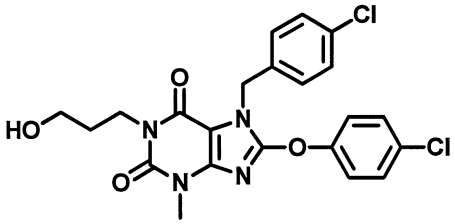
7-(4-clobenzyl)-8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 0,23g, hiệu suất 74%: LCMS: thời gian lưu = 3,584 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 459. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ ($CDCl_3$) δ 7,30-7,43 (m, 5H), 6,98-7,10 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H).

Ví dụ 390e

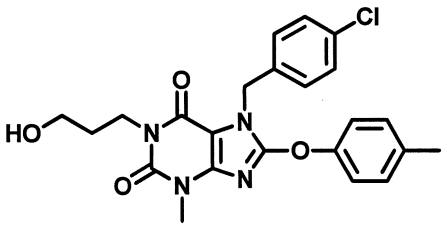
7-(4-clobenzyl)-8-(4-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 0,28g, hiệu suất 76%: LCMS: thời gian lưu = 3,814 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 475. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,37-7,43 (m, 5H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,47-3,56 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390f

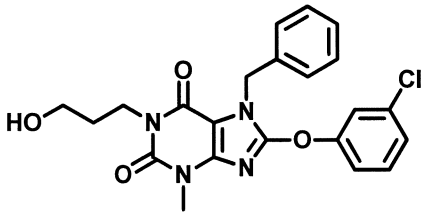
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(p-tolyloxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, 0,14g, hiệu suất 41%: LCMS: thời gian lưu = 3,732 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 455. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ ($CDCl_3$) δ 7,46 (dd, 4H, J = 8 Hz và J = 44Hz), 7,24 (dd, 4H, J = 8 Hz và J = 36Hz), 5,41 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, J = 8Hz), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,88-1,92 (m, 2H).

Ví dụ 390g

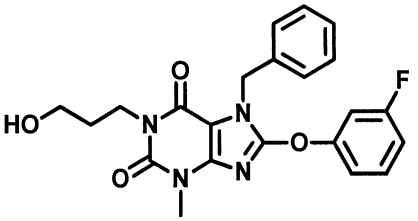
7-benzyl-8-(3-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11g, hiệu suất 61%): LCMS: thời gian lưu = 3,503 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 441. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,42-7,47 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J= 8Hz), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H).

Ví dụ 390h

7-benzyl-8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

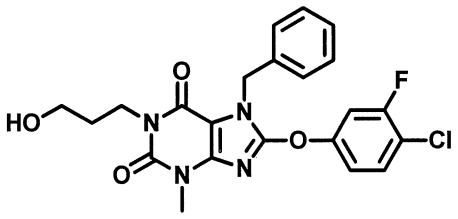


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,17g, hiệu suất 88%): LCMS: thời gian lưu = 3,282 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 425.

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7,43-7,47 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,96-7,02 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390i

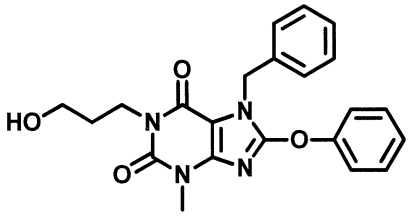
7-benzyl-8-(4-clo-3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,25g, hiệu suất 56%): LCMS: thời gian lưu = 3,860 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 459. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7,15-7,48 (m, 8H), 5,46 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,50-3,61 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,87 -1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390j

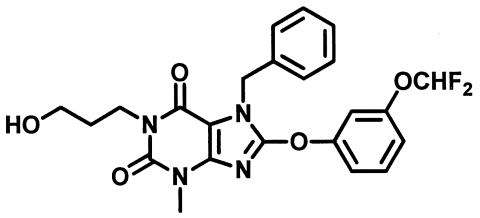
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-phenoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18g, hiệu suất 46%): LCMS: thời gian lưu = 3,435 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 407. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7,15-7,48 (m, 10H), 5,46 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,50-3,61 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390k

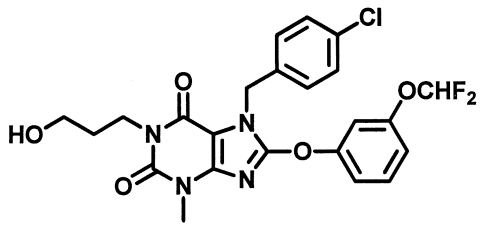
7-benzyl-8-(3-diflometoxy)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18g, hiệu suất 39%): LCMS: thời gian lưu = 3,581 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 473. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,31-7,47 (m, 6H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,02-7,06 (m, 2H), 6,34-6,72 (t, 1H, J = 18Hz), 5,46 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 2Hz). 3,51-3,55 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390l

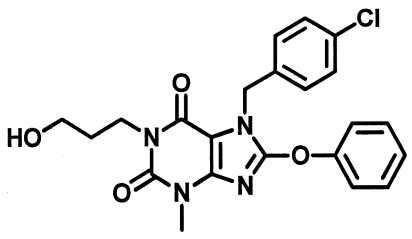
7-(4-clobenzyl)-8-(3-diflometoxy)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,14g, hiệu suất 27%): LCMS: thời gian lưu = 3,820 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ 507. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, 4H, J = 12 Hz và 32Hz), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,54 (t, 1H, J = 72Hz), 5,42 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 2Hz), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390m

7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-phenoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

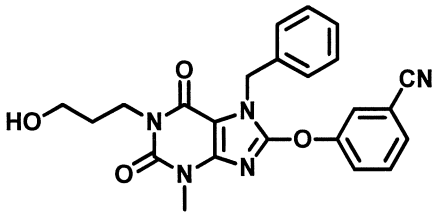


Chất rắn màu trắng (0,24g, hiệu suất 59%): LCMS: thời gian lưu = 3,471 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 441. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,41-7,45 (m, 4H), 7,24-

7,33 (m, 4H), 5,42 (s, 3H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 2H).

Ví dụ 390n

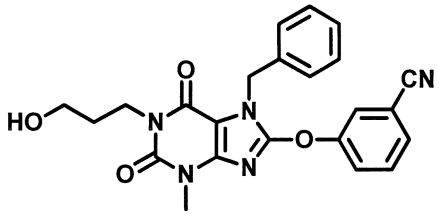
3-((7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,32g, hiệu suất 74%): LCMS: thời gian lưu = 3,292 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 466. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,52-7,65 (m, 4H), 7,36 (dd, 4H, J = 8 Hz và 24Hz), 5,43 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J= 8Hz), 3,51-3,56 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H).

Ví dụ 390o

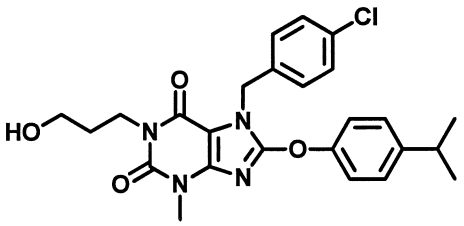
3-((7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)oxy)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,24g, 74%): LCMS: thời gian lưu = 3,581 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 432. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,54 (s, 3H), 7,46 (d, 3H, J = 8Hz), 7,30-7,40 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 8Hz), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,88-1,96 (m, 2H)

Ví dụ 390p

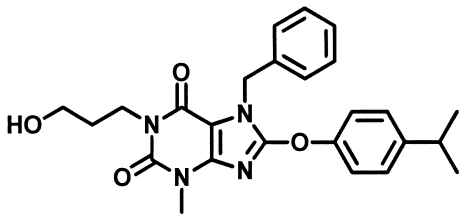
7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,33g, hiệu suất 88%): LCMS: thời gian lưu = 4,160 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 483. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,38 (dd, 4H, J = 8 Hz và 44Hz), 7,22 (dd, 4H, J = 8 Hz và 40Hz), 5,41 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,91-2,98 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,28 (d, 2H, J = 2Hz).

Ví dụ 390q \

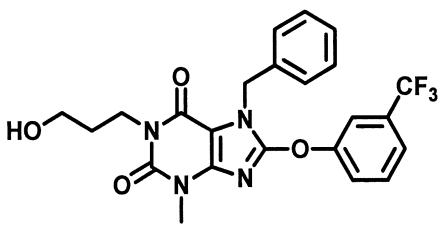
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-isopropylphenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,33g, hiệu suất 91%): LCMS: thời gian lưu = 3,894 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 449. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,48 (d, 2H, J = 8Hz), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,21 (dd, 4H, J = 8 Hz và 32Hz), 5,45 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,62 (brd s, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,90-2,93 ( m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 2Hz).

Ví dụ 390r

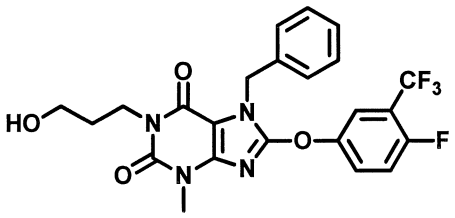
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 389 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,20g, hiệu suất 79%): LCMS: thời gian lưu = 3,600 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 475. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,34-7,59 (m, 8H), 5,48 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 8Hz), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 2H)

Ví dụ 391

7-benzyl)-8-(4-flo-3-(triflometyl)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



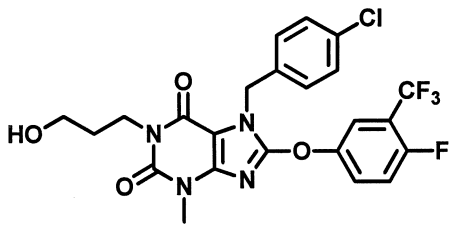

Bước 1. 7-benzyl-8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50 g, 0,985mmol, hợp chất trung gian 83), kali cacbonat (0,272g, 1,97mmol) và 4-flo-3-(triflometyl)phenol (0,19g, 1,03mmol) được trộn trong DMF (5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silic oxit 25g, rửa giải bằng 20% etyl axetat/hexan để thu được 7-benzyl-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-8-(4-flo-3-(triflometyl)phenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,54g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 5,342 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 607.

Bước 2. 7-benzyl-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-8-(4-flo-3-(triflometyl)-phenoxy)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,44g, 0,686mmol) được hòa tan trong etanol (15ml) và DCM (1ml), sau đó dung dịch HCl 6N trong nước (2,0ml) được thêm vào vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng DCM (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được tạo huyền phù trong dietyl ete

(6ml) và lọc để thu được 7-benzyl)-8-(4-flo-3-(triflometyl)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,35g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,641 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 493. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,23-7,52 (m, 8H), 5,47 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,88-1,92 (m, 2H).

Ví dụ 392

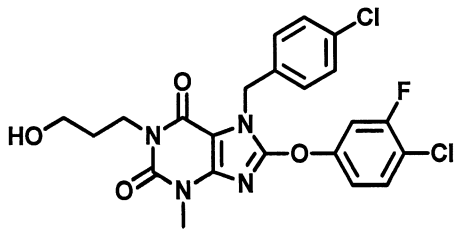
7-(4-clobenzyl)-8-(4-flo-3-(triflometyl)phenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 391 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,33g, hiệu suất 95%): LCMS: thời gian lưu = 3,870 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 527. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,25-7,56 (m, 7H), 5,43 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,45 (t, 2H, J = 8Hz), 3,43 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H).

Ví dụ 393

8-(4-clo-3-flophenoxy)-7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

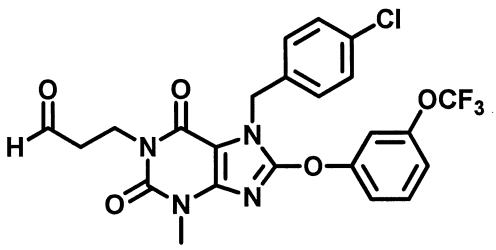



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 391 ngoại trừ sản phẩm thô được tinh chế bằng cách trọ huyền phù đặc trong ete và lọc dưới dạng chất rắn màu trắng (0,33g, hiệu suất 95%): LCMS: thời gian lưu = 3,840 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 493. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,45 (t, 1H, J = 2Hz), 7,36 (dd, 4H, J = 8 Hz và 24Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 4 Hz và 12Hz),

7,04 (d, 1H, J = 8Hz), 5,41 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J= 8Hz), 3,51 – 3,55 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 5H), 1,89-1,92 (m, 2H).

Ví dụ 394

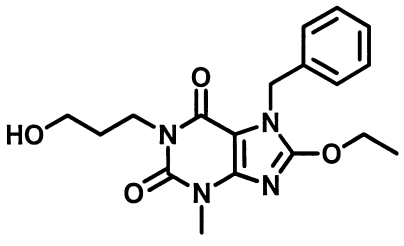
3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propanol



7-(4-clobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (2,0 g, 3,81mmol, ví dụ 356) và pyridini clochromat (1,64g, 7,62mmol) được hòa tan trong DCM (40ml). Dung dịch màu cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung môi được gạn ra khỏi muối, hấp phụ trên silicagel và tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 40g silicagel, rửa giải bằng 40% etyl axetat/hexan để thu được 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propanol (1,25 g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 9,84 (s, 1H), 7,12-7,47 (m, 8H), 5,40 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J= 8Hz), 3,45 (s, 3H), 2,75-2,83 (m, 2H).

Ví dụ 395

7-benzyl-8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



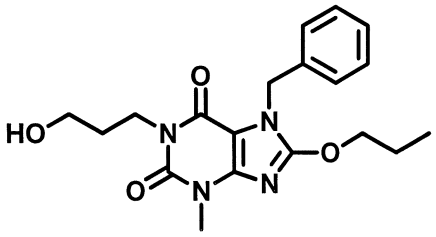
Bước 1. Natri metal (0,11g, 4,93mmol) được hòa tan trong etanol (10ml) và 7-benzyl-8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 0,985mmol, hợp chất trung gian 83) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng

magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 7-benzyl-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-3-etoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,47g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 5,074 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 473.

Bước 2. 7-benzyl-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-3-etoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,47g, 0,985mmol) được hòa tan trong etanol (8ml) và dung dịch HCl 6N (2,0ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75ml) và chiết bằng DCM (3 x 50ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tạo huyền phù trong hexan (5ml) và lọc để thu được 7-benzyl-8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,26g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 2,848 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 359. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,26-7,40 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 4,53-4,59 (m, 2H), 4,17 (t, 2H, J = 8Hz), 3,49-3,51 (m, 5H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,45 (t, 3H, J = 8Hz).

Ví dụ 396

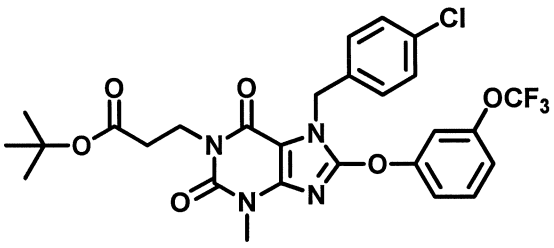
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-propoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp có hai bước của ví dụ 395 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,32g, hiệu suất 87%): LCMS: thời gian lưu = 3,119 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 373.

Ví dụ 397

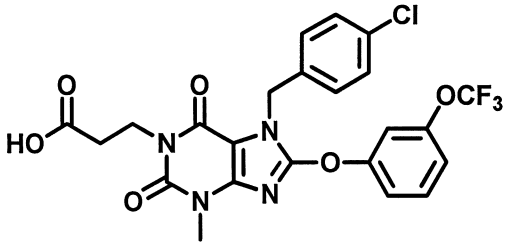
tert-butyl 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propanoat



7-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 1,07mmol, hợp chất trung gian 9), tert-butyl 3-bromopropanoat (0,22ml, 1,29mmol) và kali cacbonat (0,22g, 1,61mmol) được trộn trong DMF (5ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch lithi clorua 1N (2 x 50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 10% etyl axetat/hexan để thu được tert-butyl 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propanoat (0,26g, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 4,841 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 595. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,12-7,46 (m, 8H), 5,41 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 8Hz), 3,53 (s, 3H), 2,61 (t, 2H, J = 8Hz), 1,43 (s, 9H).

Ví dụ 398

Axit 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propanoic

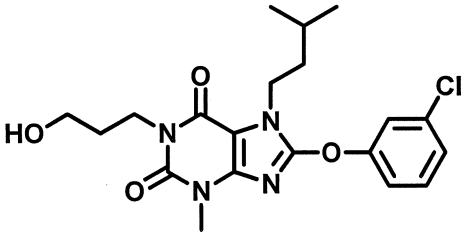


tert-butyl 3-(7-(4-clobenzyl)-3-metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propanoat (0,23g, 0,383mmol, Ví dụ 397) được hòa tan trong DCM (4ml) và TFA (0,57ml, 7,66mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ; sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng (0,21g). Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng 12 g cột chứa 12g, rửa giải bằng 5% metanol/DCM để thu được axit 3-(7-(4-clobenzyl)-3-

metyl-2,6-dioxo-8-(3-(triflometoxy)phenoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)propanoic (0,13g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,903 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 539. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,14-7,47 (m, 8H), 5,41 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 8Hz), 3,44 (s, 3H), 2,77 (t, 2H, J = 8Hz).

Ví dụ 399

8-(3-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl--1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



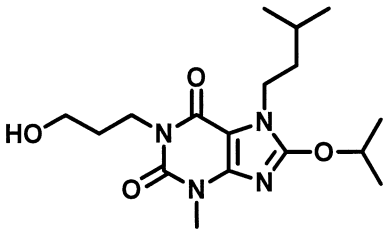

Bước 1. 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 1,03mmol, hợp chất trung gian 82), 3-clophenol (0,14g, 1,08mmol), kali cacbonat (0,29g, 2,06mmol) được trộn trong DMF (5ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch LiCl 1N (2 x 75ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-8-(3-clophenoxy)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,55g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu = 6,238 phút và độ tinh khiết 85%, LCMS $MH^+$ = 535.

Bước 2. 1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-8-(3-clophenoxy)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,55g, 1,03mmol) được hòa tan trong etanol (1oml) và dung dịch HCl 6N (2ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng DCM (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 24g silicagel, rửa giải bằng 50% etyl axetat/hexan để thu được 8-(3-clophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl--1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,21g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,859 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 421. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) □ 7,35-7,38 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 4,27 (t, 2H, J = 8Hz), 4,20 (t,

2H, J = 8Hz), 3,52-3,58 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 1H), 0,98 (d, 6H, J = 8Hz).

Ví dụ 400

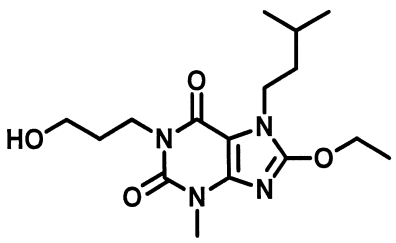
1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-8-isopropoxy-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Natri (0,12g, 5,15mmol) được hòa tan trong isopropanol (8ml) và 8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 1,03mmol, hợp chất trung gian 82) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch HCl 6N để đạt được pH=1, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng DCM (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng hai đĩa TLC điều chế 200 micron, rửa giải bằng 50% etyl axetat/hexan để thu được 1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-8-isopropoxy3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,27g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,325 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 353. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 5,20-5,30 (m, 1H), 4,17 (t, 2H, J = 8Hz), 4,07 (t, 2H, J = 8Hz), 3,73 (t, 1H, J = 8Hz), 3,45-3,54 (m, 5H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 1H), 1,42 (d, 6H, J = 8Hz), 0,94 (d, 6H, J = 8Hz).

Ví dụ 401

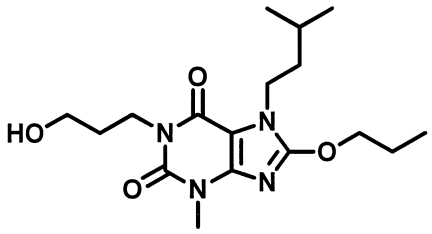
8-etoxy-1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 400 dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,050 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ 339. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 4,53 (dd, 2H, J = 8 Hz và 16Hz), 4,17 (t, 2H, J = 8Hz), 4,08 (t, 2H, J = 8Hz), 3,71 (t, 1H, J = 4Hz), 3,47-3,53 (m, 5H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,49-1,58 (m, 1H), 1,45 (t, 2H, J = 4Hz), 0,94 (d, 6H, J = 4Hz).

Ví dụ 402

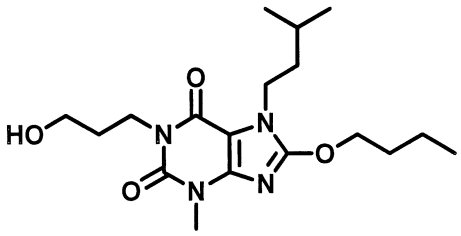
1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-8-propoxy-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 400 dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,383 phút và độ tinh khiết 95%, LCMS $MH^+$ = 352. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 4,42 (t, 2H, J = 8Hz), 4,17 (t, 2H, J = 8Hz), 4,09 (t, 2H, J = 8Hz), 3,70 (t, 1H, J = 4Hz), 3,45-3,56 (m, 5H), 1,78-1,94 (m, 4H), 1,51-1,72 (m, 3H), 1,04 (t, 3H, J = 8Hz), 0,94 (d, 6H, J = 8Hz).

Ví dụ 403

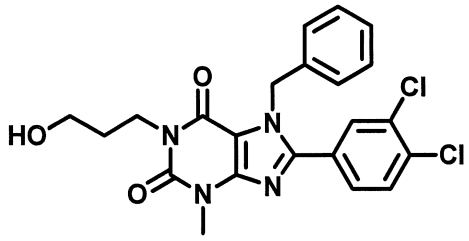
8-butoxy 1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 400 dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,681 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 367. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 4,47 (t, 2H, J = 8Hz), 4,16 (t, 2H, J = 8Hz), 4,08 (t, 2H, J = 8Hz), 3,70 (t, 1H, J = 8Hz), 3,45-3,59 (m, 5H), 1,73-1,93 (m, 4H), 0,99 (t, 3H, J = 8Hz), 0,94 (d, 6H, J = 8Hz).

Ví dụ 404

7-benzyl-8-(3,4-diclophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

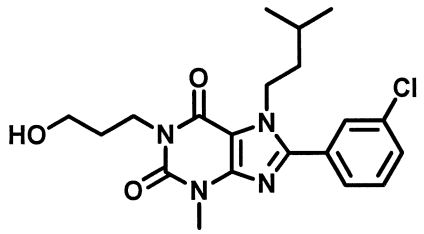



Bước 1. 7-benzyl-8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50 g, 0,985mmol, hợp chất trung gian 83), kali cacbonat (0,326g, 2,36mmol), tetrakis (triphenylphosphin) paladi (0) (0,032g, 0,028mmol) và axit 3,4-diclophenyl boronic (0,206g, 1,08mmol) được trộn trong etanol (12,0ml), toluen (2,0ml) và nước (2,0ml) trong lọ đóng kín. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và lọc qua xelit. Nước lọc được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột CombiFlash chứa 25g silicagel, rửa giải bằng 20% etyl axetat/hexan để thu được 7-benzyl-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-8-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,49g, hiệu suất 86%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: thời gian lưu = 5,489 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 573.

Bước 2. 7-benzyl-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-8-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,49g, 0,854mmol) được hòa tan trong etanol (15ml) và dung dịch HCl 6N (2,0ml) được thêm vào. Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng DCM (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tạo huyền phù trong dietyl ete (5ml) và lọc để thu được 7-benzyl-8-(3,4-diclophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,,28g, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,567 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ = 459. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8Hz), 7,38-7,41 (d, 1H, J = 4Hz), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 8Hz), 3,65 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,30 (t, 2H, J = 8Hz).

Ví dụ 405

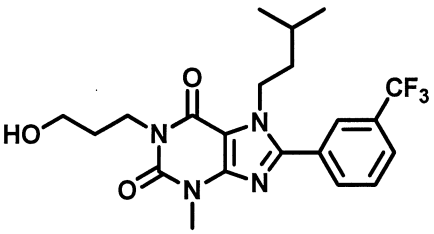
8-(3-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 82 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 404 dưới dạng chất rắn màu vàng (0,31g, hiệu suất 74%): LCMS: thời gian lưu = 3,516 phút và độ tinh khiết 85%, LCMS $MH^+$ = 405. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,65-7,70 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 4,33-4,39 (m, 2H), 4,23 (t, 2H, J = 4Hz), 3,63 (s, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 0,89 (d, 6H, J = 4Hz).

Ví dụ 406

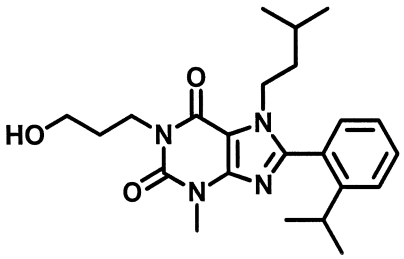
1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion




Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 82 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 404 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,089g, hiệu suất 40%): LCMS: thời gian lưu = 3,598 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 438.

Ví dụ 407

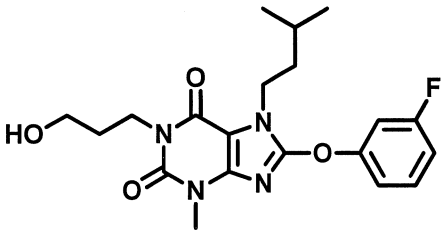
1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-8-(2-isopropylphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 82 bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 404, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,089g, hiệu suất 40%): LCMS: thời gian lưu = 3,749 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 413.

Ví dụ 408

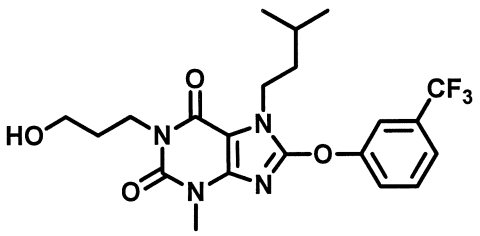
8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



8-bromo-1-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,50g, 1,03mmol, hợp chất trung gian 82), 3-flophenol (0,098ml, 1,08mmol) và kali cacbonat (0,29g, 2,06mmol) được trộn trong DMF (8ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng dung dịch HCl 6N đến độ pH=1. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ sau đó, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch LiCl 1N (2 x 100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký nhanh chứa 24g silicagel, rửa giải bằng gradien 20% etyl axetat/hexan đến 100% etyl axetat để thu được 8-(3-flophenoxy)-1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,20g, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 3,524 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ = 405.

Ví dụ 409

1-(3-hydroxypropyl)-7-isopentyl-3-metyl-8-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion

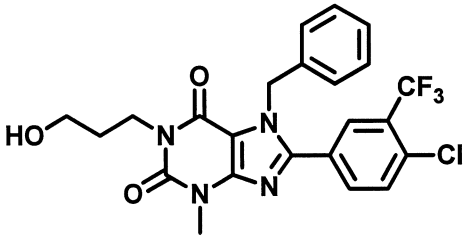


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 408 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26g, hiệu suất 55%): LCMS: thời gian lưu = 3,838 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 455.

Các ví dụ 410a đến 410w sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong ví dụ 404.

Ví dụ 410a

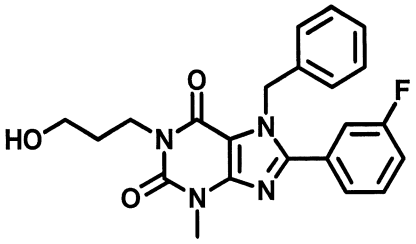
7-benzyl-8-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng, LCMS: thời gian lưu = 3,625 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 493. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (d, 2H, J = 8Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8Hz), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8Hz), 5,55 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 8Hz), 3,66 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,28 (t, 2H, J = 8Hz), 1,89-1,93 (m, 2H).

Ví dụ 410b

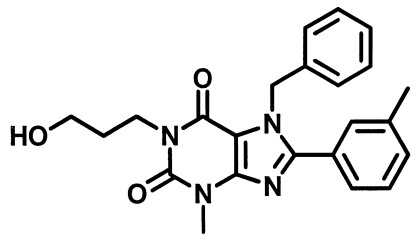
7-benzyl-8-(3-flophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,051g, hiệu suất 80%): LCMS: thời gian lưu = 3,004 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 409.

Ví dụ 410c

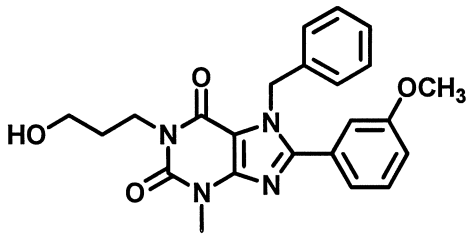
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(m-tolyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,054g, hiệu suất 85%): LCMS: thời gian lưu = 3,133 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 405.

Ví dụ 410d

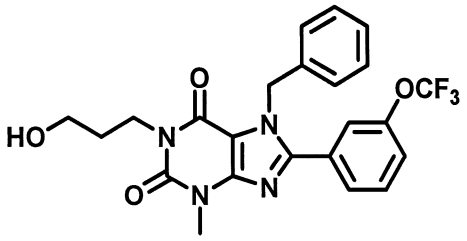
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,051g, hiệu suất 84%): LCMS: thời gian lưu = 2,950 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 421.

Ví dụ 410e

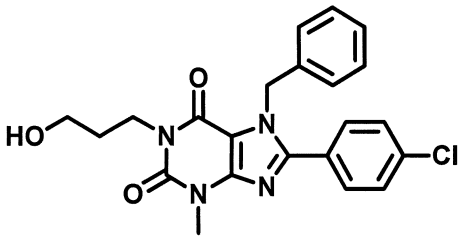
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(3-(triflometoxy)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,052g, hiệu suất 80%): LCMS: thời gian lưu = 3,312 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 459.

Ví dụ 410f

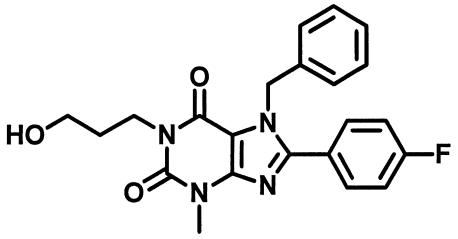
7-benzyl-8-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,050g, hiệu suất 91%): . LCMS: thời gian lưu = 3,227 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 425.

Ví dụ 410g

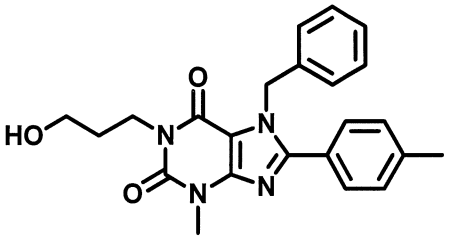
7-benzyl-8-(4-flophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,052g, hiệu suất 60%): LCMS: thời gian lưu = 2,977 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 409.

Ví dụ 410h

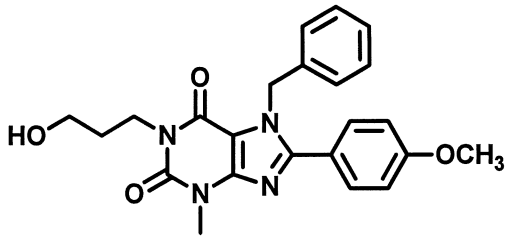
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(p-tolyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu trong suốt (0,028g, hiệu suất 55%): LCMS: thời gian lưu = 3,122 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 405.

Ví dụ 410i

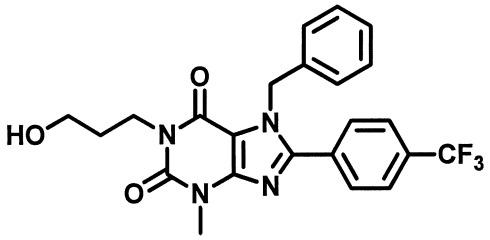
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,049g, hiệu suất 91%): LCMS: thời gian lưu = 2,944 phút và độ tinh khiết 96%, LCMS $MH^+$ = 421.

Ví dụ 410j

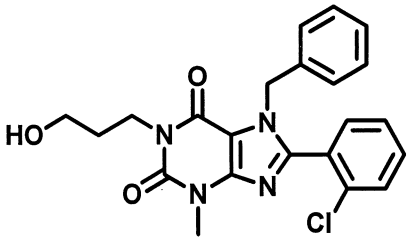
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,052g, hiệu suất 76%): LCMS: thời gian lưu = 3,348 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 459.

Ví dụ 410k

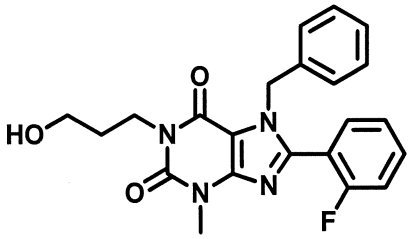
7-benzyl-8-(2-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu trong suốt (0,057g, hiệu suất 93%): LCMS: thời gian lưu = 2,979 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 425.

Ví dụ 410l

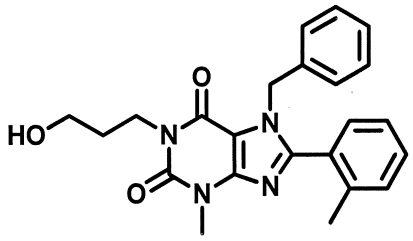
7-benzyl-8-(2-flophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu màu vàng (0,030g, hiệu suất 91%): LCMS: thời gian lưu = 2,858 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 409.

Ví dụ 410m

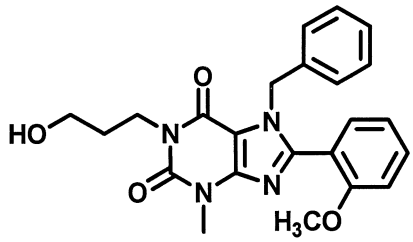
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(o-tolyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,027g, hiệu suất 77%): LCMS: thời gian lưu = 2,995 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 405.

Ví dụ 410n

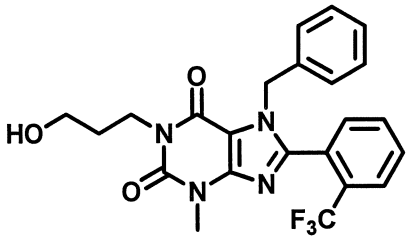
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-metoxyphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,061g, hiệu suất 86%): LCMS: thời gian lưu = 2,831 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 421.

Ví dụ 410o

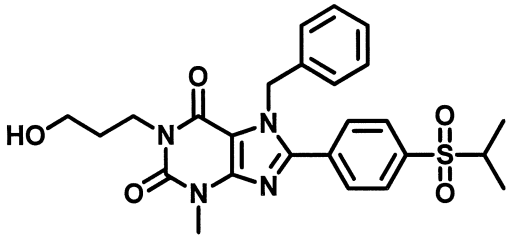
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometyl)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Chất rắn màu trắng (0,017g, hiệu suất 57%) LCMS: thời gian lưu = 3,055 phút và độ tinh khiết 97%, LCMS $MH^+$ = 459.

Ví dụ 410p

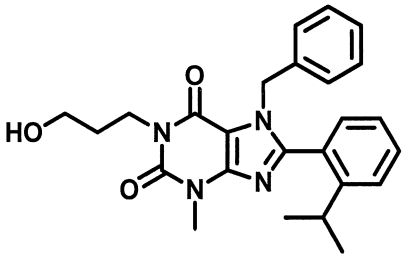
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,057g, hiệu suất 88%): LCMS: thời gian lưu = 2,886 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 498.

Ví dụ 410q

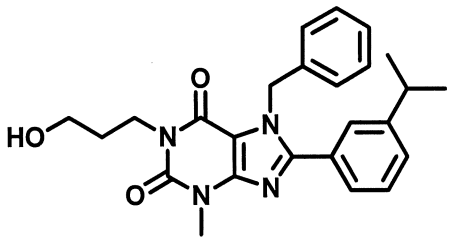
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(2-isopropylphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,038g, hiệu suất 79%), LCMS: thời gian lưu = 3,520 phút, LCMS $MH^+$ = 433 và độ tinh khiết 99%.

Ví dụ 410r

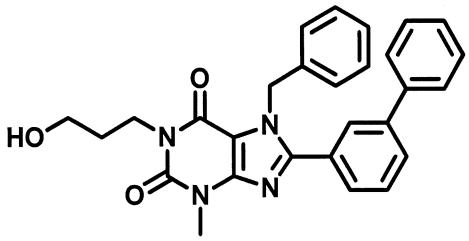
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-8-(3-isopropylphenyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,026g, hiệu suất 81%): LCMS: thời gian lưu = 3,609 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ = 433.

Ví dụ 410s

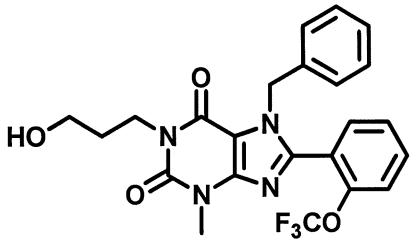
8-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,045g, hiệu suất 80%): LCMS: thời gian lưu = 3,609 phút, LCMS $MH^+$ = 467 và độ tinh khiết 99%.

Ví dụ 410t

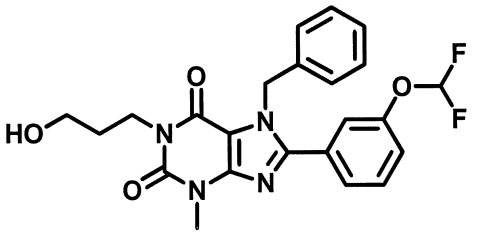
7-benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-8-(2-(triflometoxy)phenyl)-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,048g, hiệu suất 83%): LCMS: thời gian lưu = 3,231 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 475.

Ví dụ 410u

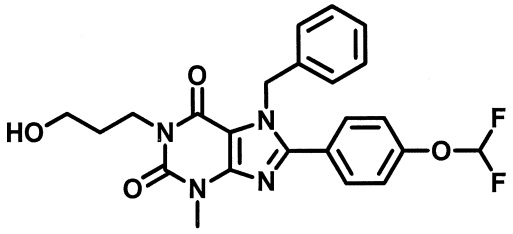
7-benzyl-8-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,048g, 83%): LCMS: thời gian lưu = 3,150 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 457.

Ví dụ 410v

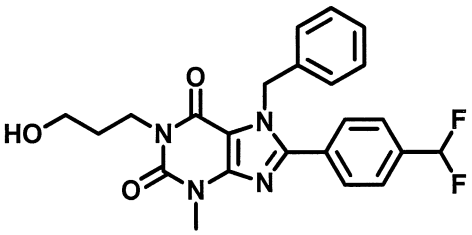
7-benzyl-8-(4-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,050g, hiệu suất 78%): LCMS: thời gian lưu = 3,161 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 457.

Ví dụ 410w

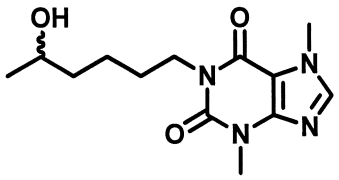
7-benzyl-8-(4-(diflometyl)phenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Dầu không màu (0,048g, hiệu suất 75%): LCMS: thời gian lưu = 3,098 phút và độ tinh khiết 99%, LCMS $MH^+$ = 441.

Ví dụ 433

1-(5-hydroxyhexyl)-3,7-dimetyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion



Pentoxifyllin (1,0g, 3,59mmol) được hòa tan trong metanol (20ml) và DCM (3ml), sau đó, làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri bohydrua (0,41g, 10,8mmol) từng phần trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện lạnh trong 2 giờ; sau đó hỗn hợp này được làm bay hơi cho tới khi khô dưới áp suất giảm, pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Phần chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 1-(5-hydroxyhexyl)-3,7-dimetyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (0,72g, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: thời gian lưu = 1,849 phút và độ tinh khiết 98%, LCMS $MH^+$ 281. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8,00 (s, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 4Hz), 3,88 (s, 3H), 3,84 (t, 2H, J = 8Hz), 3,51-3,59 (m, 1H), 1,45-1,56 (m, 2H), 1,25-1,37 (m, 4H), 1,02 (d, 3H, J = 4Hz).

Ví dụ 434

Tác dụng chống trầm cảm của hợp chất theo sáng chế trong mô hình thử nghiệm bơi cưỡng bức của bệnh trầm cảm

Thử nghiệm bơi cưỡng bức (FST: forced swim test) là một trong số các mô hình được sử dụng rộng rãi nhất in vivo để thử nghiệm hoạt tính chống trầm cảm. Sự bất động quan sát được trong thử nghiệm này thể hiện hành vi gây ra stress do trầm cảm mà có thể được đảo ngược bởi tất cả các nhóm chính của chất chồng trầm cảm. (Porsolt et al., Arch Int Pharmacodyn Ther. 229 (2):327-36, 1977; Porsolt et al., Nature 266: 730 - 732, 1977) (Lucki, et al., Psychopharmacology (Berl). 155 (3):315-22, 2001). Nói một cách ngắn gọn, các nhóm chuột nhắt CD-1 đực (7 tuần tuổi, Charles River Labs) được cho sử dụng qua đường miệng metylxenluloza (MC) 0,5% hoặc hợp chất theo sáng chế ở các liều lượng khác nhau. Ở nhóm đối chứng dương, imipramin được sử dụng qua đường tiêm trong màng bụng (IP: intraperitoneal injection) ở liều lượng 20mg/kg. Ngay sau khi sử dụng các chất nêu trên, chuột được cho trở lại lồng của chúng. Ở thời điểm 60 phút sau khi sử dụng metylxenluloza hoặc sử dụng hợp chất theo sáng chế, và 45 phút sau khi sử dụng imipramin, chuột được cho riêng rẽ vào các bình polycacbonat

hình trụ (đường kính 22,2cm, cao 25,3cm; Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) chứa 15cm nước, giữ nhiệt độ bằng 24+1°C. Trong các ví dụ dưới đây, sự bất động hoặc hành vi bơi được ghi lại trong 6 phút sau khi tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế. Sau giai đoạn bơi kéo dài 6 phút, chuột được lau khô bằng khăn tắm và cho trở lại lồng của nó.

Đầu ra video kỹ thuật số của các giai đoạn bơi được phân tích bởi máy tính chạy phần mềm Noldus (Ethovision XT Version 8 Video Tracking, Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands). Thời gian bất động của mỗi con chuột riêng rẽ được ghi lại và 4 phút cuối của giai đoạn bơi 6 phút được phân tích. Phần mềm theo dõi sự dịch chuyển của mỗi chuột trong phạm vi hoạt động xác định; hình ảnh của các dịch chuyển này được ghi lại năm lần mỗi giây. Trong nhiều ví dụ, hợp chất theo sáng chế có khả năng làm giảm thời gian chuột bất động. Vì sự bất động tương quan với hành vi gây ra stress do trầm cảm, nên hợp chất theo sáng chế có khả năng của làm đảo ngược sự bất động, điều này chứng minh tác dụng điều trị chống trầm cảm của nó.

Hợp chất 31

Chuột được sử dụng metylxenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng, hoặc hợp chất 31 với liều lượng 0,1, 0,3 hoặc 1mg/kg qua đường miệng 60 phút trước khi cho vào ngăn. Imipramin được sử dụng bằng cách tiêm ngoài màng bụng ở liều lượng 20mg/kg 45 phút trước khi thử nghiệm.

| | Liều lượng | Đường sử dụng | Thời gian bất động trung bình (giây) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | qua đường miệng | 32,7 | 11 |
| Hợp chất 31 | 0,1mg/kg | qua đường miệng | 30,8 | 11 |
| Hợp chất 31 | 0,3mg/kg | qua đường miệng | 13,1 | 11 |
| Hợp chất 31 | 1mg/kg | qua đường miệng | 8,0 | 11 |
| imipramin | 20mg/kg | IP | 15,4 | 8 |

Hợp chất 260

Chuột được sử dụng metylxenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng hoặc hợp chất 260 với liều lượng 0,3, 1 hoặc 3mg/kg 60 phút trước khi cho vào ngăn. Nhóm đối chứng dương được sử dụng imipramin bằng cách tiêm ngoài màng bụng ở liều lượng 20mg/kg 45 phút trước khi thử nghiệm.

| | Liều lượng | Đường sử dụng | Thời gian bất động trung bình (giây) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | qua đường miệng | 92,3 | 12 |
| Hợp chất 260 | 0,3mg/kg | qua đường miệng | 49,3 | 12 |
| Hợp chất 260 | 1mg/kg | qua đường miệng | 46,5 | 12 |
| Hợp chất 260 | 3mg/kg | qua đường miệng | 32,6 | 12 |
| imipramin | 20mg/kg | IP | 33,6 | 12 |

Hợp chất 587

Chuột nhắt được nhận metyl xenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng, hoặc hợp chất 587 với liều lượng 3, 10, 30 hoặc 100mg/kg một giờ trước khi thử nghiệm; hoặc chúng được nhận imipramin với liều lượng 20mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng 45 phút trước khi thử nghiệm.

| | Liều lượng | Đường sử dụng | Thời gian bất động trung bình (giây) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | qua đường miệng | 59,1 | 24 |
| Hợp chất 587 | 3mg/kg | qua đường miệng | 31,0 | 12 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Hợp chất 587 | 10mg/kg | qua đường miệng | 38,9 | 24 |
| Hợp chất 587 | 30mg/kg | qua đường miệng | 33,5 | 24 |
| Hợp chất 587 | 100mg/kg | qua đường miệng | 20,3 | 12 |
| imipramin | 20mg/kg | IP | 26,4 | 24 |

Hợp chất 458

Chuột nhắt được nhận metyl xenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng hoặc hợp chất 458 ở liều lượng 3, 10 hoặc 30mg/kg một giờ trước khi thử nghiệm; hoặc chúng được nhận imipramin với liều lượng 20mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng 45 phút trước khi thử nghiệm. Hợp chất 458 làm giảm thời gian bất động của chuột nhắt chứng minh rằng hợp chất này có tác dụng chống lo âu.

| | Liều lượng | Đường sử dụng | Thời gian bất động trung bình (giây) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | qua đường miệng | 74,5 | 24 |
| Hợp chất 458 | 3mg/kg | qua đường miệng | 31,1 | 12 |
| Hợp chất 458 | 10mg/kg | qua đường miệng | 54,3 | 24 |
| Hợp chất 458 | 30mg/kg | qua đường miệng | 58,8 | 24 |
| imipramin | 20mg/kg | IP | 33,7 | 24 |

Hợp chất 556

Chuột nhắt được nhận metyl xenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng hoặc hợp chất 556 với liều lượng 0,3, 1, hoặc 3mg/kg một giờ trước khi thử nghiệm; hoặc chúng được nhận imipramin với liều lượng 20mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng 45 phút trước khi thử nghiệm.

| | Liều | Đường sử dụng | Thời gian bất | Chuột |
|---|---|---|---|---|

| | lượng | | động trung bình (giây) | nhắt (n) |
|---|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | qua đường miệng | 68,8 | 12 |
| Hợp chất 556 | 0,3mg/kg | qua đường miệng | 54,8 | 12 |
| Hợp chất 556 | 1mg/kg | qua đường miệng | 47,1 | 12 |
| Hợp chất 556 | 3mg/kg | qua đường miệng | 61,3 | 12 |
| Imipramin | 20mg/kg | IP | 20,8 | 12 |

Ví dụ 435

Tác dụng chống trầm cảm của hợp chất 260 trong mô hình thử nghiệm treo đuôi chuột của bệnh trầm cảm

Thử nghiệm treo đuôi chuột như được mô tả bởi Steru et al. (L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, và P. Simon, Psychopharmacology 85 (3): 367–370, 1985) trở thành một trong những mô hình động vật về bệnh trầm cảm được sử dụng rộng rãi nhất cùng với thử nghiệm bơi cưỡng bức (Cryan JF, Mombereau C, Vassout A., Neurosci. Biobehav. Rev. 29 (4-5): 571-625, 2005).

Nói một cách ngắn gọn, chuột NMRI được điều trị bằng metylxenluloza (MC) 0,5% (4000CPS) qua đường miệng hoặc hợp chất 260 với liều lượng 0,3, 1, 3 và 10mg/kg qua đường miệng một giờ trước khi thử nghiệm, hoặc desipramin với liều lượng 30mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng 30 phút trước khi thử nghiệm. Sau đó, chuột được buộc dây vào đuôi và treo lộn ngược trong tổng cộng 6 phút. Khoảng thời gian một phút được để trôi qua cho phép bản thân chuột thích nghi với môi trường và sau đó ghi lại lượng thời gian chuột tự cố gắng đứng thẳng trong năm phút. Chuột không được điều trị trở nên bất động, một phản ứng stress tất yếu và không thể tránh được trong hoàn cảnh của chúng. Đây được cho là mô hình hành vi dạng tuyệt vọng quan sát được ở bệnh nhân trầm cảm. Chất chống trầm cảm hữu hiệu trên lâm sàng làm đảo ngược sự bất động này. (Steru) Hợp chất 260 ở mọi liều lượng cũng có khả năng làm đảo ngược sự bất động như được thể hiện trên FIG.1.

Ví dụ 436

Tác dụng chống lo âu của hợp chất bằng cách sử dụng mô hình thử nghiệm chôn bi thủy tinh

Người ta đã chứng minh việc loài gặm nhấm sử dụng vật liệu lót ổ để chôn các vật chất độc hại, tuy nhiên chúng cũng chôn các đồ vật không có hại khác như hạt thức ăn cho chuột và bi thủy tinh. Hành vi này được ngăn chặn bằng cách sử dụng chất ức chế hấp thu serotonin. Có đề xuất cho rằng việc chôn các viên bi thủy tinh là một hành vi cưỡng bức vì nó có thể được giảm thiểu bởi chất ức chế hấp thu serotonin mà được nhận ra là có tác dụng đối với rối loạn ám ảnh-cưỡng bức ở người (Njung'e, K., et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 38 (1): 63-7, 1991).

Trong các ví dụ dưới đây, các nhóm chuột nhắt C57BL/6 cái (7 tuần tuổi, Charles River Laboratories) được cho sử dụng qua đường miệng metylxenluloza (MC) 0,5% hoặc hợp chất theo sáng chế ở các liều lượng khác nhau. Nhóm đối chứng dương được sử dụng zimelidin với liều lượng 10mg/kg bằng cách tiêm ngoài màng bụng (IP) 45 phút trước khi thử nghiệm. Ngay sau khi sử dụng các chất nêu trên, chuột được cho trở lại lồng của chúng. Ở thời điểm 60 phút sau khi sử dụng chất dẫn hoặc hợp chất, hoặc 45 phút sau khi sử dụng zimelidin, chuột được cho vào các lồng sạch dùng để nhốt chuột (45cm X 24,5cm X 13cm) chứa 5cm vật liệu lót ổ BetaChip và có 20 viên bi thủy tinh màu đen đặt cách đều nhau trên vật liệu lót ổ trong giai đoạn thử nghiệm kéo dài 30 phút. Sau thời gian đó, chuột được nhấc cẩn thận ra khỏi lồng và mỗi lồng được chụp ảnh để xem lại sau đó. Các bức ảnh được cho điểm bằng tay số lượng bi trên 25% có thể nhìn thấy được bởi người chấm điểm không biết đến việc điều trị này. Các ví dụ dưới đây cho biết rằng hợp chất theo sáng chế có thể làm giảm hành vi chôn giấu của chuột nhắt, khi chuột đã được điều trị để lại nhiều viên bi không bị chôn hơn nhóm đối chứng.

Hợp chất 31

Chuột được sử dụng metylxenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng, hoặc hợp chất 31 với liều lượng 0,1, 0,3 hoặc 1mg/kg qua đường miệng 60 phút trước khi thử nghiệm. Nhóm đối chứng dương được sử dụng zimelidin với liều lượng 10mg/kg bằng cách tiêm ngoài màng bụng 45 phút trước khi thử nghiệm. Ở liều lượng 0,3 và 1mg/kg, hợp chất 31 có thể làm giảm số viên bi thủy tinh bị chôn so với nhóm đối chứng sử dụng MC qua đường miệng.

| | Liều | Số viên bi không bị chôn trung bình (n) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | 12,6 | 10 |
| Hợp chất 31 | 0,1mg/kg | 13,8 | 10 |
| Hợp chất 31 | 0,3mg/kg | 17,6 | 10 |
| Hợp chất 31 | 1mg/kg | 18,5 | 10 |
| zimelidin | 10mg/kg | 17,5 | 10 |

Hợp chất 260

Chuột được sử dụng metylxenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng, hoặc hợp chất 260 với liều lượng 1, 3 hoặc 10mg/kg qua đường miệng 60 phút trước khi thử nghiệm. Nhóm đối chứng dương được sử dụng zimelidin với liều lượng 10mg/kg bằng cách tiêm ngoài màng bụng 45 phút trước khi thử nghiệm.

| | Liều lượng | Số viên bi không bị chôn trung bình (n) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | 13,8 | 10 |
| Hợp chất 260 | 1mg/kg | 17,6 | 10 |
| Hợp chất 260 | 3mg/kg | 17,6 | 10 |
| Hợp chất 260 | 10mg/kg | 18,5 | 10 |
| zimelidin | 10mg/kg | 18,1 | 10 |

Hợp chất 587

Chuột được sử dụng metylxenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng, hoặc hợp chất 587 với liều lượng 3, 10 hoặc 30mg/kg qua đường miệng 60 phút trước khi thử nghiệm. Nhóm đối chứng dương được sử dụng zimelidin với liều lượng 10mg/kg bằng cách tiêm ngoài màng bụng 45 phút trước khi thử nghiệm.

| | Liều lượng | Số viên bi không bị chôn trung bình (n) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | 12,7 | 10 |
| Hợp chất 587 | 3mg/kg | 14,2 | 10 |
| Hợp chất 587 | 10mg/kg | 15,5 | 10 |
| Hợp chất 587 | 30mg/kg | 17,1 | 10 |
| zimelidin | 10mg/kg | 16,5 | 10 |

Hợp chất 458

Chuột được sử dụng metylxenluloza (MC) 0,5% với liều lượng 10ml/kg qua đường miệng, hoặc hợp chất 458 với liều lượng 3, 10 30 hoặc 60mg/kg qua đường miệng 15 phút trước khi thử nghiệm. Nhóm đối chứng dương được sử dụng zimelidin với liều lượng 10mg/kg bằng cách tiêm ngoài màng bụng 45 phút trước khi thử nghiệm.

| | Liều lượng | Số viên bi không bị chôn trung bình (n) | Chuột nhắt (n) |
|---|---|---|---|
| MC | 10ml/kg | 12,7 | 18 |
| Hợp chất 458 | 3mg/kg | 10,2 | 10 |
| Hợp chất 458 | 10mg/kg | 13,1 | 18 |
| Hợp chất 458 | 30mg/kg | 16,2 | 18 |
| Hợp chất 458 | 60mg/kg | 17,4 | 8 |
| zimelidin | 10mg/kg | 16,7 | 18 |

Ví dụ 437

Tác dụng chống lo âu của các hợp chất bằng cách sử dụng thử nghiệm xung đột Vogel về chứng lo âu

Trong hơn 30 năm, thử nghiệm xung đột Vogel (Vogel Conflict Test) đã được sử dụng dưới dạng mô hình động vật in vivo để đo khả năng của dược chất nhằm khắc phục chứng lo âu ở loài gặm nhấm. (Millan MJ, Brocco M, Eur J Pharmacol. 463 (1-3): 67-96, 2003). Nói một cách ngắn gọn, nước được giấu khỏi chuột trong một khoảng thời gian nhất định như 48 giờ. Sau đó, sau khoảng thời gian đó, động vật được cung cấp nước tự do, nhưng chúng bị sốc điện nhẹ từ nguồn nước ở các khoảng thời gian gián đoạn xảy ra sau một số lần liếm xác định như khi sốc mỗi 20 lần liếm. Chuột không được điều trị phát triển hành vi tránh né được chứng minh bởi sự từ chối uống nước. Hành vi dạng tránh né này hoặc hành vi xung đột nội tại ở chuột tương tự với xác xung đột tránh né ở người (Cryan JF, Sweeney FF, British Journal of Pharmacology, 2011; 164: 1129-1161).

Tuy nhiên, Riccio và các đồng tác giả (Riccio A. et al., Cell 137: 761–772, 2009), chỉ ra rằng các dạng thử nghiệm tránh xung đột này có thể không phải là mô hình thích hợp đối với tất cả các cơ chế hoạt tính chống lo âu. Riccio cho biết rằng chuột nhắt đã được làm bất hoạt gen TrpC5, trong thử nghiệm tránh xung đột tương tự với thử nghiệm Vogel nêu trên, thử nghiệm cung cấp thức ăn bị hạn chế mới bằng cách sử dụng thức ăn chứ không phải là nước, lại không hành động khác biệt với chuột nhắt kiểu dại trong mô hình tránh xung đột, tuy nhiên, chuột nhắt bị bất hoạt gen thể hiện các khác biệt hành vi trong các mô hình hành vi lo âu khác.

Hợp chất 260 được thử nghiệm về hoạt tính trong mô hình thử nghiệm xung đột Vogel. Nói một cách ngắn gọn, chuột đồng Wistar-Kyoto đực 3 tháng tuổi, cân nặng 225-250g được nhận Metylxenluloza 0,5% (4000CPS), hoặc hợp chất 260 với liều lượng 0,3, 1, 3 và 10mg/kg qua đường miệng 1 giờ trước khi thử nghiệm, hoặc Midazolam với liều lượng 1mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng 30 phút trước khi thử nghiệm. Các kết quả được thể hiện trên FIG.2A và FIG.2B. Như kỳ vọng, hợp chất 260, chất đối kháng TRPC5, không chứng minh hoạt tính không rõ ràng khi so sánh với nhóm đối chứng trong mô hình tránh xung đột này.

Ví dụ 438

Tác dụng chống lo âu của hợp chất theo sáng chế

Thử nghiệm mô hình chữ thập nâng cao (elevated plus maze test) trong mô hình in vivo để đánh giá hoạt tính chống lo âu. Thử nghiệm này dựa trên sự quan sát của Montgomery (Montgomery, KC., T Comp Physiol Psychol. 48: 254-260, 1958) mà loài gặm nhấm tiếp xúc với lối đi hở hoặc kín tiêu tốn thời gian nhiều hơn trong lối đi kín, được mô tả là xung đột tiếp cận-tránh né. Dựa trên điều này, Handley và Mithani (Handley SL, Mithani S., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 327: 1-5, 1984) đã sửa lại bằng cách sử dụng mô hình chữ thập nâng cao ở dạng cộng với hai nhánh kín và hai nhánh hở. Trong thử nghiệm mô hình chữ thập nâng cao này, xung đột có động cơ được thiết lập trong đó động vật bẩm sinh có xu hướng khám phá môi trường mới được đối chọi với nỗi sợ hãi của chúng đối với khoảng không mở. Các hành vi chống lo âu làm giảm sự cố gắng tránh né khoảng không mở, do đó làm tăng số lần đi vào và tăng khoảng thời gian lưu lại ở các nhánh hở. Hơn nữa, Riccio và các đồng tác giả đã chứng minh nhờ việc sử dụng chuột nhắt đã bị bất hoạt gen C57/BL6 TrpC5 mà sự hoạt hóa TrpC5 dẫn đến đáp ứng sợ gia tăng trong mô hình chữ thập nâng cao (Riccio A et al., Cell 137: 761–772, 2009) chứ không phải thử nghiệm cung cấp thức ăn bị hạn chế mới xung đột-tránh né.

Trong các ví dụ dưới đây, các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm để xác định liệu các hợp chất này có thể mô phỏng lại các kết quả đã được biết đến với chuột nhắt bị bất hoạt gen khi được thử nghiệm ở chuột nhắt kiểu dại C57/BL6 trong mô hình chữ thập nâng cao về chứng lo âu. Việc làm bất hoạt TrpC5 ở chuột nhắt kiểu dại bằng hợp chất theo sáng chế sẽ tương quan với lợi ích điều trị chứng lo âu. Nói một cách ngắn gọn, bằng cách sử dụng mô hình được mô tả theo Riccio, chuột nhắt kiểu dại C57/BL6 được cho sử dụng chất dẫn, đối chứng dương hoặc hợp chất theo sáng chế. Trong điều kiện ánh sáng ngược, các nhóm chuột nhắt C57/BL6 đực (10 tuần tuổi, Jackson Labs) được cho sử dụng qua đường miệng metyl xenluloza 0,5% hoặc hợp chất theo sáng chế. Nhóm đối chứng dương được cho sử dụng diazepam với liều lượng 1,5mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng 30 phút trước khi thử nghiệm. Ngay sau khi sử dụng các chất nêu trên, chuột được cho trở lại lồng của chúng. Ở thời điểm 60 phút sau khi sử dụng chất dẫn hoặc hợp chất, và 30 phút sau khi sử dụng diazepam, chuột được cho vào mô hình chữ thập nâng cao, (0547M, Mouse Elevated Plus Maze, Columbus Instruments, Columbus, OH), và các giai đoạn của chúng được ghi lại trong 5 phút. Sự đi vào nhánh hở xa xảy ra khi chuột nhắt đi đến điểm xa nhất của nhánh hở

trong hệ mô hình chữ thập và kết quả của nhánh hở xuất hiện khi chuột nhắt tiến vào phần nhánh hở của hệ mô hình chữ thập nhưng không tiến đến điểm xa nhất của nhánh này. Video được cho điểm bằng tay về số lần đi vào nhánh hở bằng người chấm điểm không biết về việc điều trị này. Trong một số nghiên cứu, chuột nhắt rơi ra khỏi hệ cũng được tính đến. Là cách bổ sung để phân tích số liệu, chuột bị rơi được bỏ ra khỏi phép phân tích của một số ví dụ như đã được lưu ý. Vì cả hai phương pháp được sử dụng trong báo cáo thử nghiệm mô hình chữ thập nâng cao, khi có thể, cả hai kết quả được tính đến trong bảng dưới đây. Số lần đi vào nhánh hở được ghi lại trong 5 phút. Các kết quả của nghiên cứu được nêu tóm tắt trong bảng dưới đây.

| | | | | Tính đến cả chuột bị rơi ra khỏi hệ | | | | Bỏ qua chuột bị rơi ra khỏi hệ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nghiên cứu | Hợp chất | Liều lượng (mg/kg) | Đường sử dụng | n | % thời gian ở nhánh hở | Số lần đi vào trung bình ở nhánh hở xa | Số lần đi vào trung bình ở nhánh hở | n | % thời gian ở nhánh hở | Số lần đi vào trung bình ở nhánh hở xa | Số lần đi vào trung bình ở nhánh hở |
| A | 0,5% MC | 5ml (thể tích) | qua đường miệng | 8 | 13,2 | 1,3 | 5,0 | 6 | 11,7 | 1,2 | 5,0 |
| | Hợp chất 31 | 10 | qua đường miệng | 8 | 21,8 | 2,3 | 8,3 | 4 | 13,0 | 0,5 | 7,5 |
| | Hợp chất 31 | 3 | qua đường miệng | 8 | 22,2 | 2,9 | 9,0 | 5 | 17,7 | 1,8 | 8,4 |
| | Hợp chất 31 | 1 | qua đường miệng | 8 | 24,0 | 3,6 | 10,3 | 5 | 18,8 | 2,8 | 10,0 |
| | diazepam | 1,5 | IP | 8 | 29,2 | 3,0 | 10,0 | 1 | 14,7 | 0,0 | 9,0 |
| B | 10% HPbCD | 5ml (thể tích) | IP | 11 | 13,3 | 1,7 | 5,4 | 8 | 10,3 | 1,0 | 5,3 |
| | Diazepam | 1,5 | IP | 11 | 23,7 | 3,7 | 10,3 | 6 | 18,8 | 2,2 | 10,0 |
| | 0,5% MC | 5ml (thể tích) | qua đường miệng | 11 | 11,9 | 1,4 | 4,5 | 11 | 11,7 | 1,2 | 4,3 |
| | Hợp chất 31 | 1 | qua đường miệng | 11 | 21,3 | 2,6 | 10,0 | 8 | 18,0 | 1,3 | 9,6 |
| C | 0,5% MC | 5ml (thể tích) | qua đường miệng | 12 | 12,1 | 1,1 | 4,9 | | | | |
| | Hợp chất 31 | 1 | qua đường miệng | 12 | 26,7 | 3,3 | 11,3 | | | | |
| | Hợp chất 77 | 30 | qua đường miệng | 12 | 14,5 | 1,3 | 6,0 | | | | |
| | 10% HPbCD | 5ml (thể tích) | IP | 12 | 19,7 | 2,1 | 7,3 | | | | |
| | diazepam | 1,5 | IP | 12 | 32,4 | 3,8 | 13,1 | | | | |
| D | 0,5% MC | 5ml (thể tích) | qua đường miệng | 8 | 17,8 | 2,4 | 7,1 | 8 | 17,8 | 2,4 | 7,1 |
| | Hợp chất 31 | 0,1 | qua đường miệng | 8 | 25,3 | 3,9 | 9,8 | 7 | 26,0 | 3,9 | 10,1 |
| | Hợp chất 31 | 0,3 | qua đường miệng | 8 | 34,3 | 6,5 | 10,0 | 5 | 39,0 | 8,4 | 11,4 |
| | Hợp chất 31 | 1 | qua đường miệng | 8 | 30,2 | 5,5 | 11,4 | 5 | 34,3 | 6,4 | 11,4 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | diazepam | 1,5 | IP | 8 | 33,5 | 6,8 | 12,9 | 6 | 33,9 | 6,5 | 12,2 |
| E | 0,5% MC | 5ml (thể tích) | qua đường miệng | 8 | 5,7 | 0,3 | 2,9 | | | | |
| | Hợp chất 31 | 1 | qua đường miệng | 9 | 23,7 | 3,0 | 10,7 | | | | |
| | Hợp chất 175 | 3 | qua đường miệng | 7 | 14,3 | 0,9 | 6,7 | | | | |
| | Hợp chất 260 | 1 | qua đường miệng | 8 | 30,7 | 4,6 | 10,5 | | | | |
| F | 0,5% MC | 5ml (thể tích) | qua đường miệng | 8 | 5,9 | 0,4 | 3,5 | | | | |
| | Hợp chất 31 | 1 | qua đường miệng | 8 | 23,7 | 4,3 | 9,9 | | | | |
| | Hợp chất 205 | 3 | qua đường miệng | 8 | 14,5 | 1,5 | 3,3 | | | | |
| | Hợp chất 256 | 3 | qua đường miệng | 8 | 16,4 | 2,4 | 5,1 | | | | |
| G | 0,5% MC | 5ml (thể tích) | qua đường miệng | 10 | 14,9 | 1,8 | 14,9 | 7 | 13,8 | 1,8 | 6,0 |
| | Hợp chất 260 | 0,3 | qua đường miệng | 10 | 36,9 | 7,3 | 36,9 | 8 | 20,1 | 3,8 | 7,4 |
| | Hợp chất 260 | 1 | qua đường miệng | 10 | 23,5 | 3,1 | 23,5 | 9 | 23,1 | 3,1 | 9,9 |
| | Hợp chất 260 | 3 | qua đường miệng | 10 | 23,6 | 3,8 | 23,6 | 5 | 36,1 | 7,3 | 13,0 |
| | diazepam | 1,5 | IP | 10 | 33,1 | 3,2 | 33,1 | 3 | 29,2 | 3,2 | 12,3 |

Ví dụ 439

Độ lưu tác dụng điều trị bằng hợp chất 31

Bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trên đây, khoảng thời gian của tác dụng nhận thấy ở chuột nhắt được điều trị bằng hợp chất 31 được thử nghiệm. Chuột nhắt được nhận qua đường miệng metylxenluloza (MC) 0,5% 30 phút trước khi thử nghiệm; hoặc hợp chất 31 với liều lượng 1mg/kg qua đường miệng 30 phút, 60 phút, hoặc 120 phút trước khi thử nghiệm. Các video được cho điểm bằng tay về số lần đi vào nhánh hở bằng người chấm điểm không biết gì về quá trình điều trị này. Chuột nhắt

được điều trị bằng hợp chất 31 thường xuyên hơn và tốn nhiều thời gian hơn trong vùng nhánh hở của mô hình chữ thập so với chuột nhắt được điều trị bằng MC, cho biết rằng tác dụng nhận thấy bởi Hợp chất 31 có khoảng thời gian ít nhất bằng 2 giờ. Khoảng thời gian dài hơn không được thử nghiệm.

| | % thời gian ở nhánh hở | Số lần đi vào trung bình ở nhánh hở xa | Số lần đi vào trung bình ở nhánh hở |
|---|---|---|---|
| 0,5% MC PO (n=12) | 13,8 | 1,4 | 5,1 |
| Hợp chất 31, 30 phút (n=12) | 23,6 | 4,4 | 9,7 |
| Hợp chất 31, 60 phút (n=12) | 28,6 | 4,7 | 10,2 |
| Hợp chất 31, 120 phút (n=12) | 21,4 | 2,4 | 8,7 |

Ví dụ 440

Tác dụng chống lo âu của hợp chất theo sáng chế trong mô hình chữ thập đối với chuột đồng Wistar-Kyoto về chứng lo âu

Chuột đồng Wistar-Kyoto sử dụng trong thử nghiệm mô hình chữ thập nâng cao được cho sử dụng Midazolam với liều lượng 1mg/kg và metylxenluloza 0,5% làm mẫu đối chứng dương và âm, tương ứng, cũng như Hợp chất 260 với liều 0,3, 1, 3 và 10mg/kg. Các kết quả cho biết rằng chuột đồng không tốn thời gian đáng kể trong các phần nhánh hở của mô hình chữ thập (FIG.3A và 3B); tuy nhiên, chúng hoạt động hơn trong các phần nhánh kín so với chuột đồng chỉ được sử dụng chất dẫn hoặc midazolam (FIG.3C). Chuột đồng di chuyển một khoảng cách lớn hơn (được đo theo xentimet) khi liều lượng của hợp chất 260 (FIG.3D) tăng lên.

Ví dụ 441

Tác dụng kích thích của hợp chất theo sáng chế ở chuột nhắt NMRI

Hợp chất 260 được thử nghiệm để đảm bảo rằng chuột không đáp ứng với tác dụng kích thích của hợp chất theo sáng chế. Trong ví dụ này, phenxyclidin (PCP) được thử nghiệm ở liều lượng 5mg/kg phân phối theo đường dưới da và bằng metylxenluloza (MC) 0,5% (chất dẫn) (FIG.4A) hoặc hợp chất 260 ở các liều lượng khác nhau ở chuột nhắt NMRI (FIG.4B). Chuột nhắt được điều trị bằng PCP có mức hoạt động cao hơn

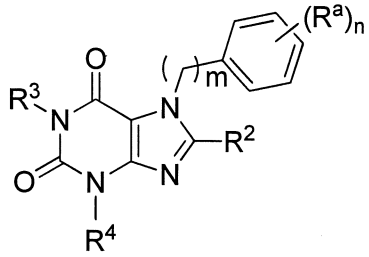
đáng kể so với chuột được điều trị bằng metylxenluloza, chứng minh tác dụng kích thích rõ rệt trong khi Hợp chất 260 ở các liều đa không thể hiện tác dụng kích thích nào khác biệt với nhóm đối chứng. Ví dụ này chứng minh rằng việc khảo sát gia tăng ở chuột được điều trị bằng hợp chất 260 trong mô hình chữ thập nâng cao không gây ra tác động giống PCP của hợp chất 260.

Phương án tương đương

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận ra hoặc có thể xác minh bằng cách sử dụng không nhiều hơn phép khảo sát thông thường, nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả ở đây. Các phương án tương đương này được dự định để được bao hàm bởi các yêu cầu bảo hộ dưới đây.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (III):



Công thức III

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^2$ là $C_1$-$C_6$ alkoxy hoặc $C_6$-$C_{10}$ aryloxy được thế bằng 1 đến 3 nhóm $R^6$;

$R^3$ là $C_2$-$C_6$ hydroxyalkyl hoặc $C_1$-$C_6$ heteroalkyl;

$R^4$ là $C_1$-$C_6$ alkyl;

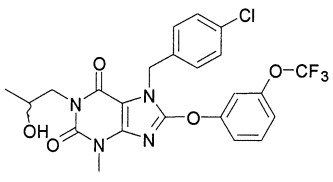
$R^6$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl, halo, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy;

mỗi nhóm $R^a$ là $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl hoặc halo;

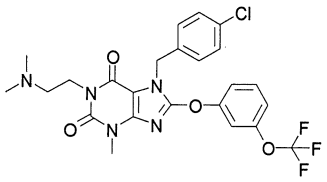
n là 1 hoặc 2; và

m là 1, 2, hoặc 3.

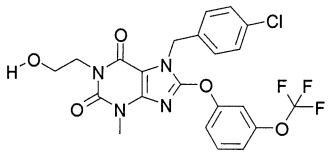
2. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



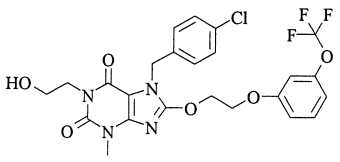
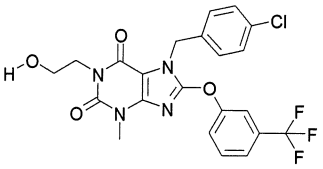
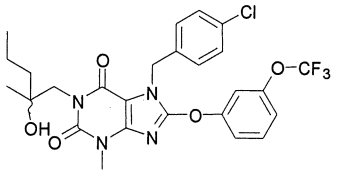
,



,



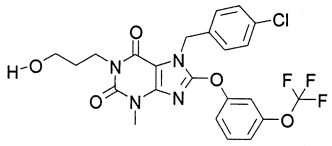
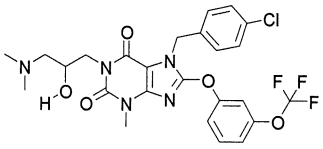
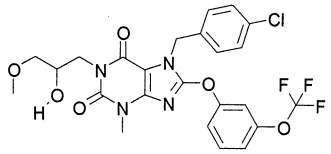
,

,

,

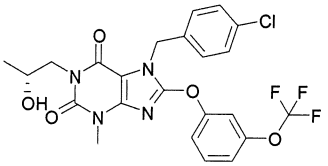
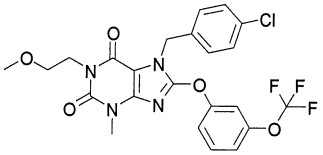
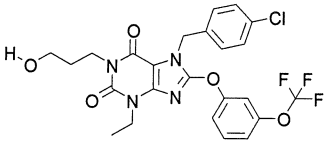
,

,

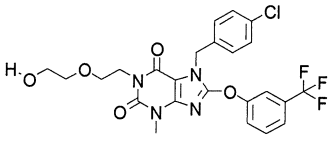
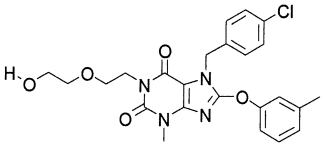
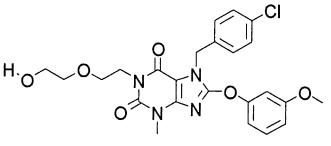
,

,

,

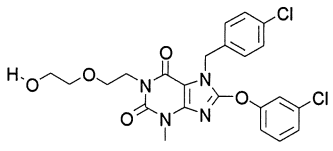
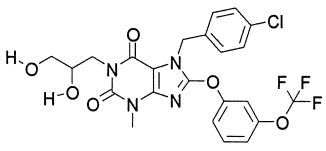
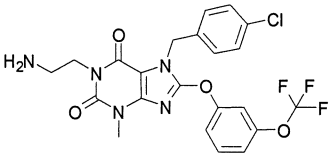
,

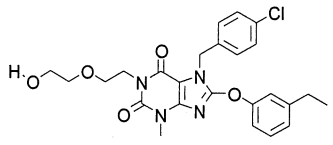
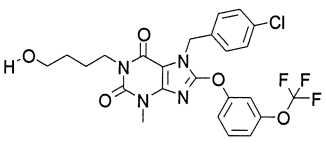
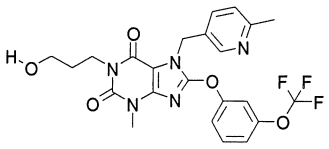




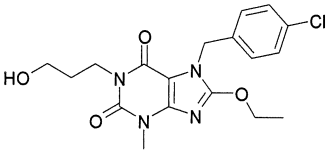
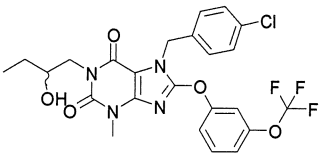
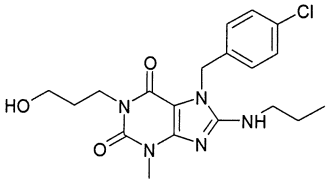
,

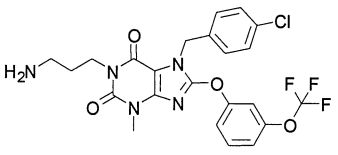
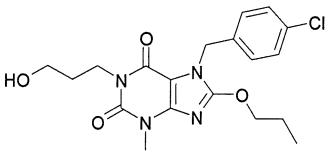
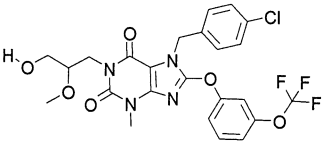
,

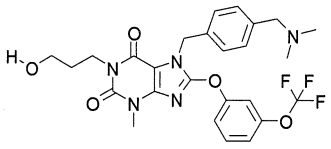
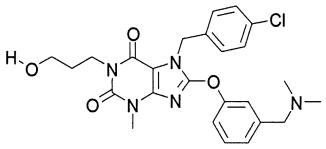
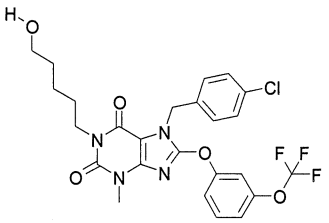
,

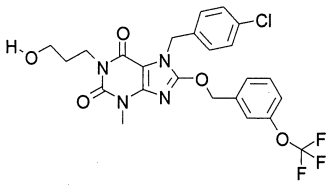
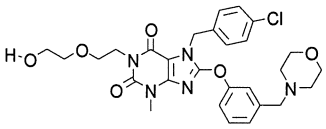
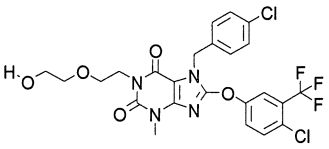

,

,

,

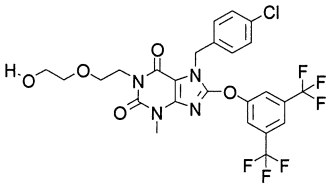
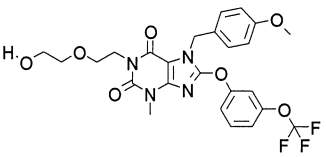
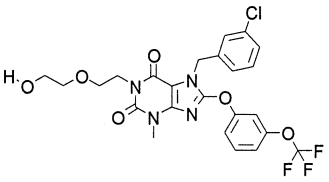

,

,

,

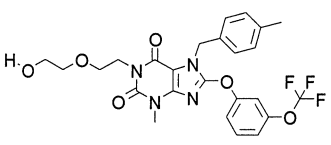
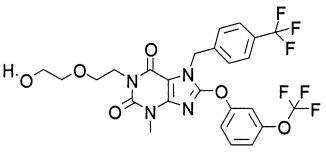
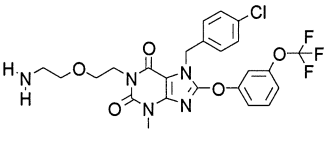

,

,

,

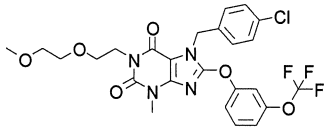
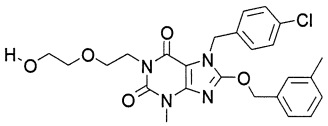
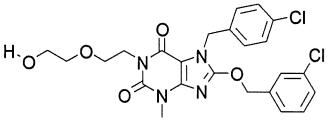

,

,

,

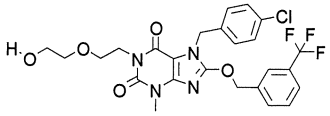
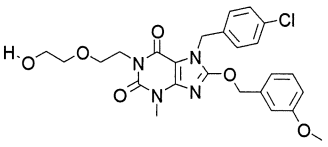
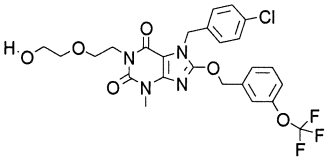

,

,

,

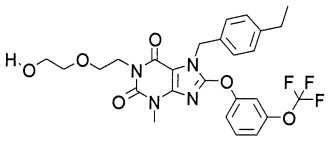
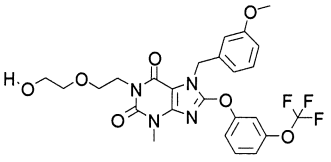
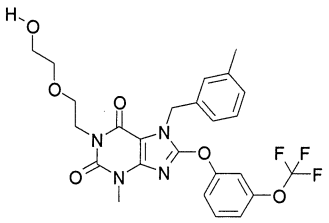

,

,

,

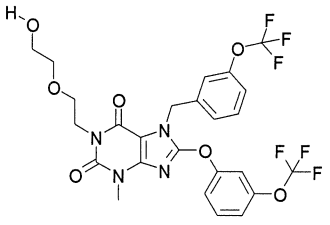
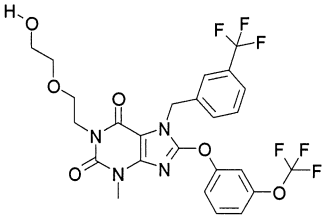
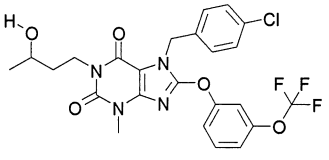

,

,

,

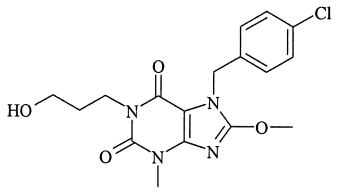

,

,

,


,

,

,

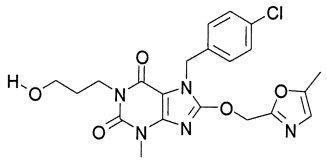

,

,

,


,

,

,

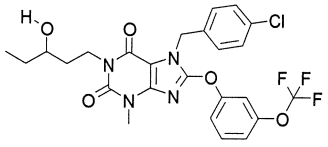

,

.

,



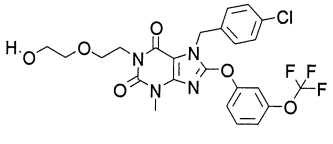
,



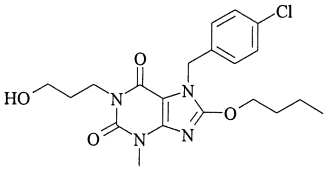
,



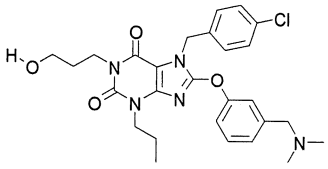
,



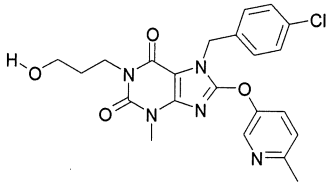
,



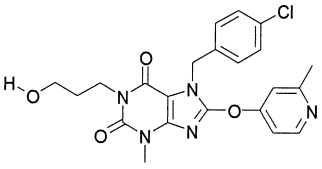
,



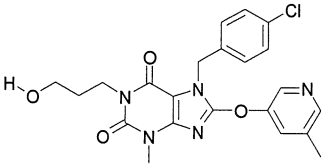
,



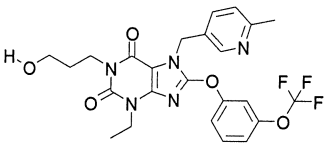
,



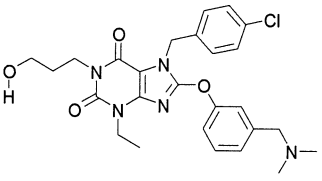
,



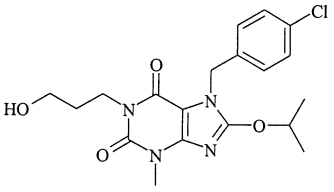
,



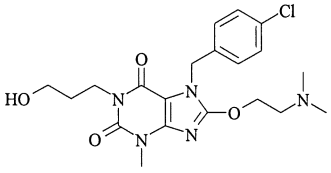
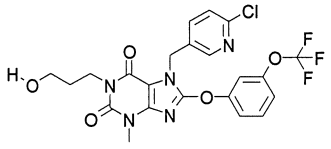
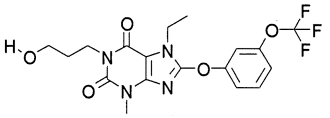
,

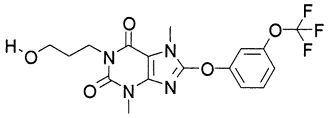
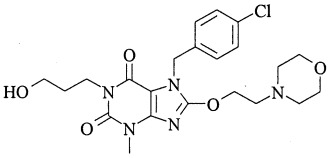
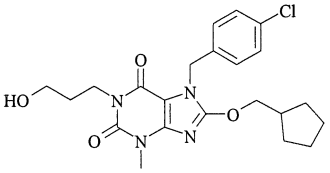


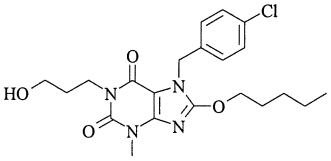
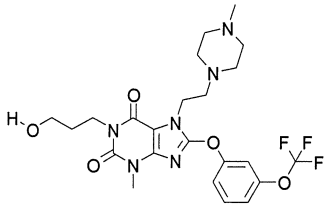
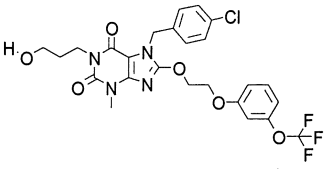
,

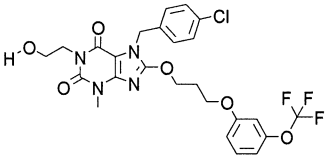
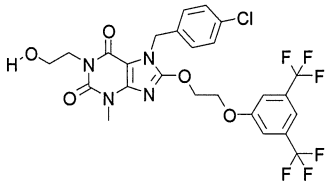
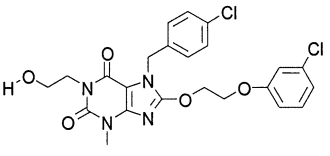


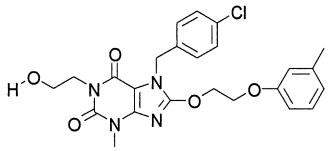
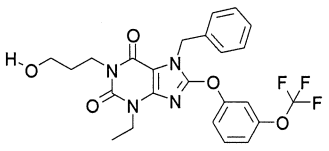
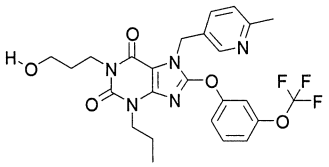
,

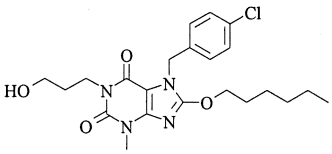
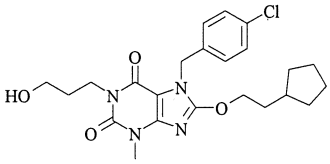
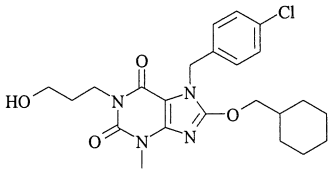

,

,

,

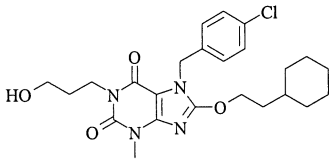
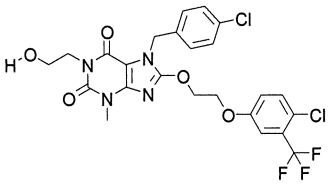
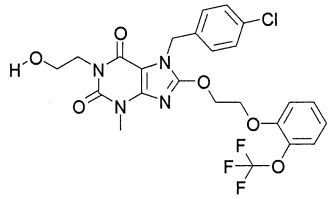

,

,

,

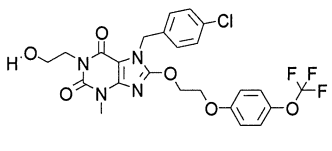
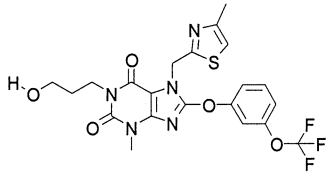
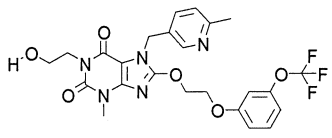

,

,

,

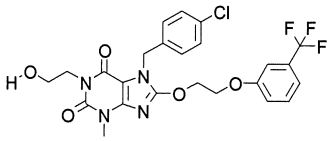

,

,

,


,

,

,

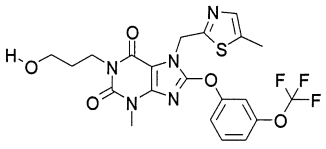

,

,

,


,

,

,

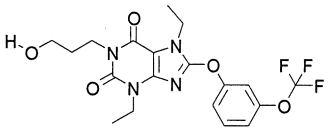

,

,

,



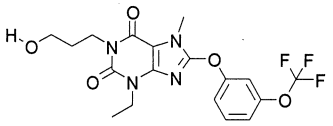
,



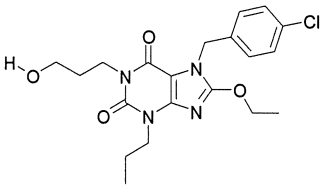
,



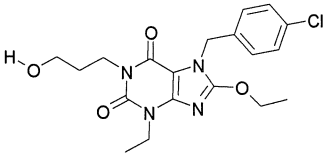
,



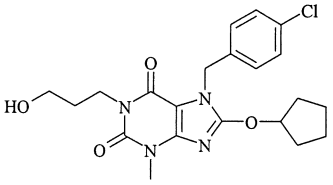
,



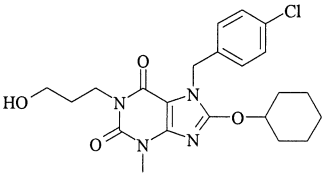
,



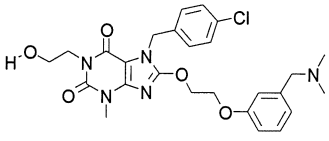
,



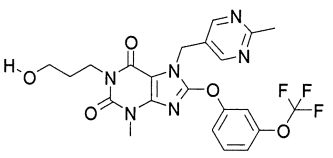
,



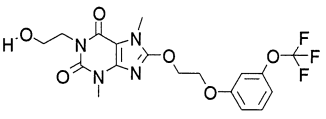
,



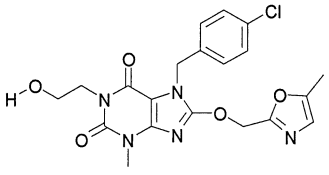
,



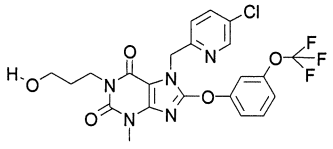
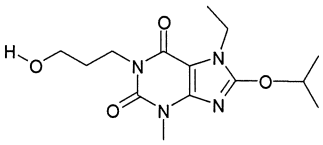
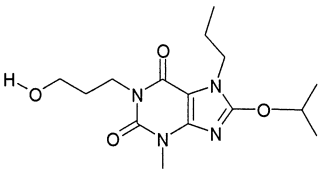
,

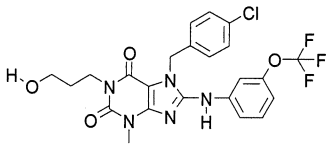
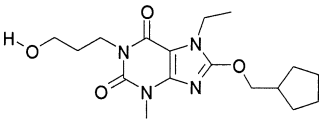
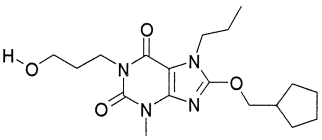


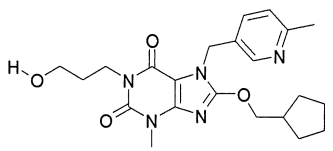
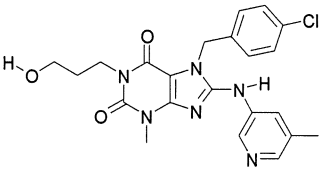
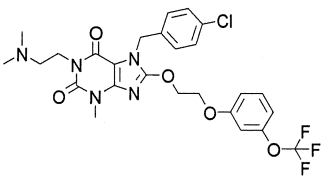
,

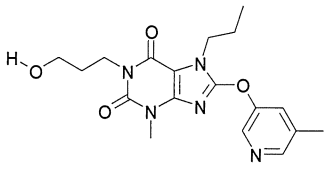
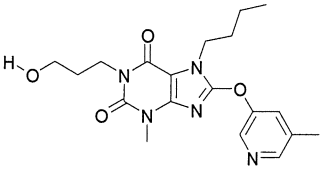
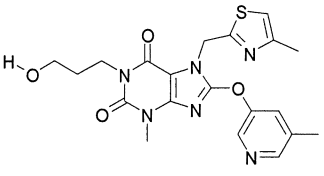


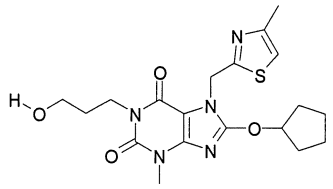
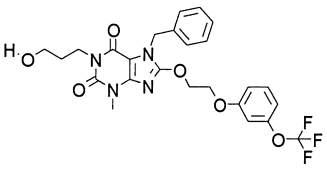
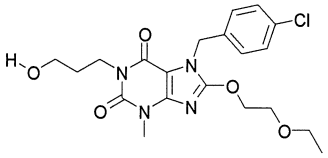
,

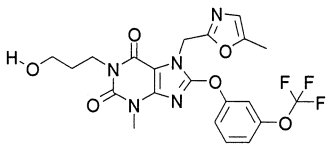
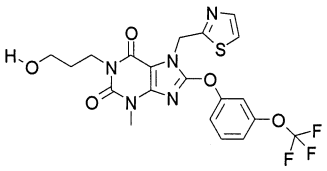
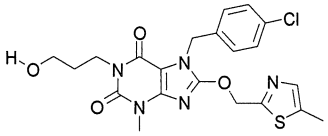

,

,

,

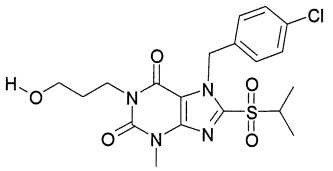
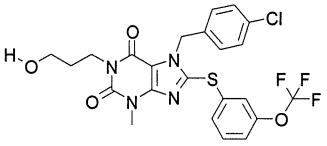
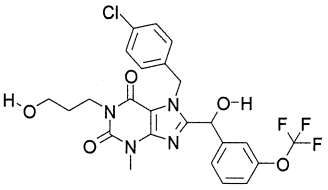

,

,

,

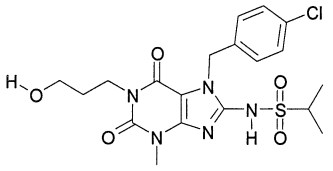
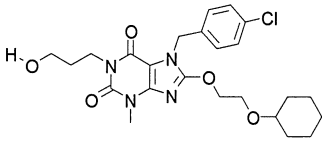
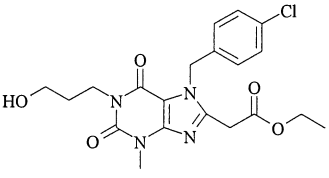

,

,

,

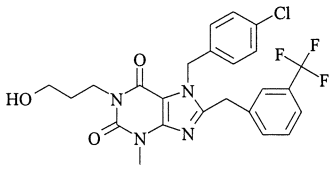
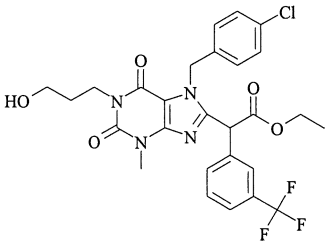
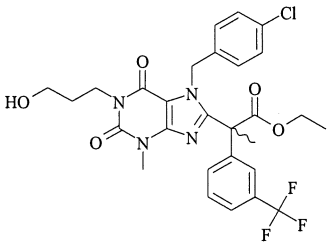

,

,

,

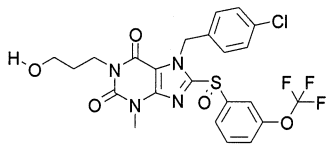
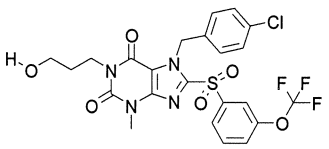
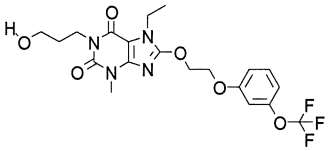

,

,

,

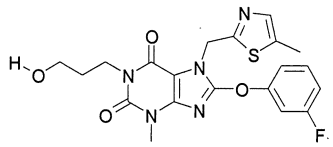
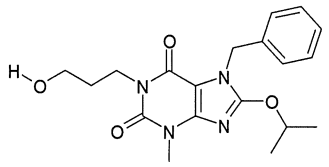
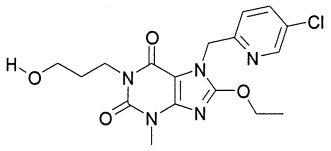

,

,

,

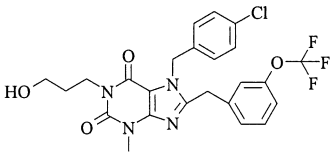
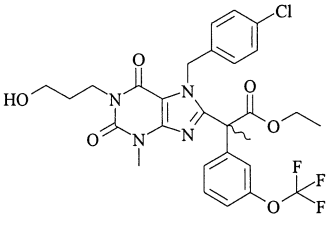
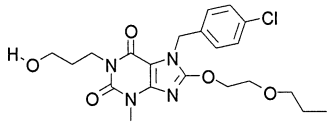

,

,

,

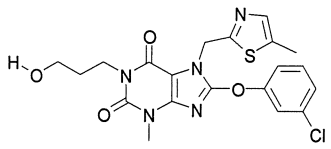
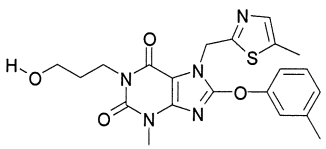
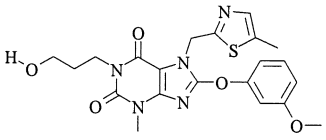

,

,

,

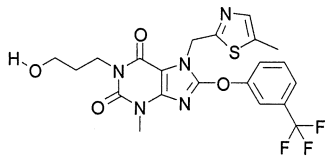
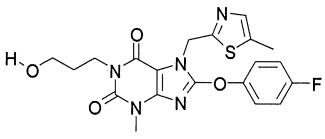
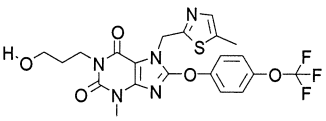

,

,

,

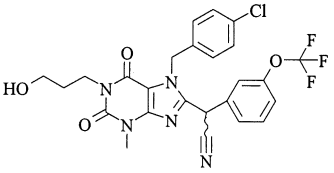
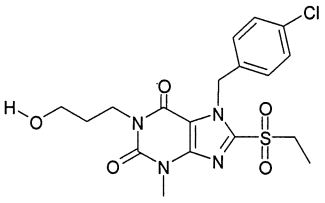
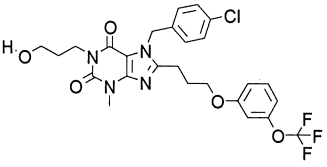

,

,

,

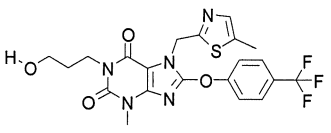
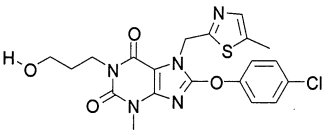
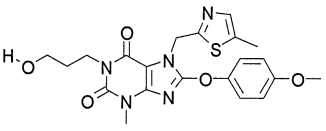

,

,

,

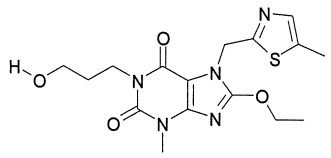
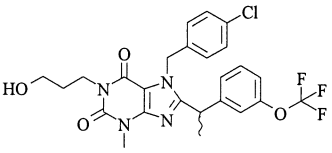
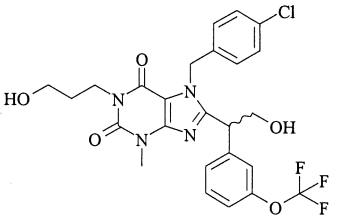

,

,

,

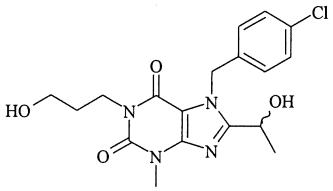
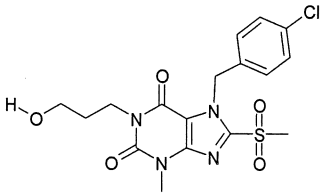
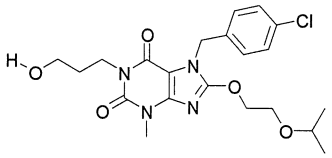

,

,

,

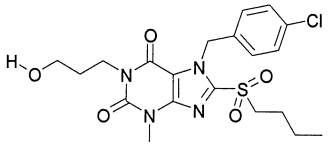
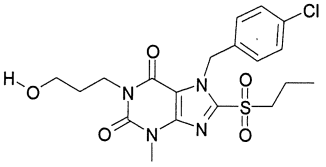
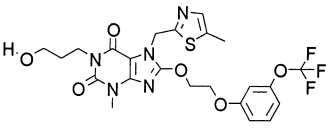

,

,

,

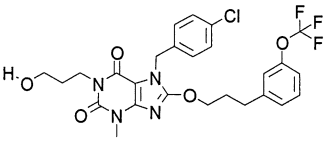
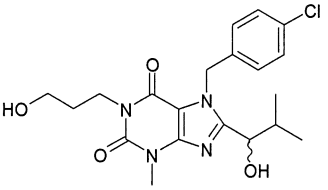
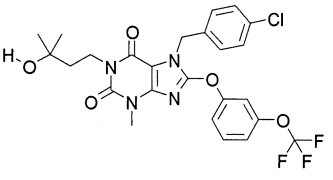

,

,

,

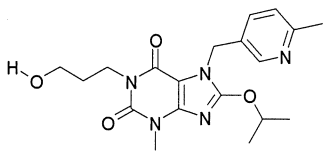
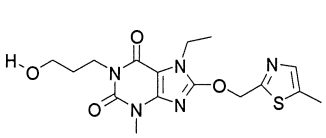
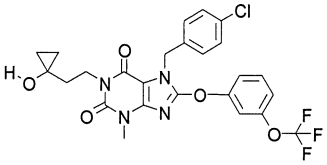

,

,

,

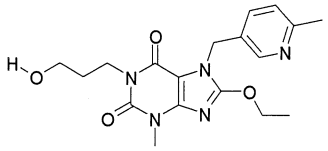
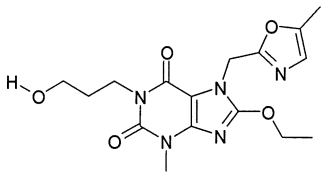
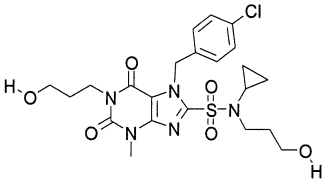

,

,

,

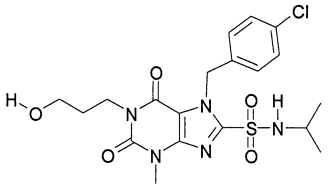
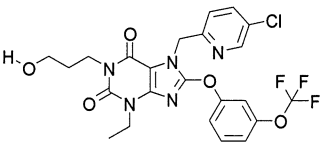
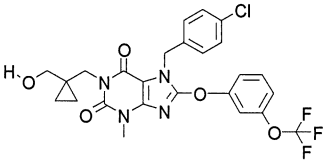

,

,

,

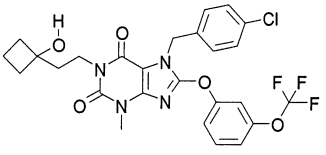
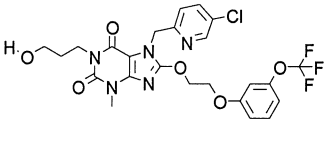
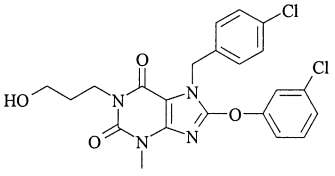

,

,

,

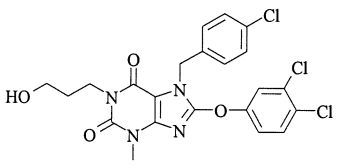

,

,

,


,

,

,

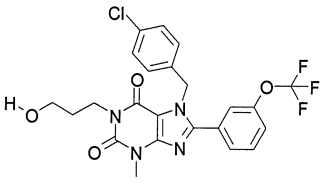

,

,

,


,

,

,

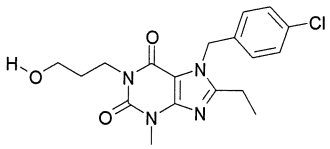

,

,

,



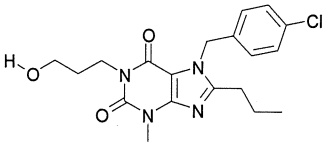
,



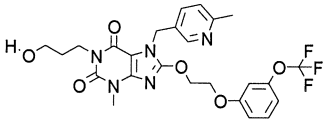
,



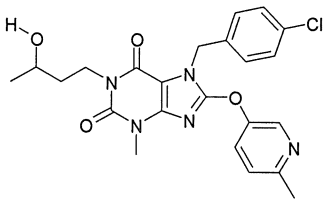
,



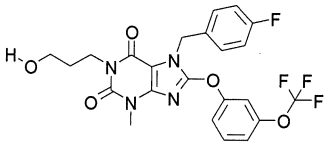
,



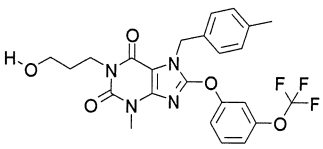
,



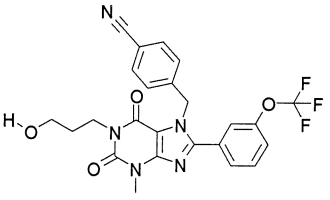
,



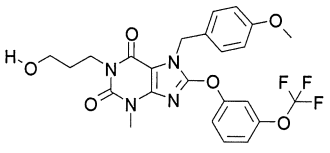
,



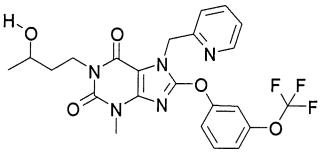
,



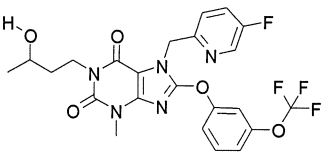
,



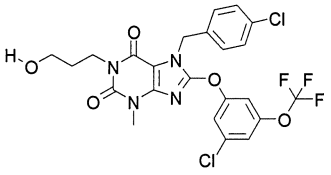
,



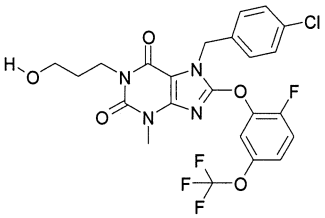
,



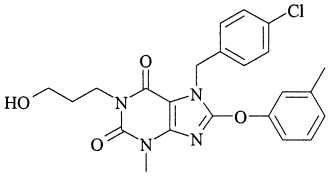
,



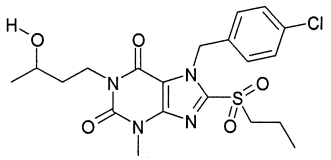
,



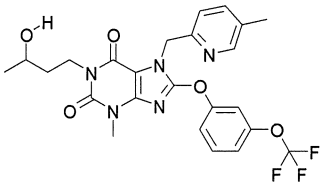
,



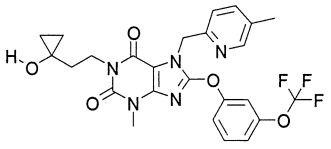
,



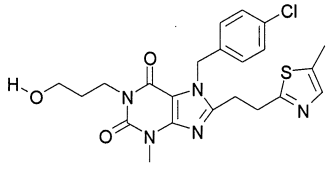
,



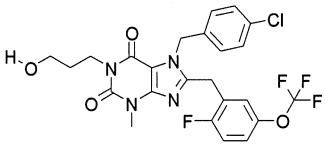
,



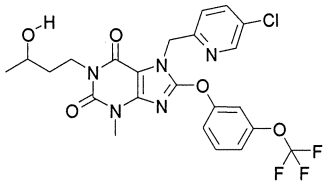
,



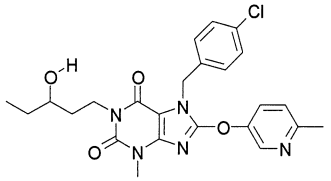
,



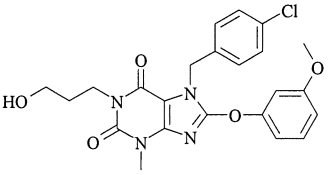
,



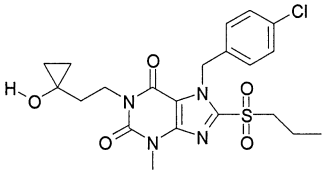
,



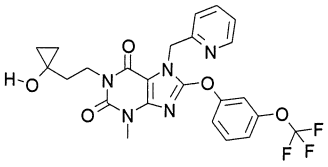
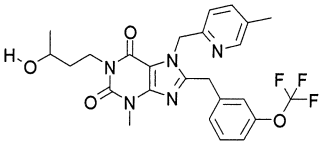
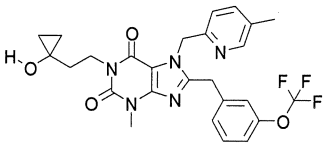
,

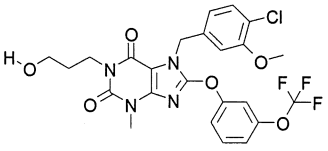
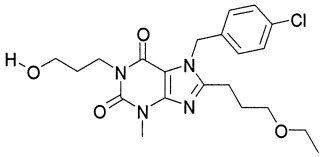
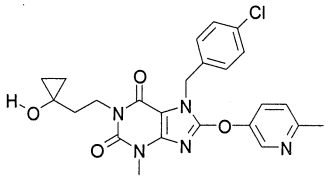


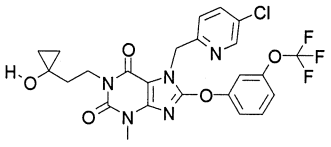
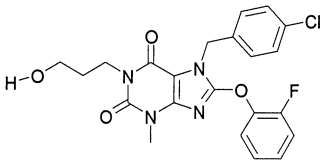
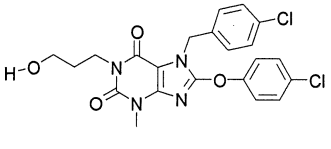
,

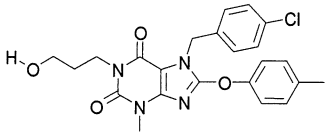
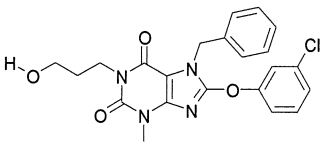
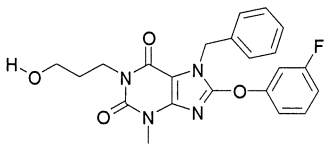


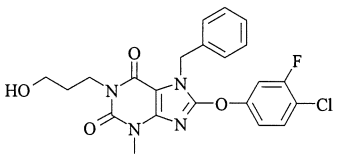
,


,

,

,

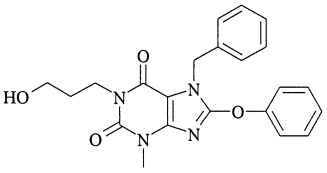

,

,

,


,

,

,

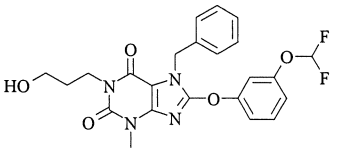

,

,

,



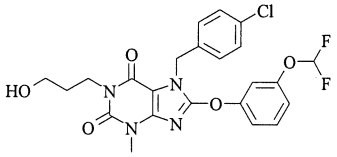
,



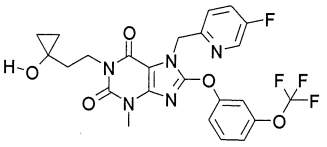
,



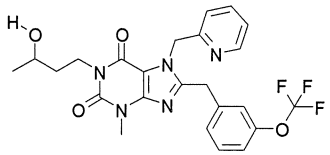
,



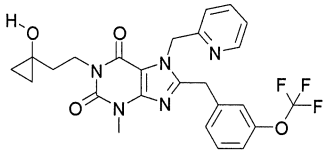
,



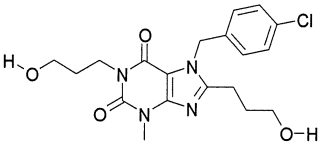
,



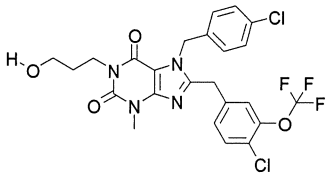
,



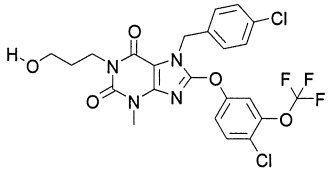
,



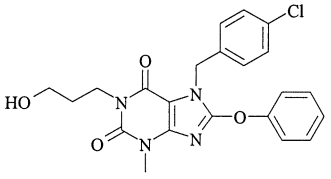
,



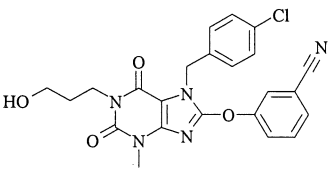
,



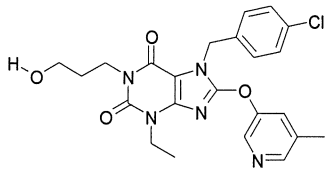
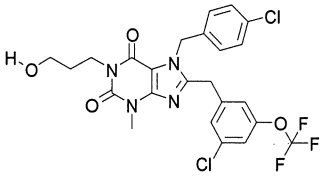
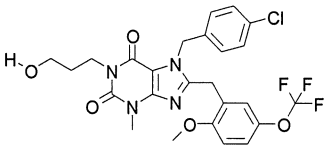
,

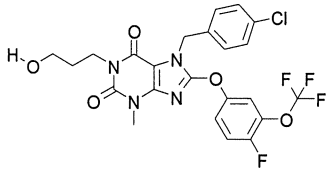
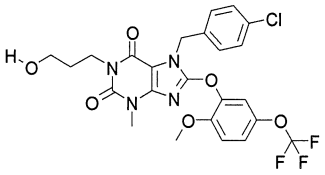
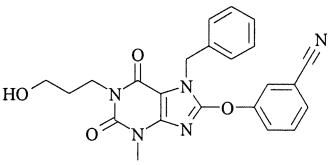


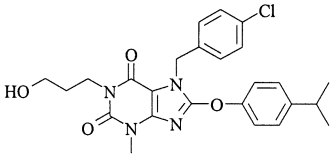
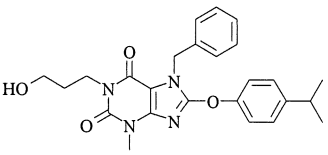
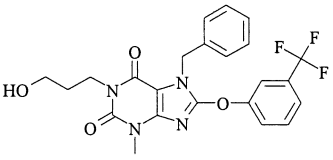
,

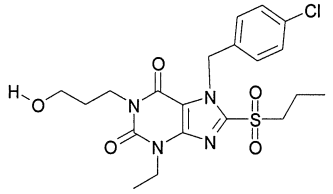
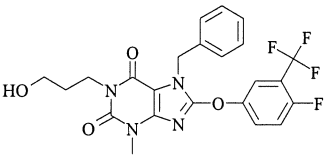
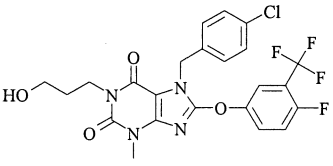


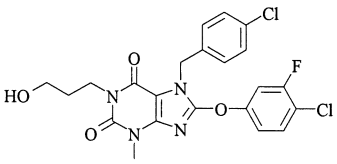
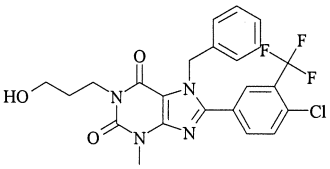
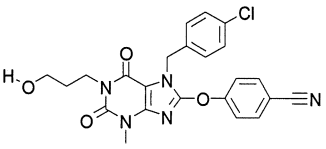
,

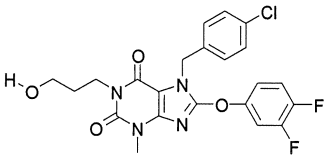
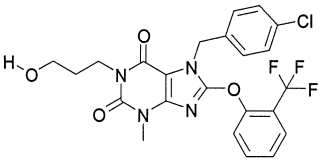
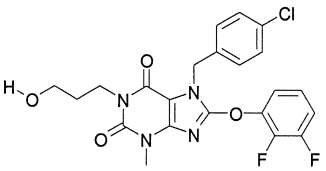

,

,

,

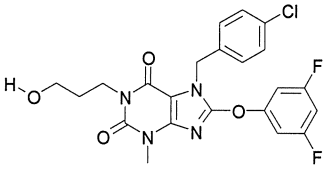
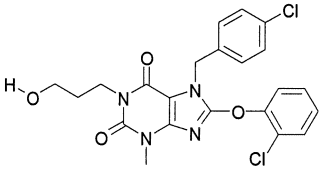
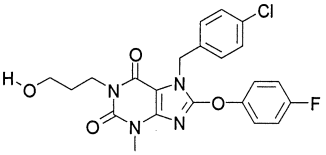

,

,

,

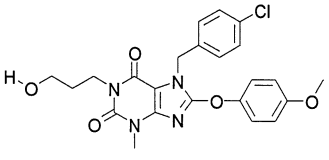
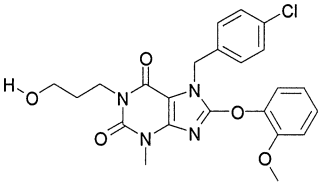
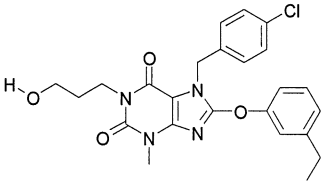

,

,

,

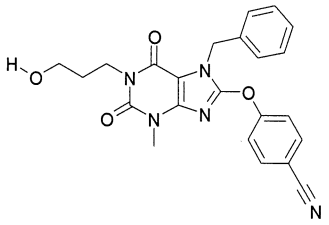
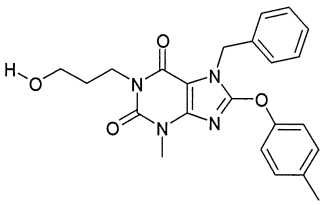
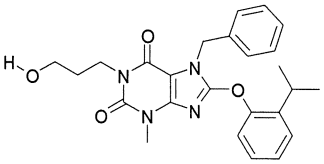

,

,

,

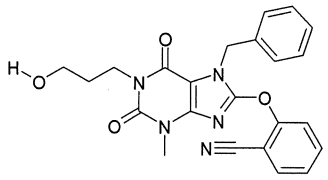
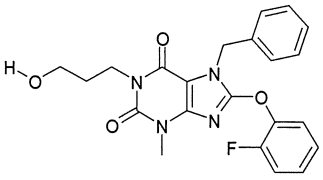
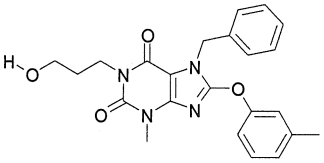

,

,

,

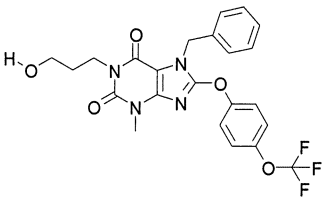
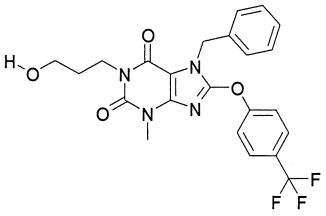
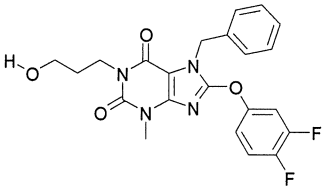

,

,

,

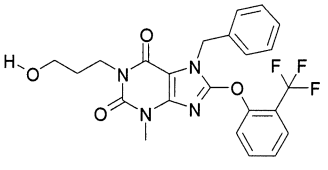
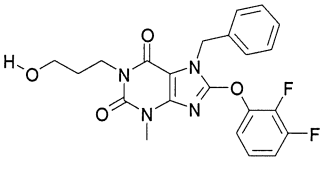
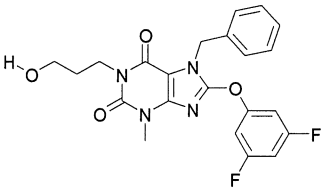

,

,

,

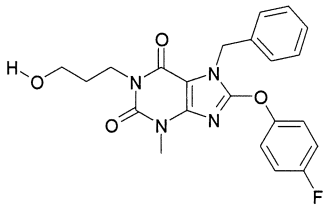
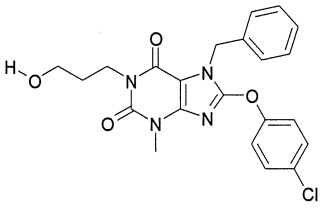
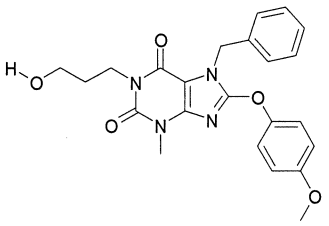

,

,

,

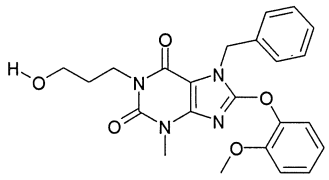
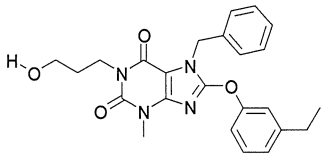
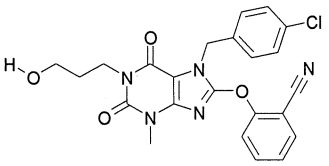

,

,

,

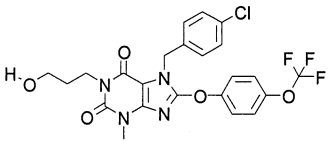
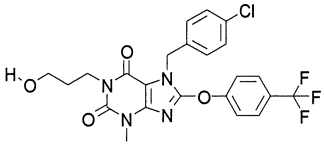
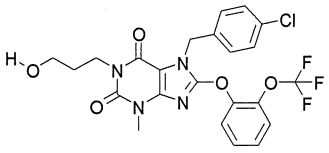

,

,

,

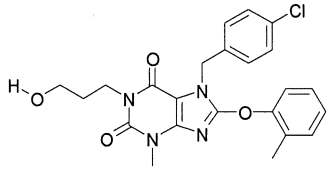
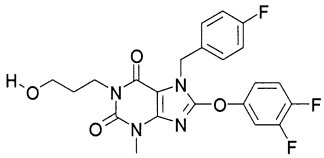
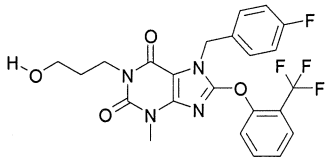

,

,

,

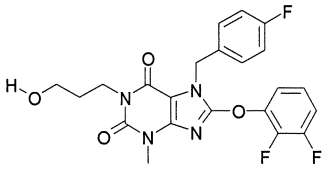
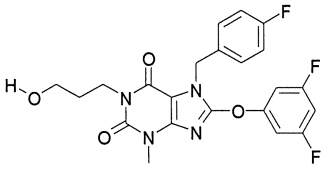
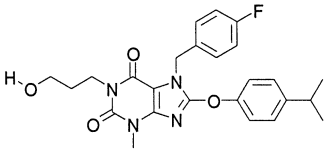

,

,

,

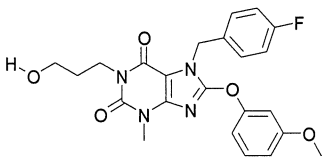
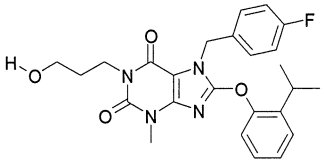
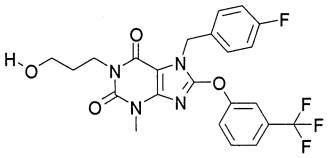

,

,

,

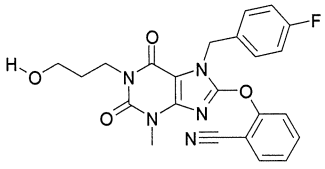
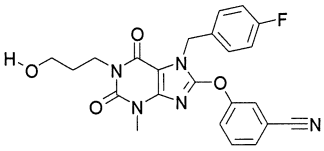
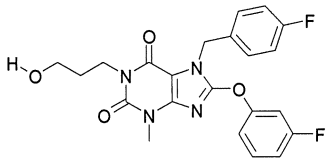

,

,

,

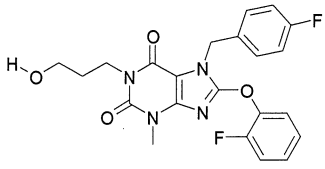
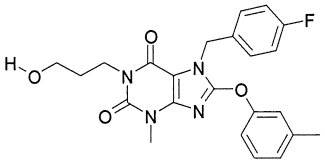
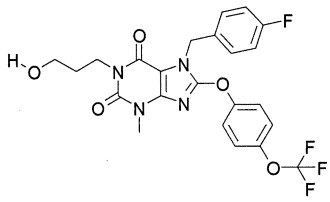

,

,

,

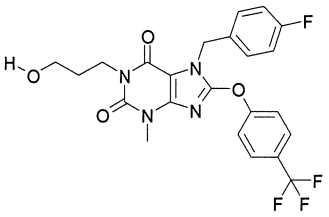
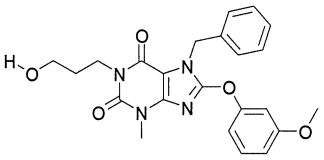
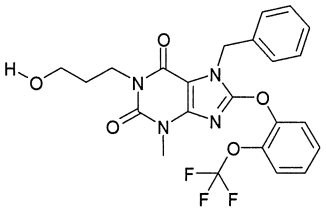

,

,

,

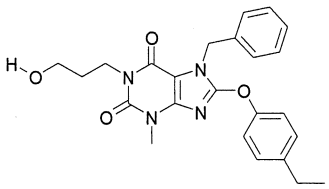
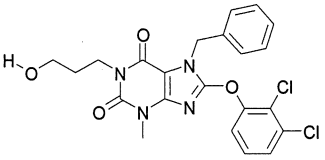
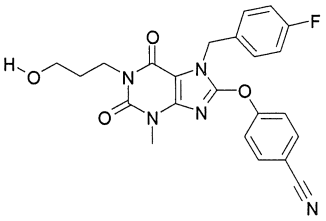

,

,

,

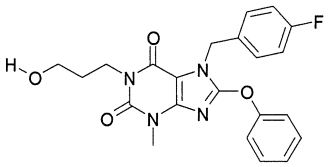
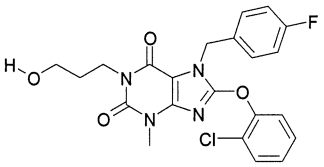
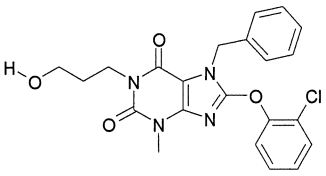

,

,

,

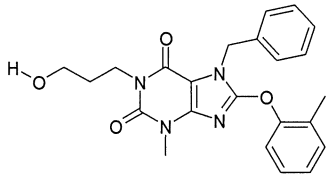
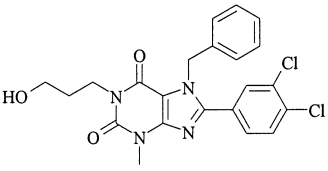
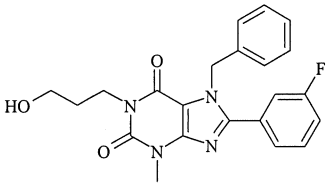

,

,

,

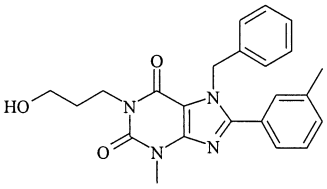
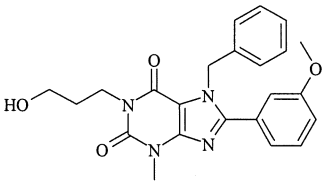
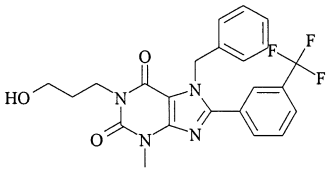

,

,

,

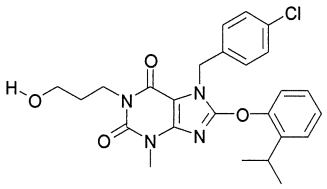
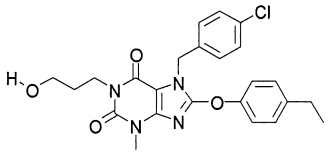
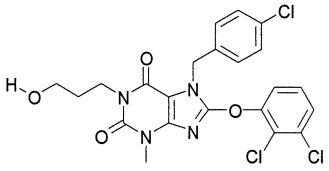

,

,

,

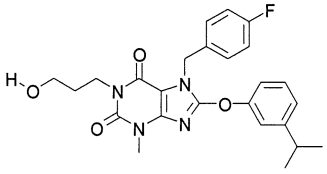
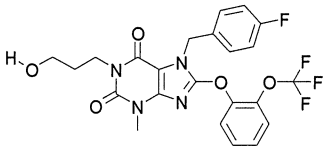
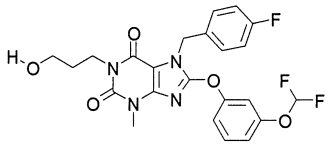

,

,

,

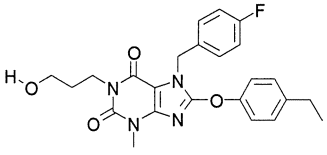
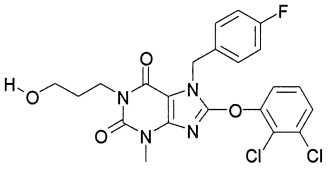
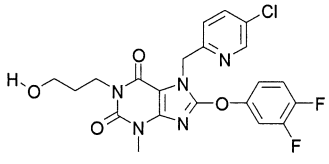

,

,

,

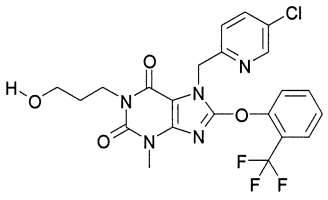
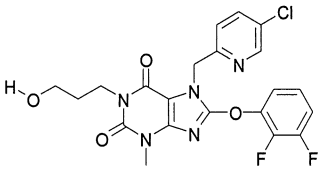
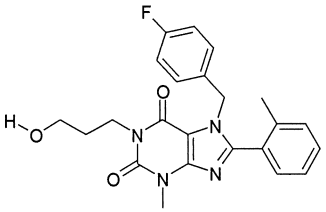

,

,

,

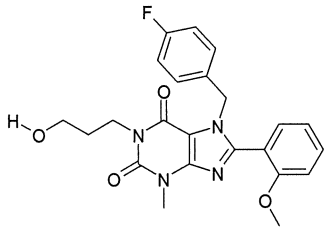
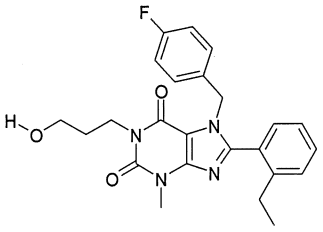
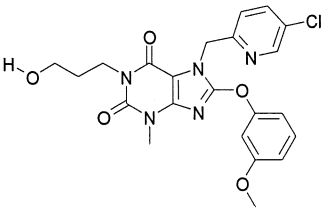

,

,

,

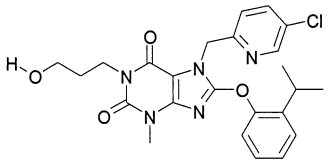
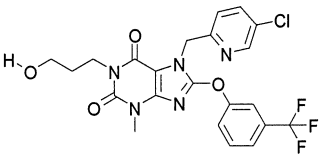
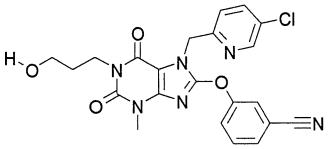

,

,

,

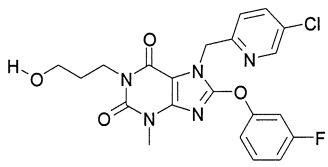
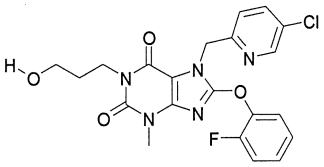
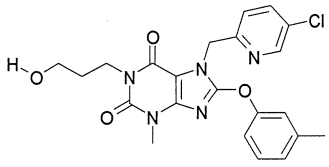

,

,

,

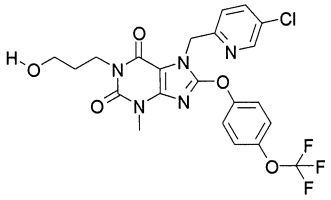
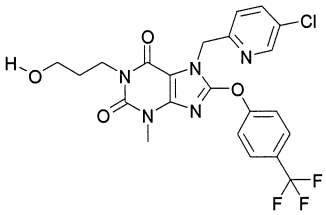
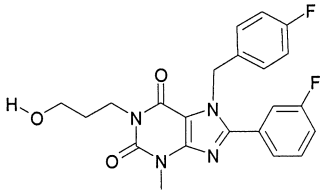

,

,

,

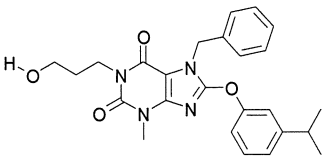
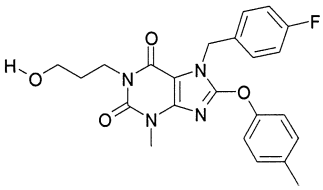
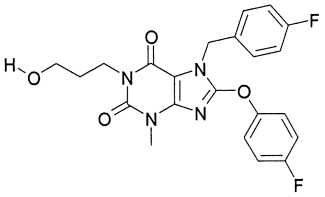

,

,

,

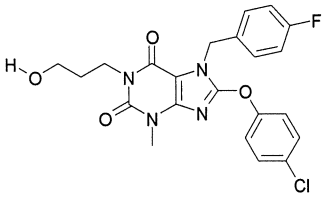
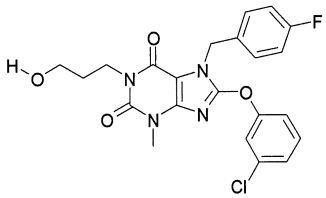
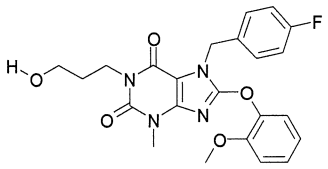

,

,

,

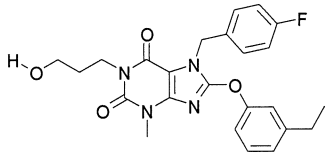
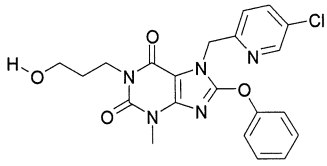
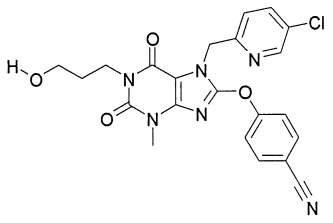

,

,

,

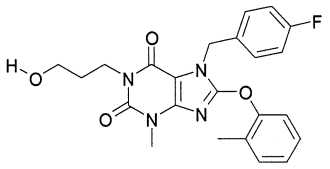
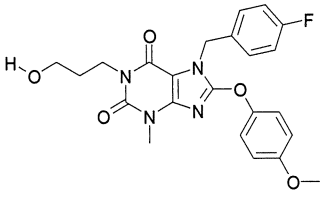
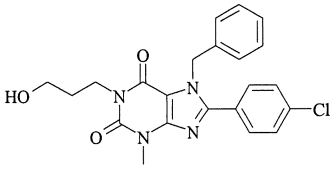

,

,

,

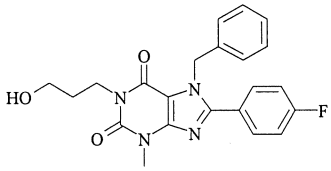
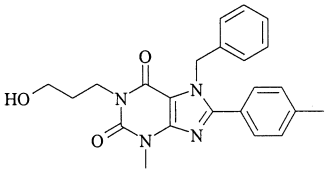
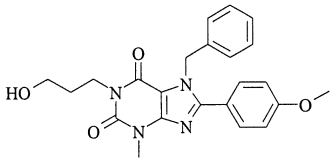

,

,

,

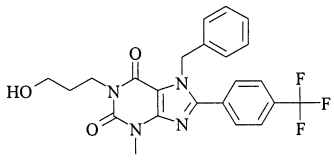
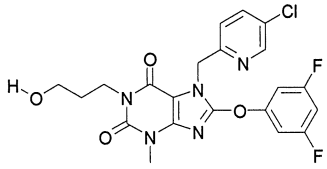
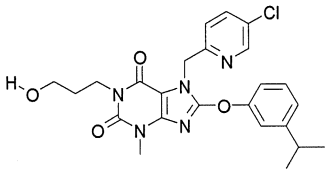

,

,

,

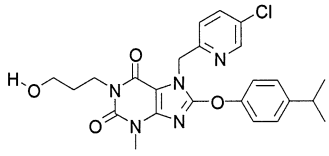
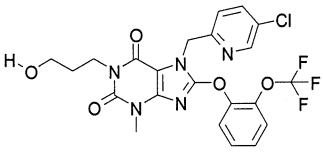
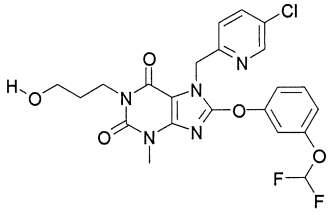

,

,

,

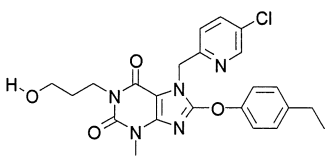
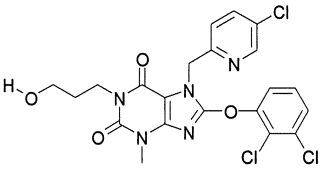
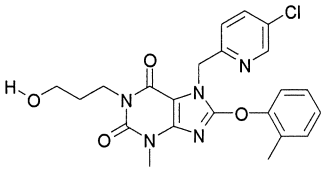

,

,

,

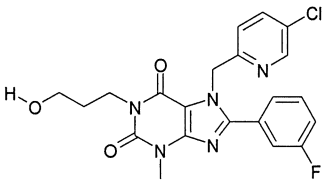
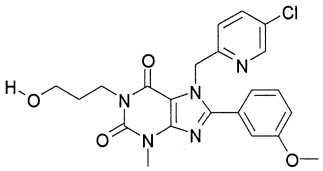
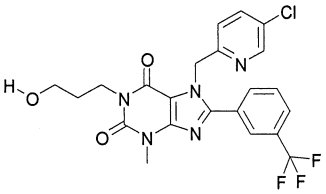

,

,

,

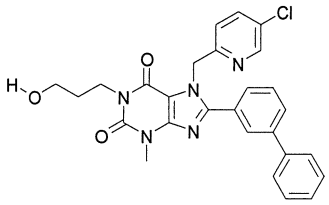
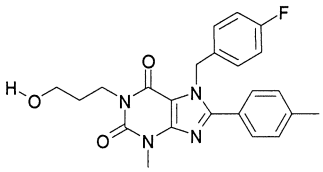
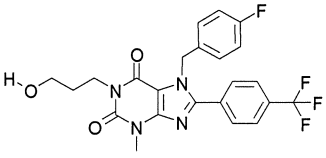

,

,

,

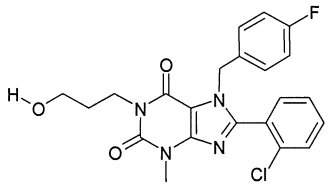
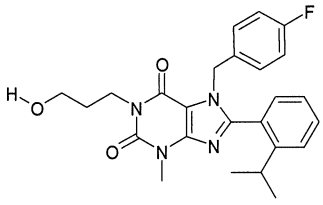
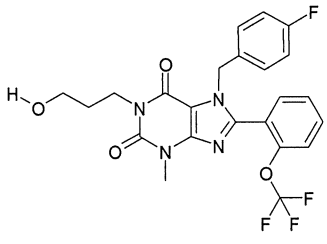

,

,

,

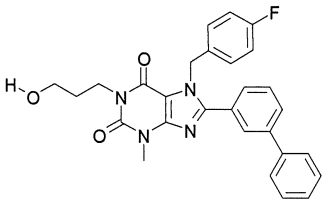
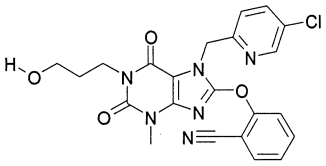
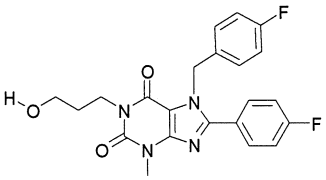

,

,

,

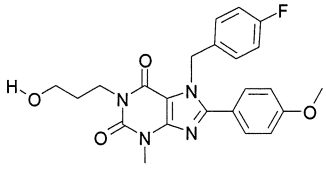
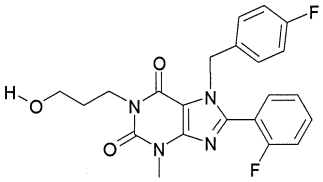
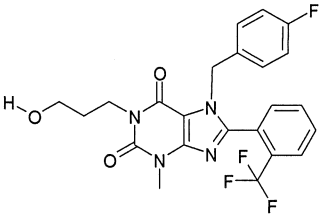

,

,

,

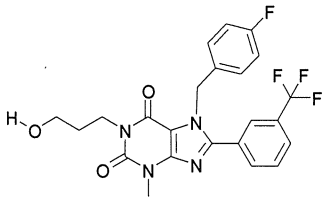
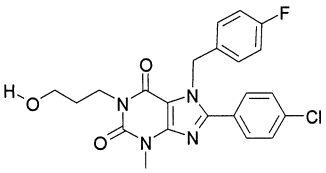
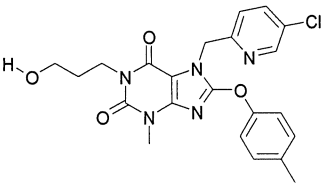

,

,

,

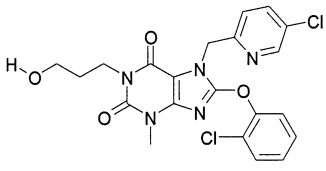
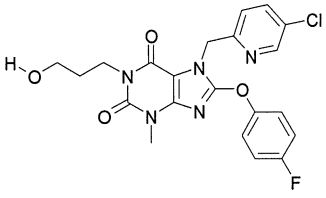
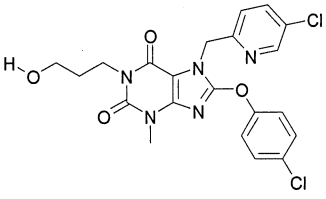

,

,

,

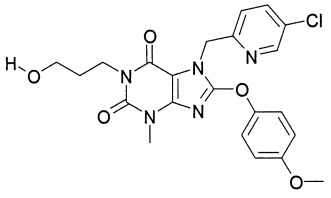
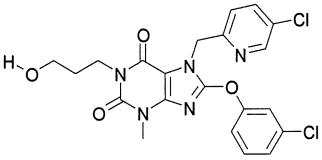
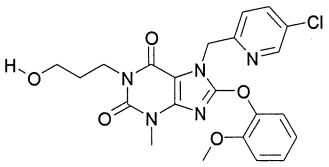

,

,

,

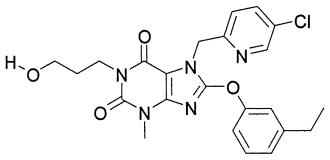
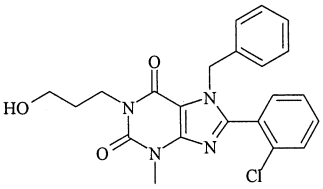
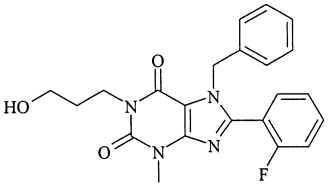

,

,

,

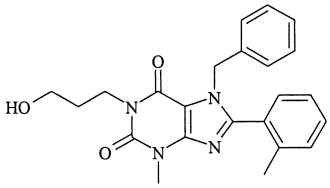
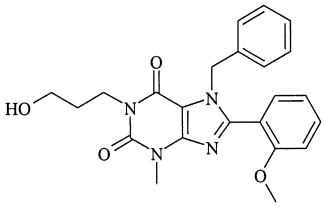
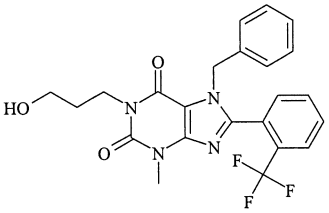

,

,

,

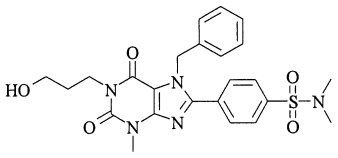
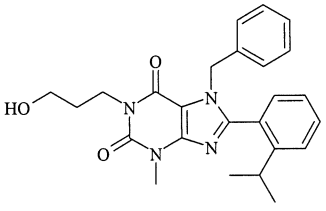
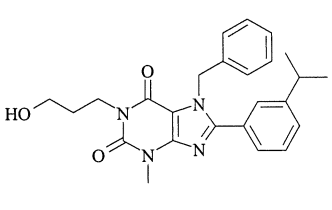

,

,

,

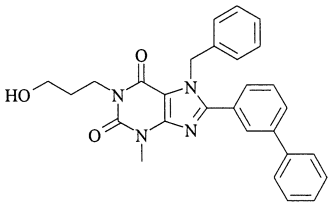
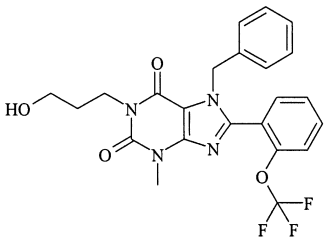
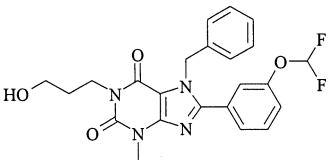

,

,

,

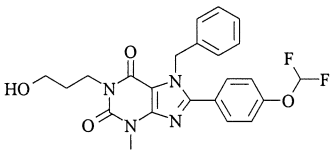
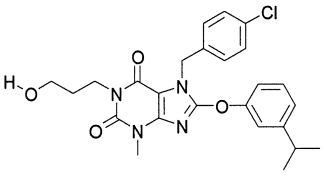
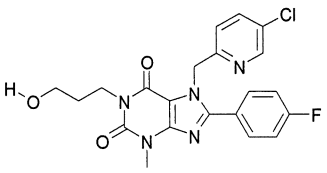

,

,

,

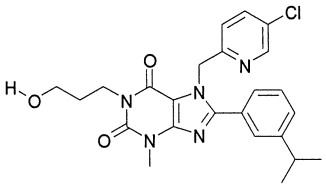
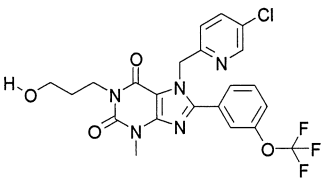
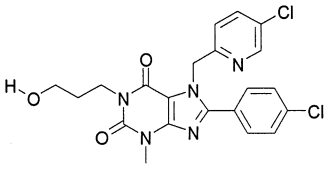

,

,

,

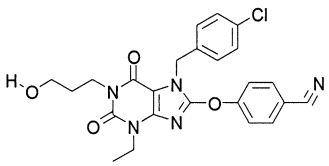
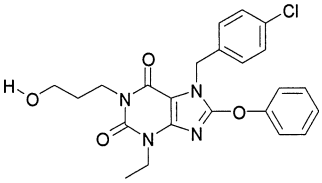
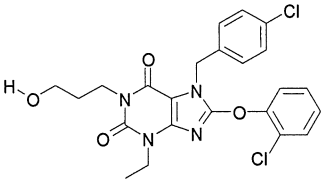

,

,

,

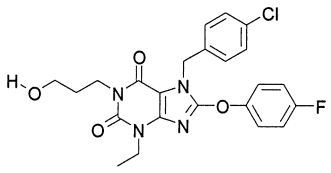
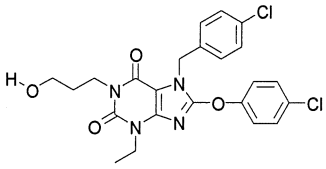
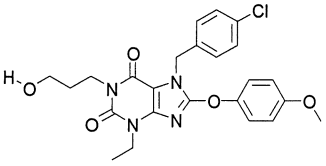

,

,

,

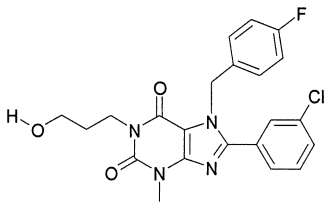
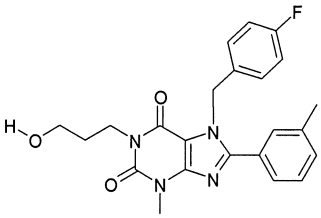
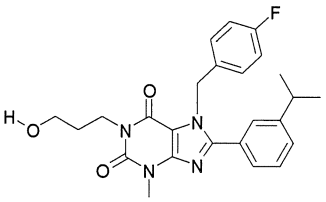

,

,

,

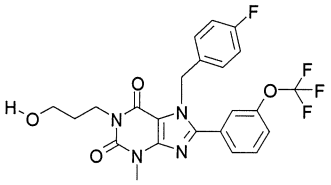
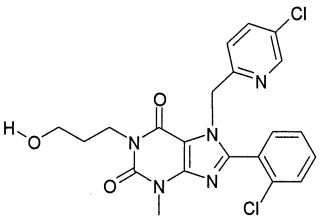
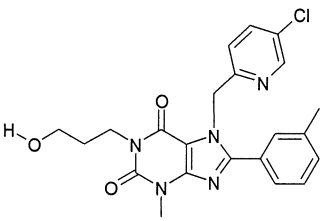

,

,

,

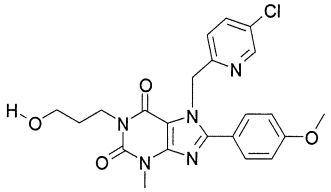
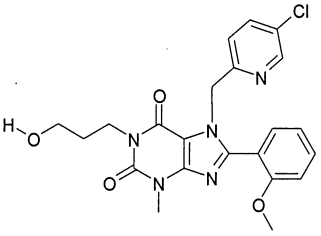
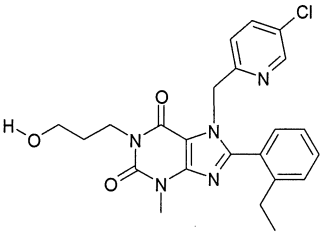

,

,

,

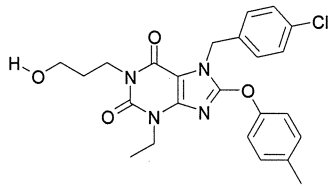
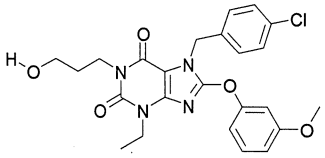
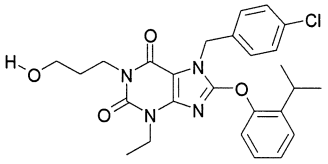

,

,

,

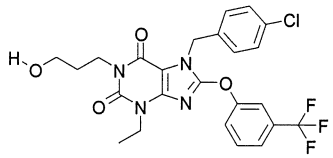
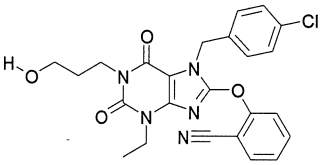
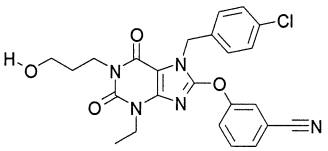

,

,

,

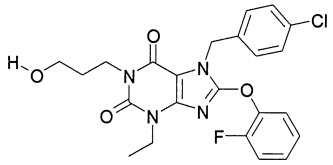
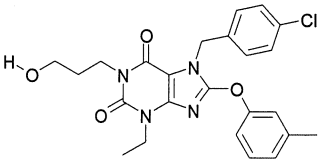
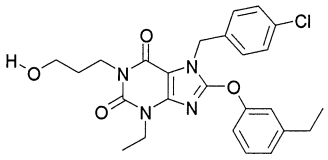

,

,

,

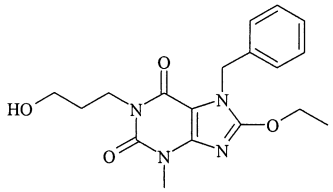
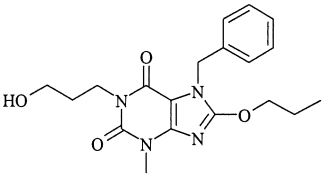
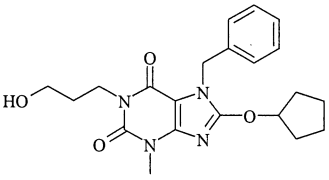

,

,

,

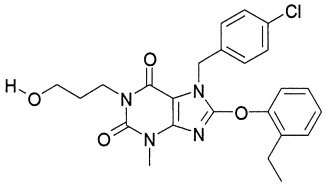
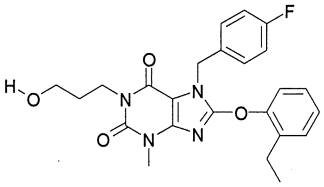
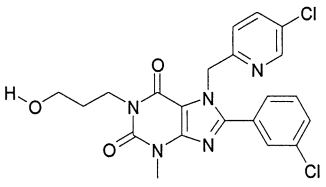

,

,

,

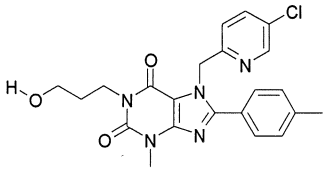
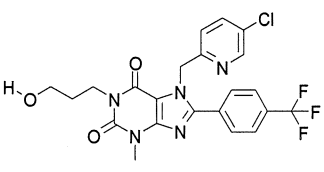
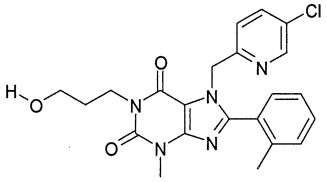

,

,

,

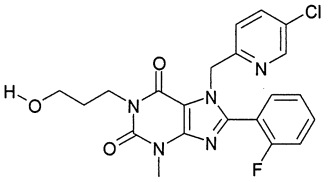
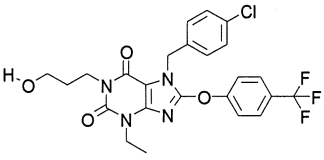
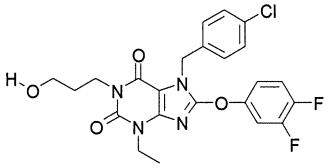

,

,

,

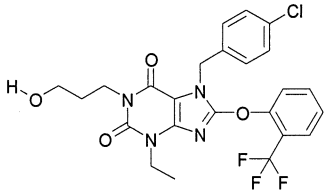
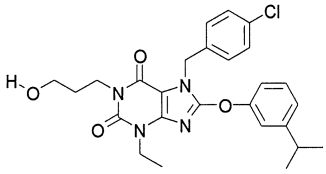
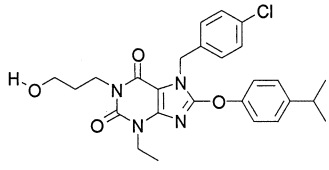

,

,

,

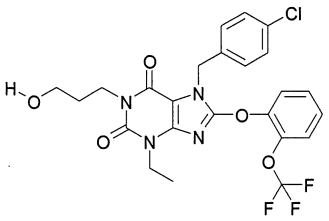
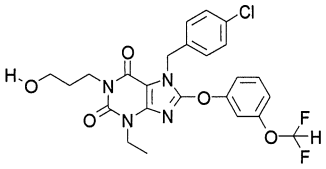
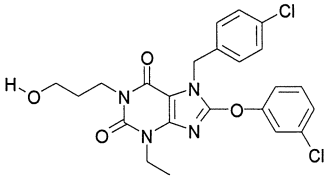

,

,

,

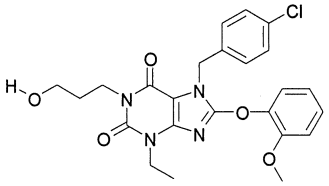
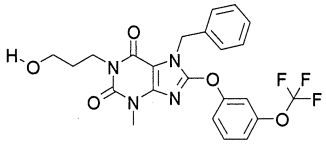
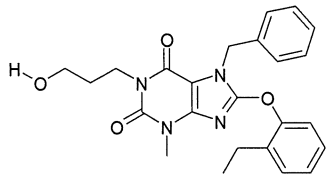

,

,

,

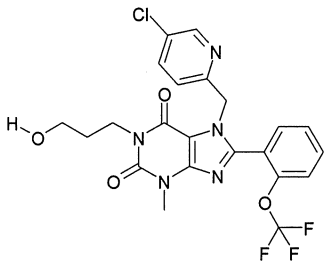
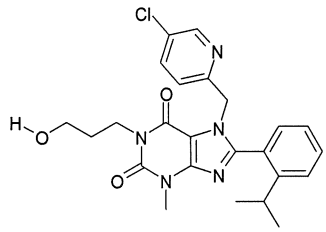
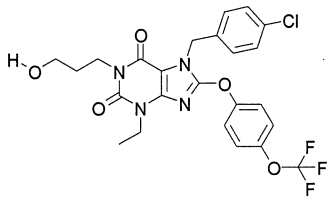

,

,

,

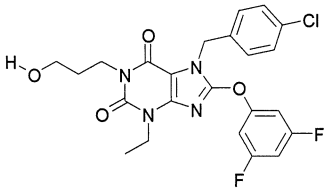
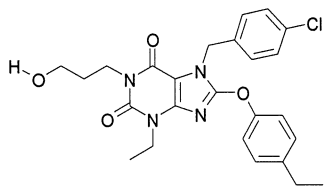
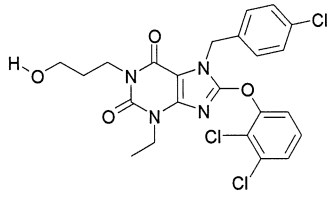

,

,

,

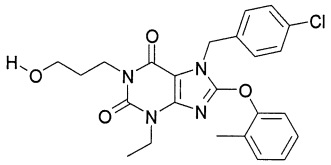
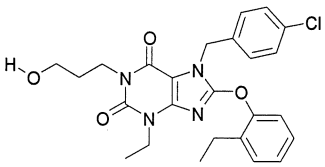
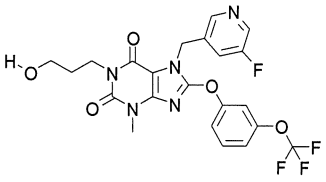

,

,

,

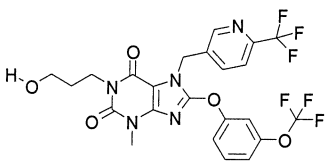
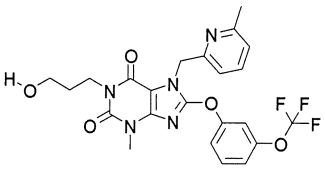
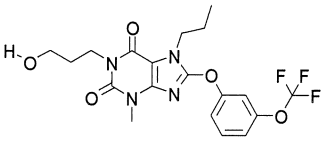

,

,

,

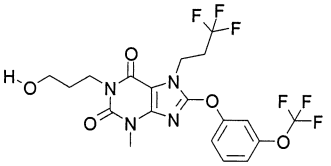
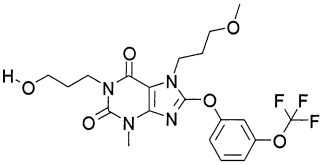
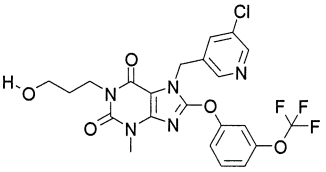

,

,

,

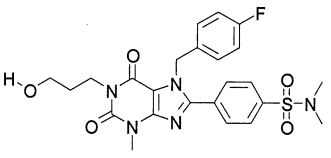
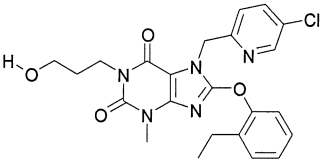
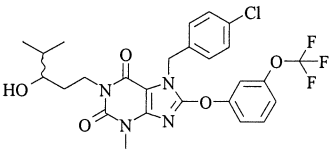

,

,

,

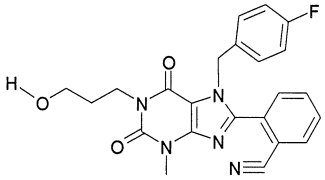
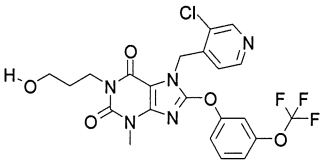
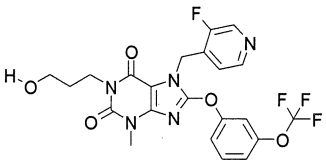

,

,

,

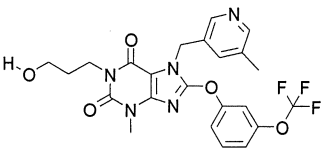
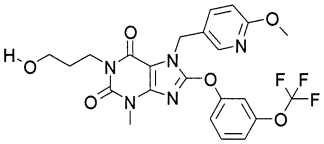
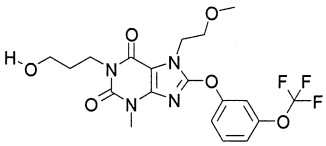

,

,

,

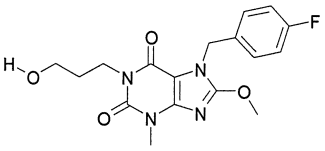
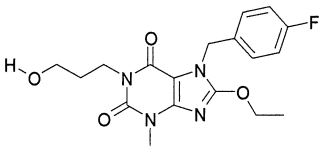
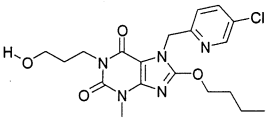

,

,

,

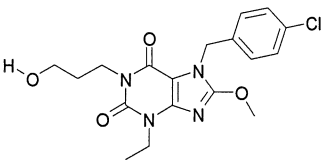
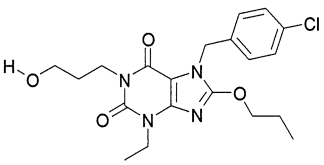
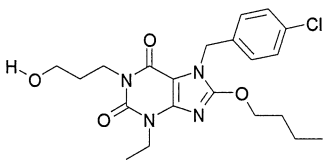

,

,

,

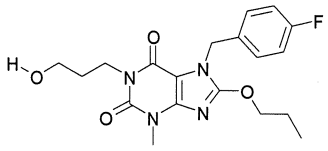
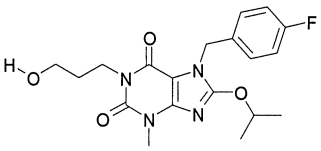
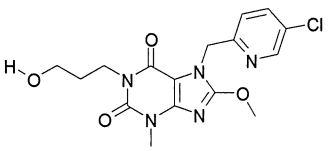

,

,

,

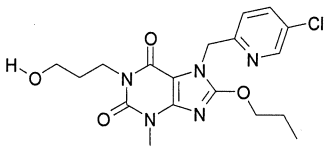
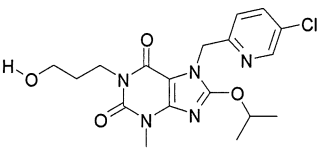
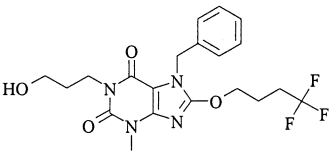

,

,

,

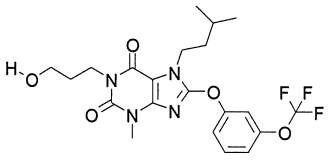
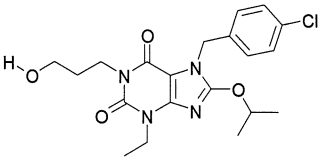
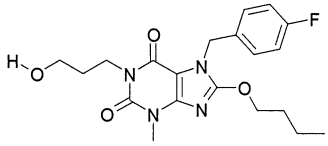

,

,

,

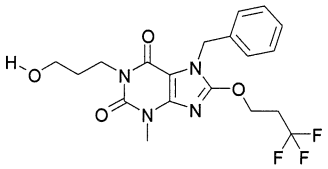
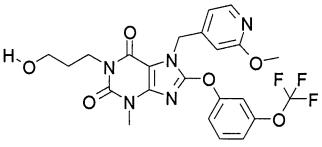
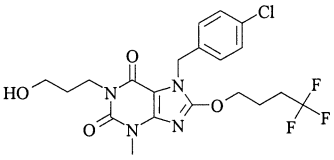

,

,

,

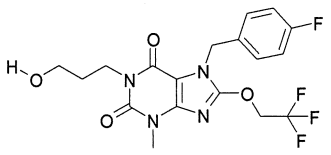

,

,

,


,

,

,

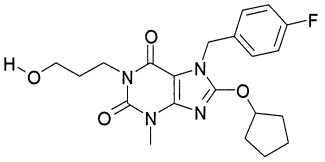

,

,

,


,

,

,

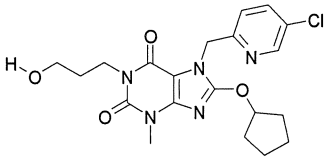

,

,

,



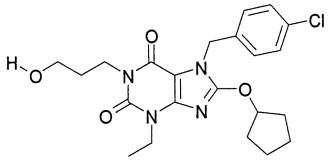
,



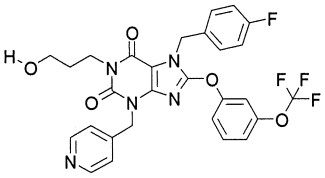
,



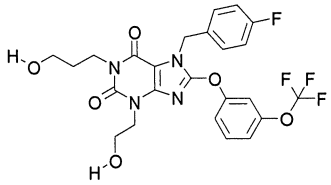
,



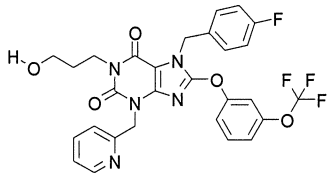
,



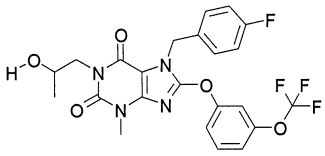
,



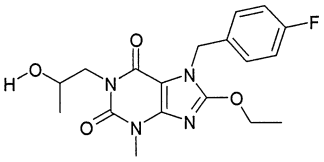
,



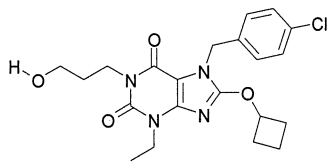
,



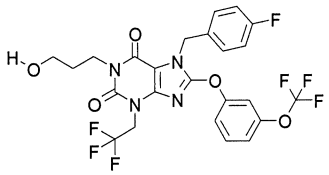
,



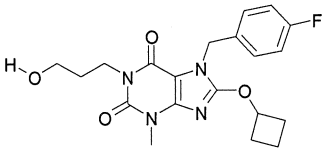
,



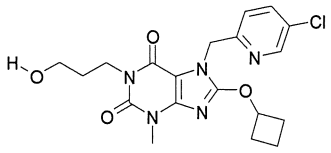
,



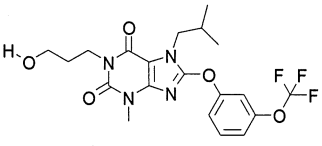
,



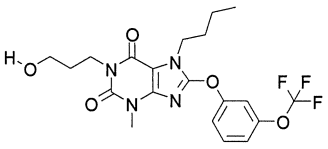
,



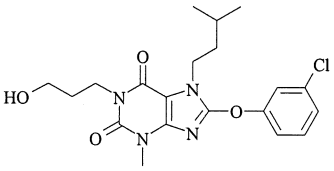
,



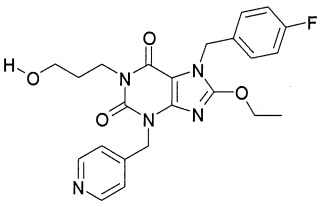
,



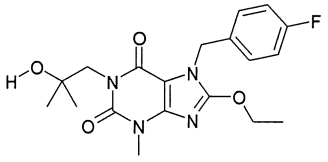
,



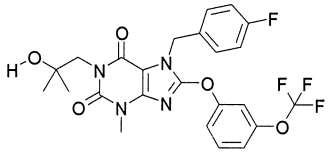
,



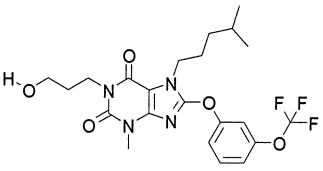
,



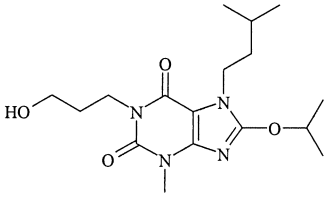
,



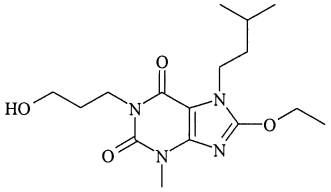
,



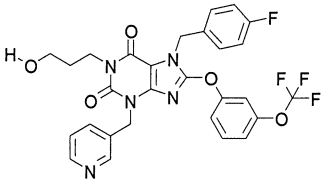
,



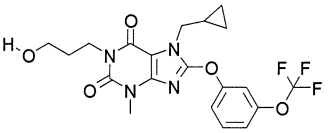
,



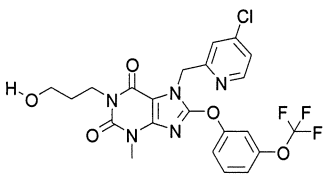
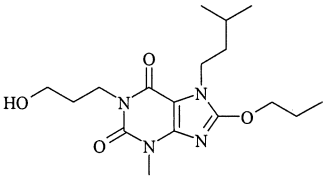
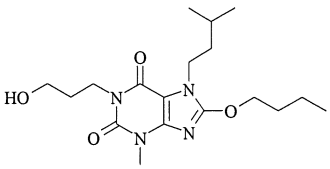
,

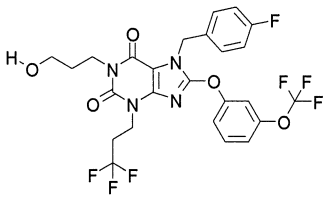
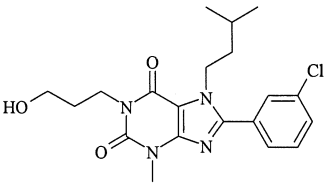
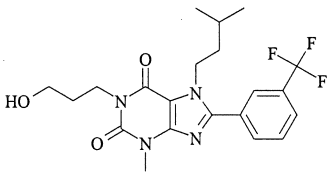


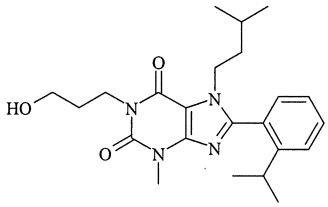
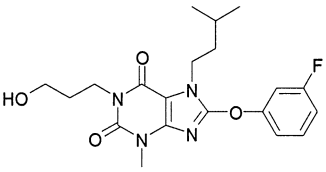
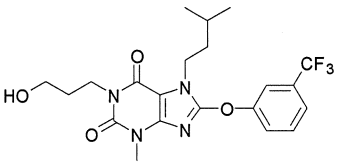
,

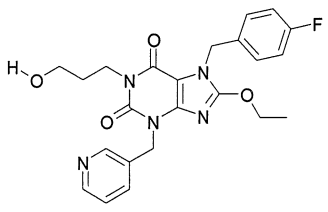
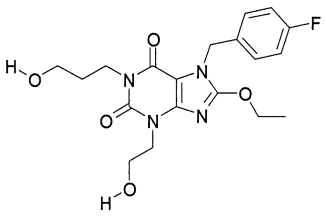
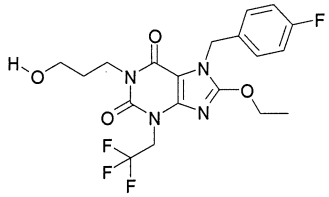


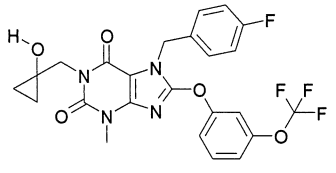
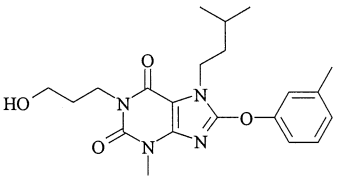
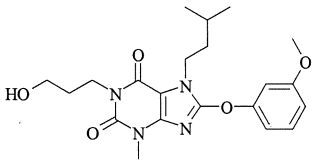
,

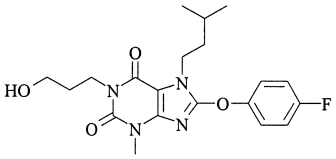
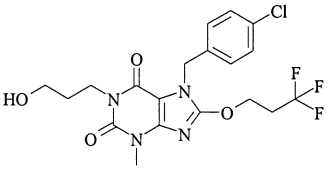
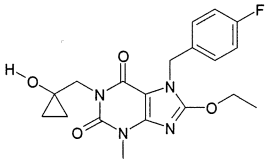

,

,

,

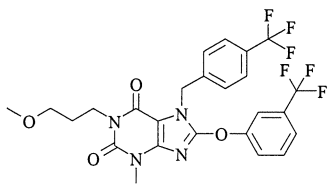
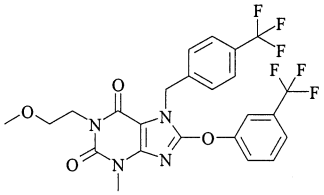
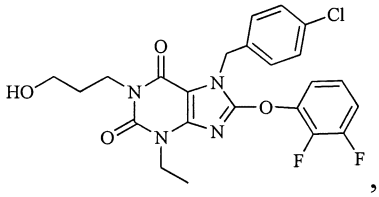

,

,

,

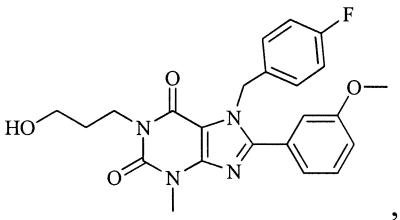
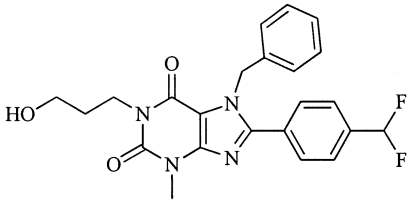
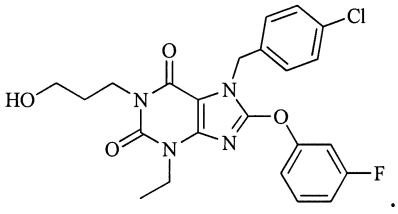

,

,

,


,

,

,

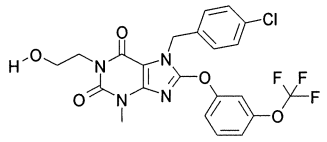

,

,

,


,

,

,

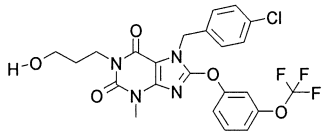

,

,

,


,

và

.

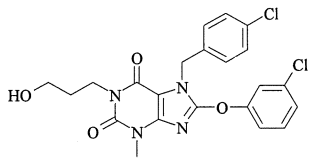
3. Hợp chất có cấu trúc:



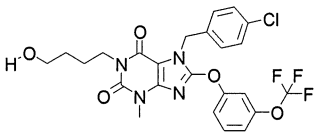
4. Hợp chất có cấu trúc:



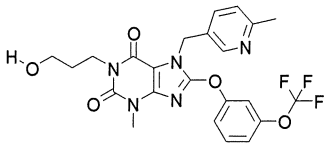
5. Hợp chất có cấu trúc:



6. Hợp chất có cấu trúc:



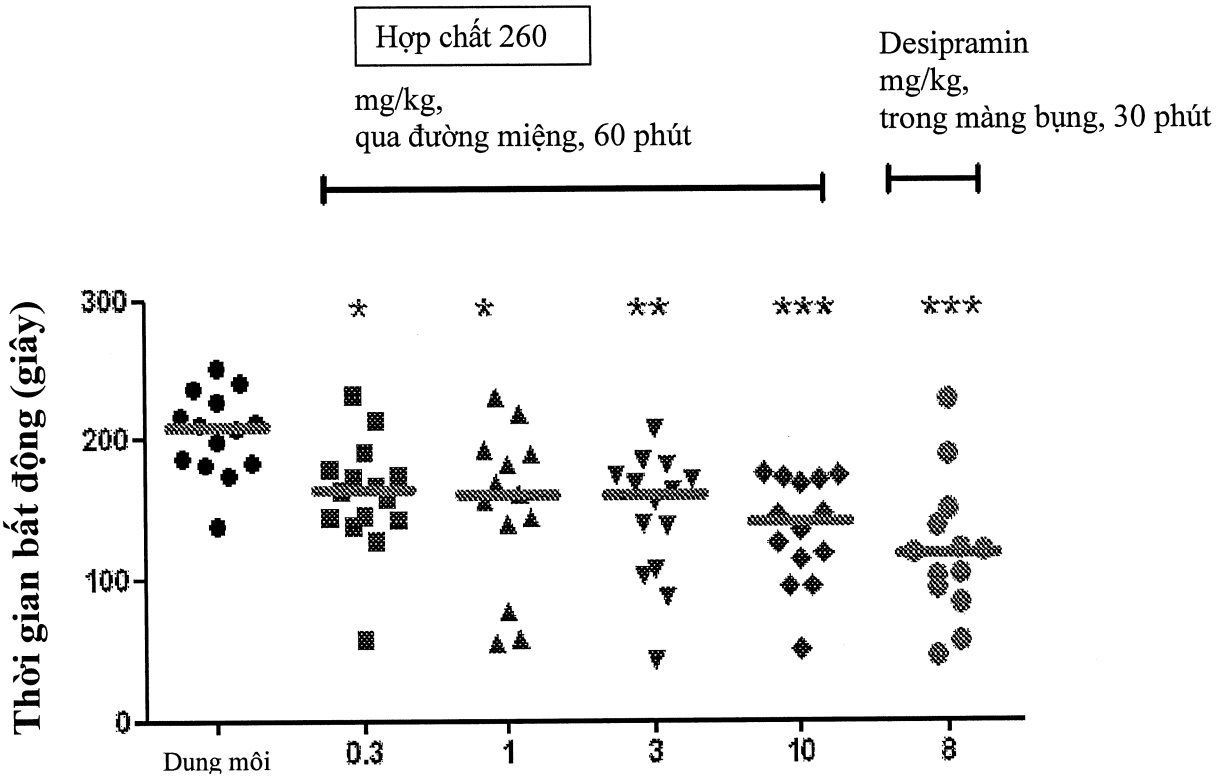
7. Hợp chất có cấu trúc:



8. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 7.

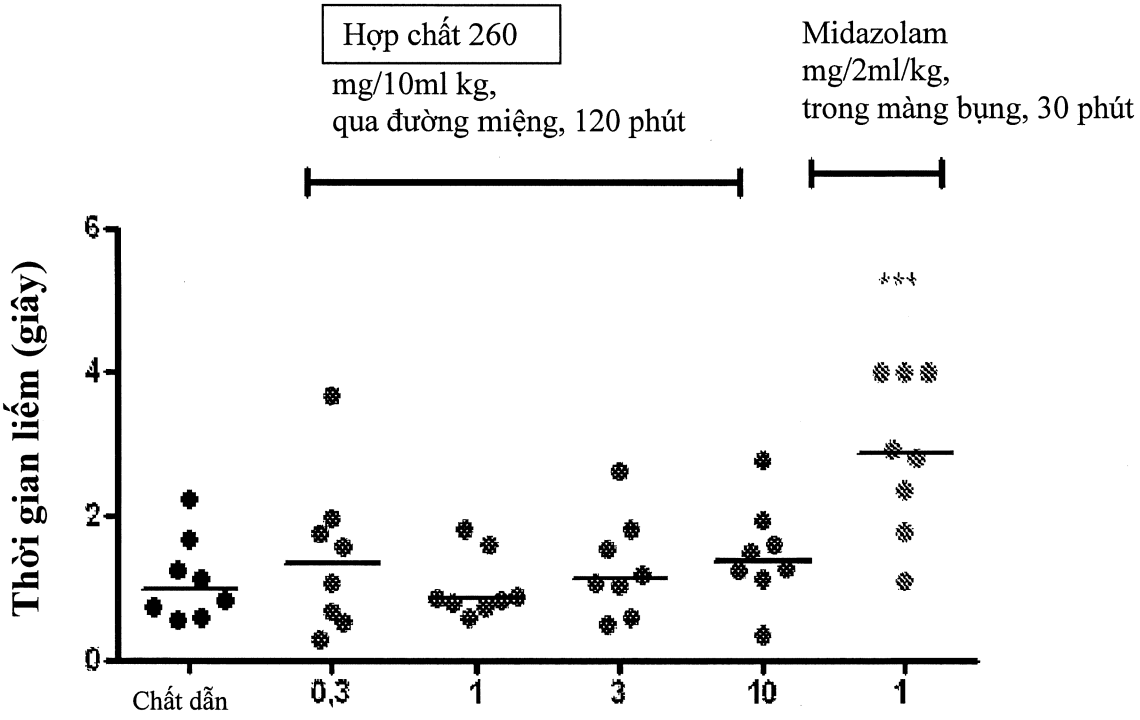
9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng theo điểm 8.

**Fig.1**



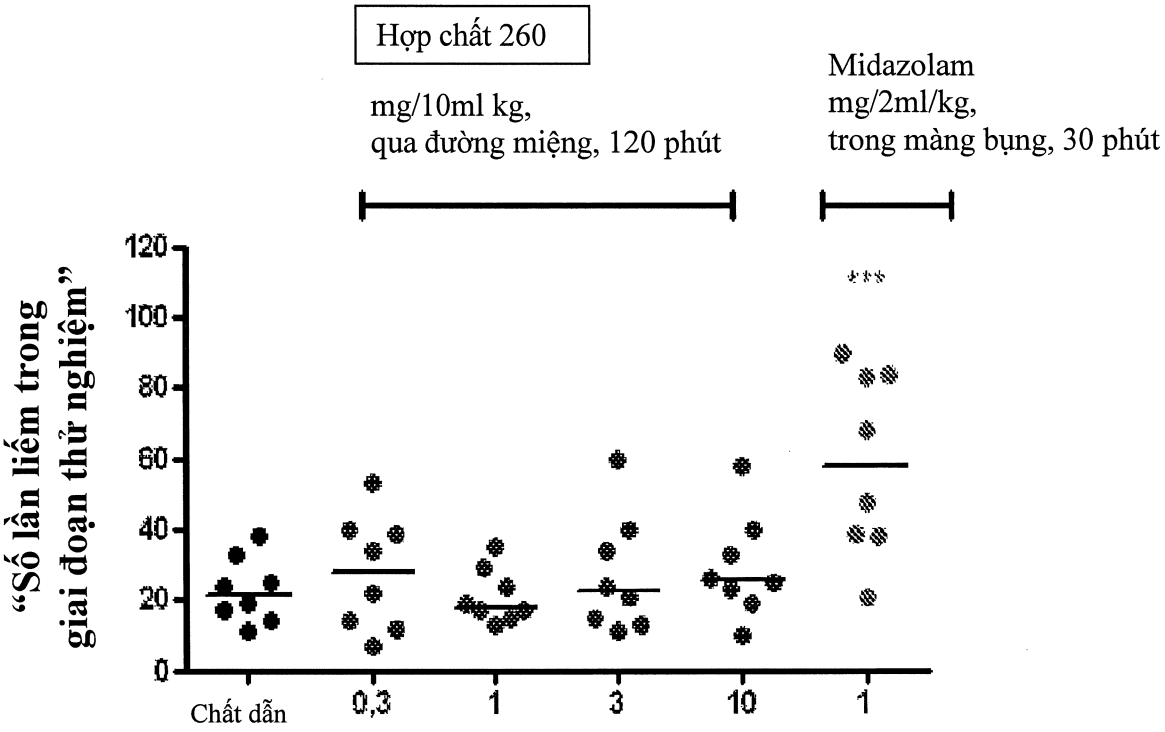

p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,01 so với dung môi

**Fig.2A**



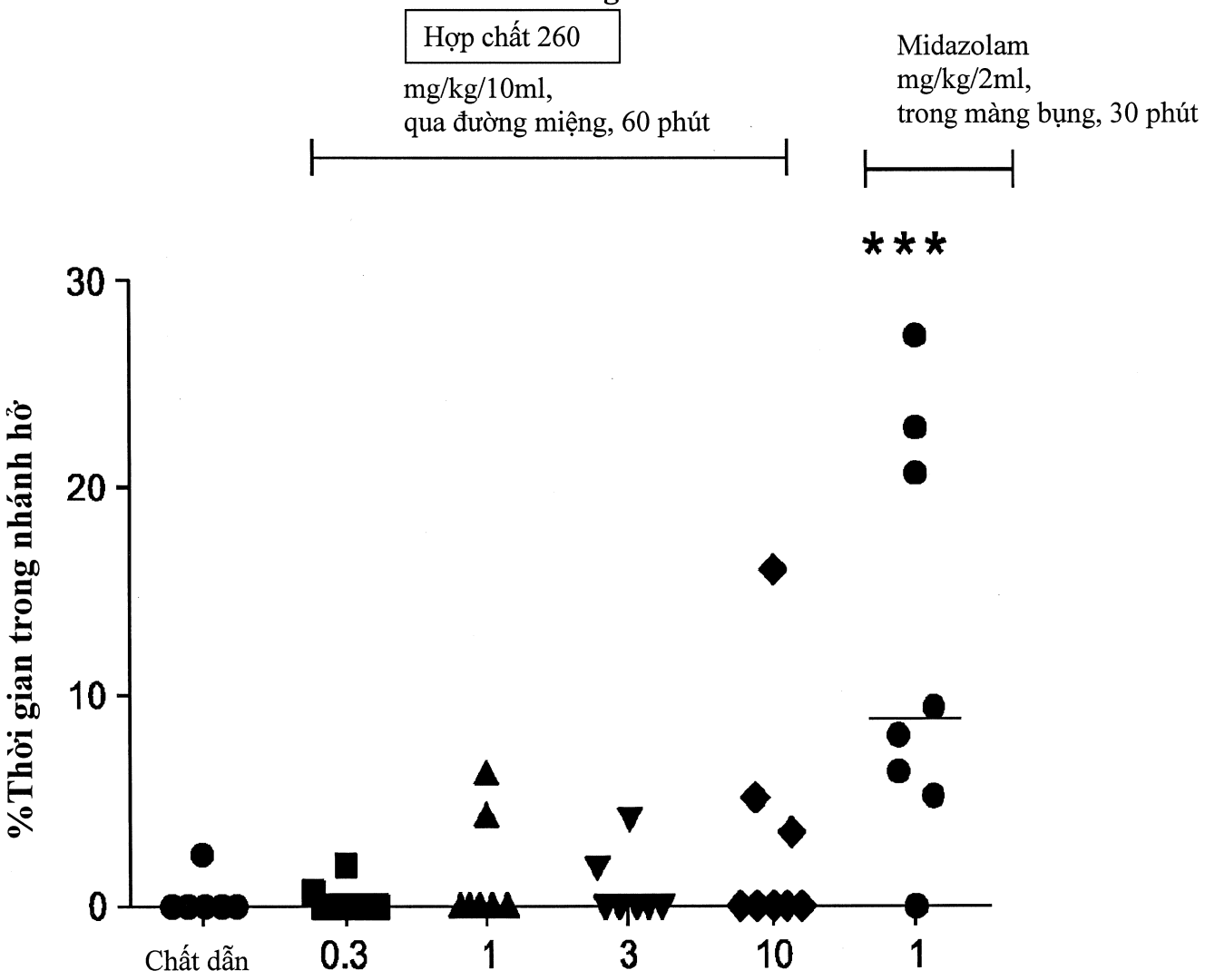

*** p<0,01 so với chất dẫn

**Fig.2B**



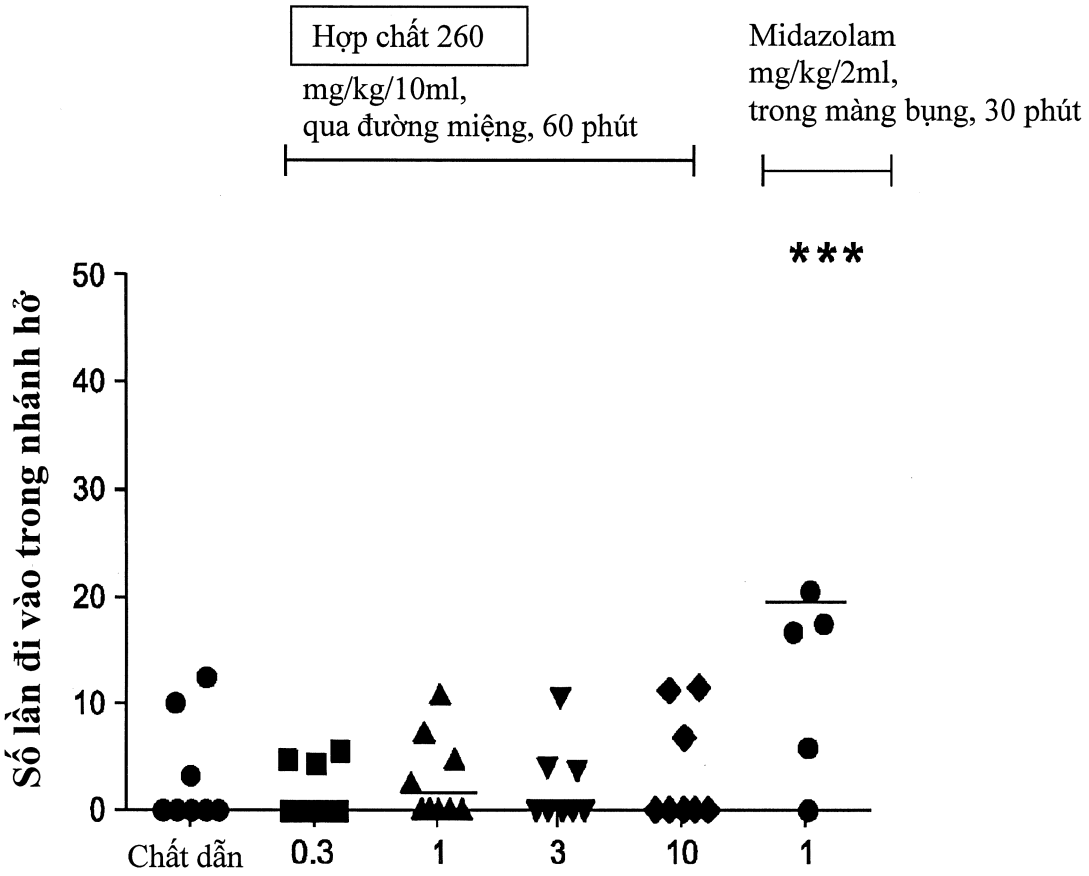

*** p<0,01 so với chất dẫn

**Fig.3A**



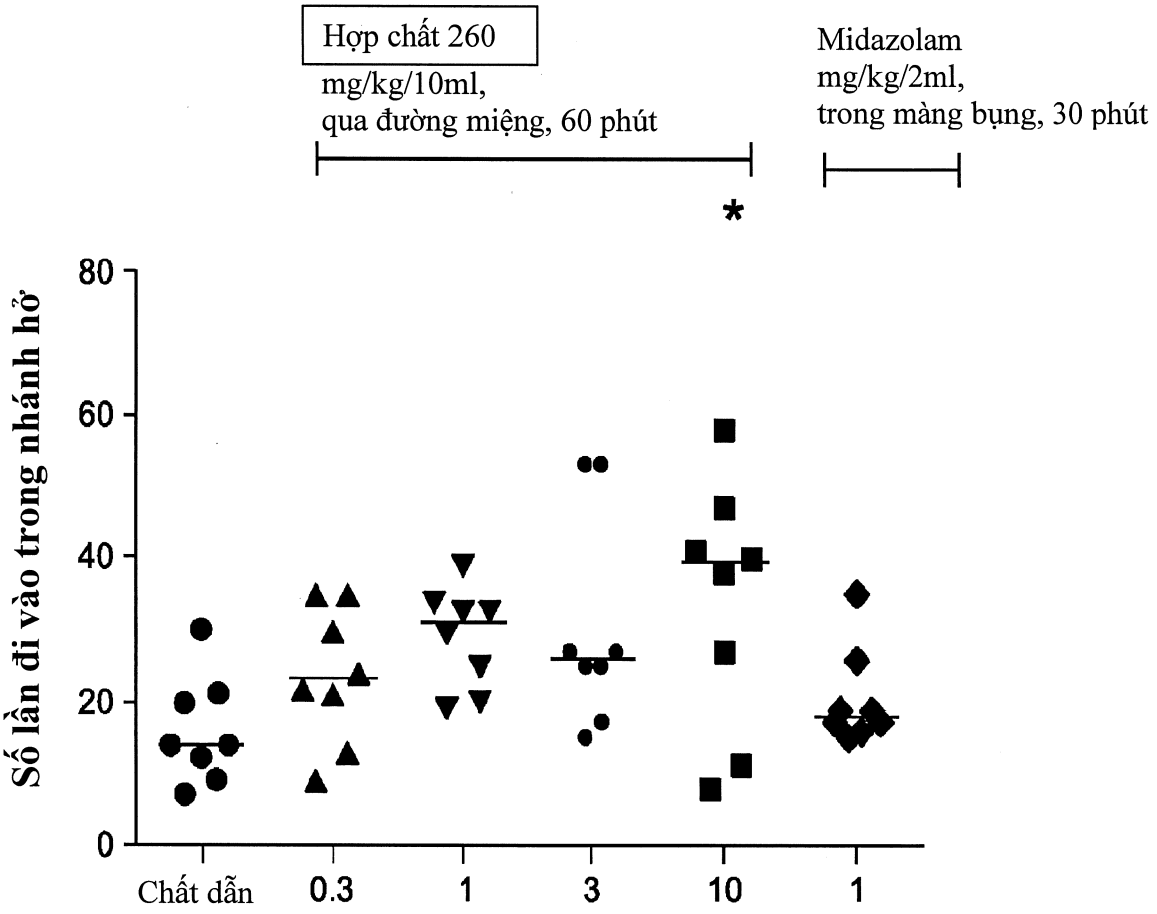

Trung bình, *** p<0,01 so với chất dẫn

**Fig.3B**



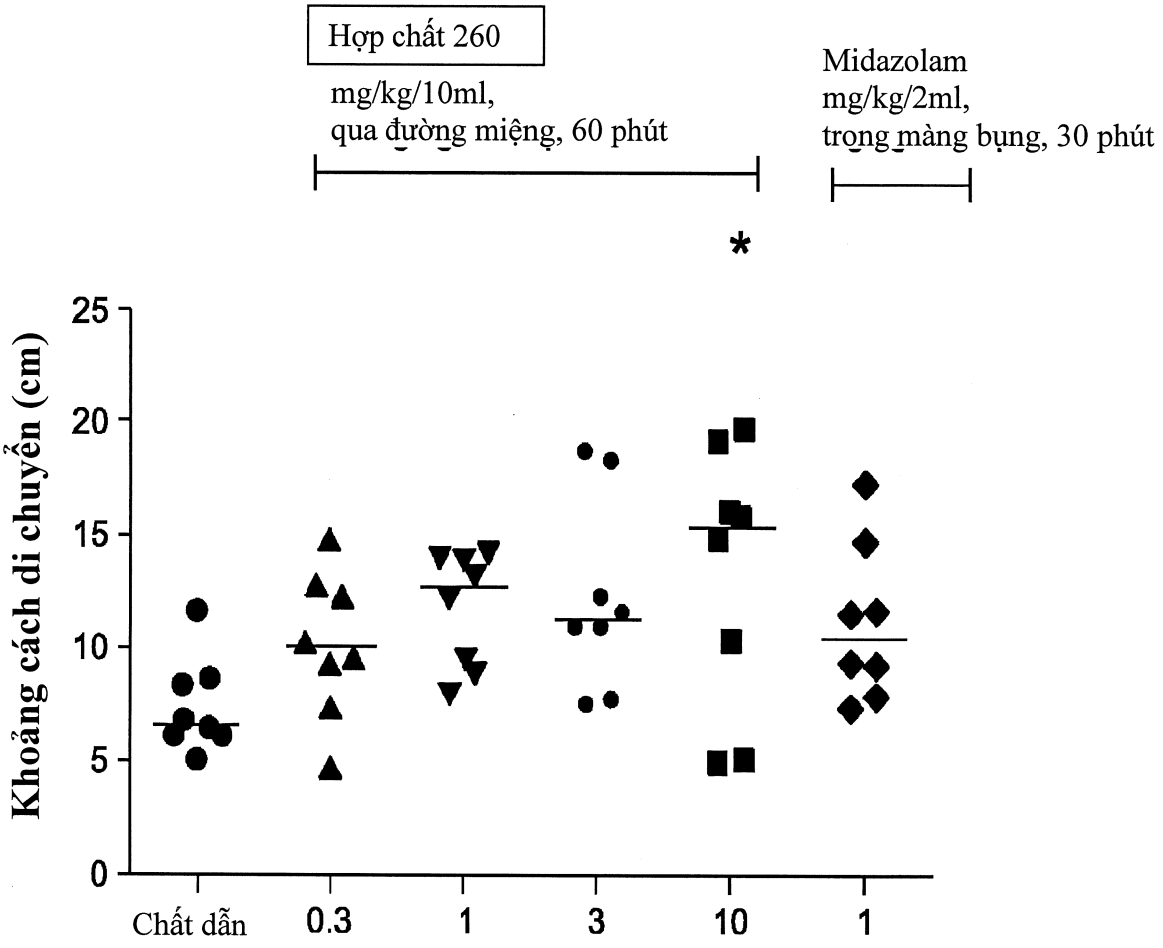

Trung bình, *** p<0,01 so với chất dẫn

**Fig.3C**




Trung bình, *** p<0,01 so với chất dẫn

**Fig.3d**




Trung bình, *** p<0,01 so với chất dẫn

**Fig.4A**

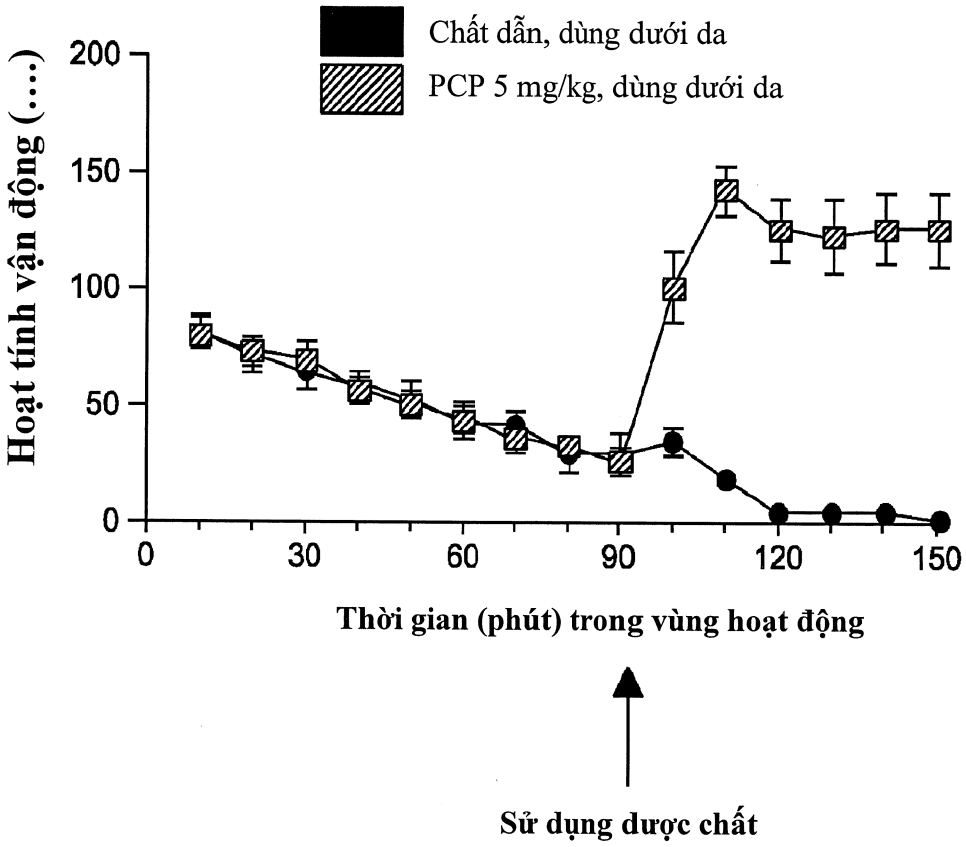
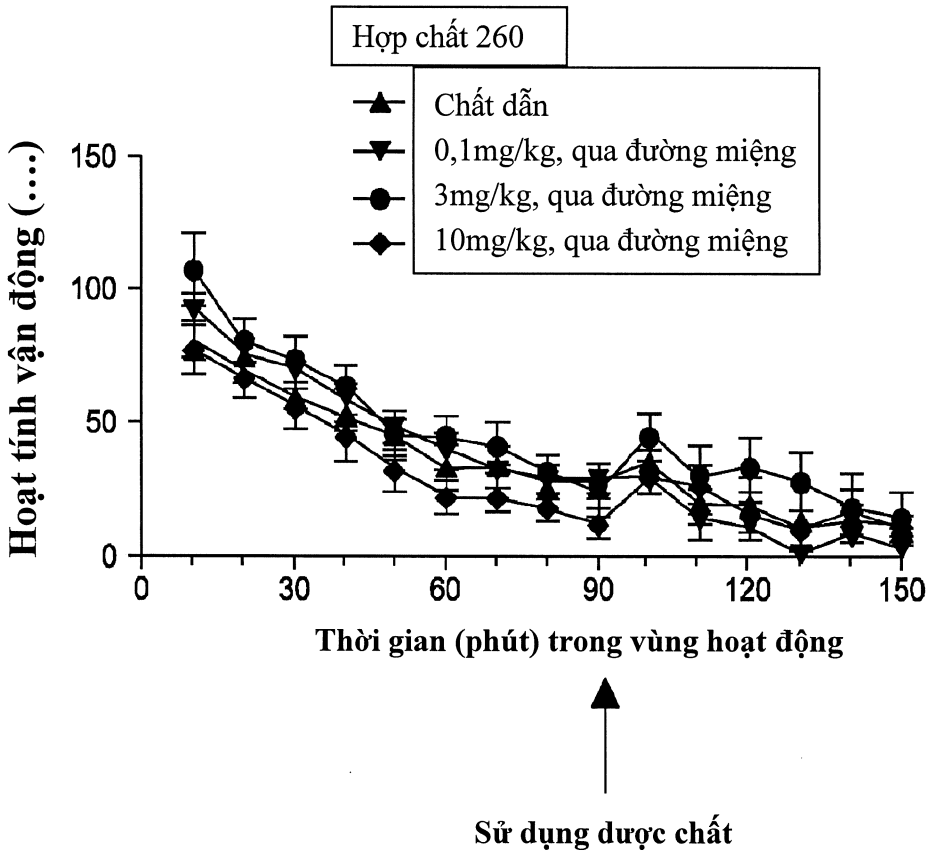

Chất dẫn, dùng dưới da
PCP 5 mg/kg, dùng dưới da
Hoạt tính vận động (....)
200
150
100
50
0
0
30
60
90
120
150
Thời gian (phút) trong vùng hoạt động
Sử dụng dược chất

**Fig.4B**


Hợp chất 260
Chất dẫn
0,1mg/kg, qua đường miệng
3mg/kg, qua đường miệng
10mg/kg, qua đường miệng
Hoạt tính vận động (....)
150
100
50
0
0
30
60
90
120
150
Thời gian (phút) trong vùng hoạt động
Sử dụng dược chất