



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/519; A61P 31/12 (13) B

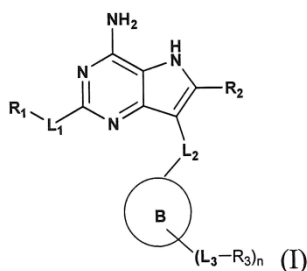


1-0031359

- (21) 1-2017-00930 (22) 14/08/2015
(86) PCT/CN2015/086909 14/08/2015 (87) WO/2016/023511 18/02/2016
(30) 201410405136.0 15/08/2014 CN; 201510392499.X 06/07/2015 CN
(45) 25/03/2022 408 (43) 26/06/2017 351A
(73) CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)
No. 369 Yuzhou South Rd., Haizhou District, Lianyungang Jiangsu 222062, China
(72) DING, Zhaozhong (CN); WU, Hao (CN); SUN, Fei (CN); WU, Lifang (CN);
YANG, Ling (CN).
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

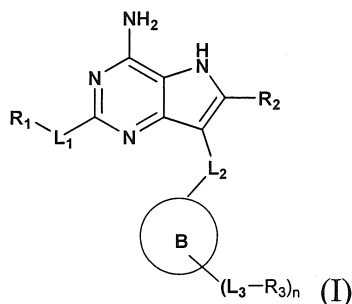
(54) HỢP CHẤT PYROLOPYRIMIDIN DÙNG LÀM CHẤT CHỦ VẬN TLR7 VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolopyrimidin làm chất chủ vận TLR7, và đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, quy trình điều chế nó, dược phẩm chứa các hợp chất này để điều trị bệnh nhiễm virus.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất vòng pyrolopyrimidin làm chất chủ vận TLR7 hoặc muối được dụng của nó và đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.



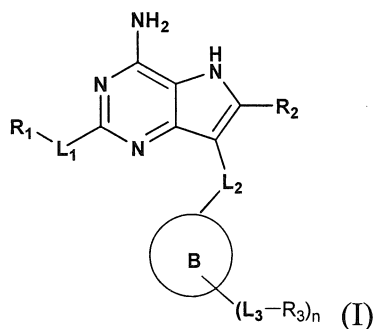
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể kiểu Toll (Toll-like receptor) được biểu hiện bởi các tế bào miễn dịch khác nhau và nhận biết các kiểu cấu trúc bảo toàn cao: Mô hình phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh (Pathogen Associated Molecular Pattern: PAMP) do các tác nhân gây bệnh vi sinh vật biểu hiện hoặc mô hình phân tử liên quan đến sự tổn hại (Damage Associated Molecular Pattern: DAMP) do các tế bào chết giải phóng ra. PAMP hoặc DAMP kích thích thụ thể kiểu Toll tạo ra dòng tín hiệu làm cảm ứng quá trình hoạt hóa các yếu tố phiên mã như AP-1, NF- κ B và các yếu tố điều hòa interferon (hàm xung-đáp ứng). Nó tạo ra các đáp ứng khác nhau của tế bào, bao gồm sản sinh interferon, xytokin tiền viêm và xytokin tác động, nhờ đó đáp ứng miễn dịch được tạo ra. Đến nay, đã phát hiện được 13 loại thụ thể kiểu Toll. Thụ thể kiểu Toll 1, 2, 4, 5 và 6 chủ yếu được biểu hiện trên bề mặt tế bào trong khi thụ thể kiểu Toll 3, 7, 8 và 9 được biểu hiện trong thể nhân. Các thụ thể kiểu Toll khác nhau nhận biết các phối tử được tạo ra từ các tác nhân gây bệnh khác nhau. Thụ thể kiểu Toll 7 (TLR7) được biểu hiện và nhận biết phối tử bởi tế bào tua dạng tương bào (plasmacytoid dendritic cell: pDC) để cảm ứng sự biểu hiện interferon α (IFN- α). Thụ thể kiểu Toll 7 (TLR7) và thụ thể kiểu Toll 8 (TLR8) là tương đồng cao và do đó phối tử của TLR7 trong hầu hết các

trường hợp cũng là phối tử của TLR8. Sự kích thích TLR8 chủ yếu làm cảm ứng sự sản sinh các xytokin như yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor α : TNF- α) và chất hóa ứng động. Interferon α là một trong số các thuốc điều trị bệnh viêm gan B hoặc C mạn tính trong khi TNF- α là xytokin tiền viêm, trong đó sự tiết ra quá mức các chất này sẽ gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng. Do đó, tính chọn lọc đối với TLR7 và TLR8 là quan trọng để phát triển chất chủ vận TLR7 để điều trị các bệnh nhiễm virus. Đã có thông báo về một vài chất chủ vận TLR7, như imiquimod, resiquimod, GS-9620. Tuy nhiên, cần có các chất chủ vận TLR7 mới có tính chọn lọc, hoạt tính và độ an toàn tốt hơn. Các tác giả sáng chế đã nhận dạng được một loạt các dẫn xuất pyrolopyrimidin mới làm chất chủ vận TLR7. Tình trạng kỹ thuật của nghiên cứu này được tìm thấy trong các bài báo sau: Hoffmann, J. A., Nature, 2003, 426, p33-38; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual. Rev. Immunology, 2003, 21, 335-376; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 2004, 4, 512-520; Coffman, R. L., Nat. Med. 2007, 13, 552-559; Paul A. Roethle, J. Med. Chem. 2013, 56(18), 7324-7333.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó,



trong đó:

L_1 và L_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NHS(=O)₂- và -S(=O)₂NH-, trong đó -CH₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)₂- và -S(=O)₂NH- ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R₄;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl, trong

đó C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, hydroxyl, thiol, amino, $COOH$, $-CONH_2$, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó hydroxyl, thiol, amino, $COOH$, $-CONH_2$, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

B được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl;

L_3 được chọn từ nhóm bao gồm C_{0-6} alkylen, imino, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ và $-S(=O)_2-$, trong đó C_{0-6} alkylen và imino ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, amino, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó amino, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ; hoặc

R_3 và L_3 cùng với nguyên tử liền kề tại vòng B tạo ra vòng có 5-8 cạnh no hoặc không no, vòng có 5-8 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $-R$, $-OR$, $=O$, $-SR$, $-NR_2$, $=NR$, $-C(halogen)_3$, $-CR(halogen)_2$, $-CR_2(halogen)$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $-NRC(=O)R$, $-NRC(=O)OR$, $-NRC(=O)NRR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)NRR$, $-OC(=O)OR$, $-C(=O)R$, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NRR$, $-S(=O)R$, $-NRS(=O)_2R$, $-NRS(=O)_2NRR$, $-NRS(=O)_2OR$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=S)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=S)OR$, $-C(=O)SR$, $-C(=S)SR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=S)NRR$, $-C(=NR)NRR$ và $-NRC(=NR)NRR$; R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm giờ, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-8 cạnh, aryl, heteroaryl, arylalkyl và heteroarylalkyl; và

khi L_1 là $-CH_2-$ hoặc $-NH-$, R_3 không phải là giờ.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L_1 và L_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O-, -CH₂-, -S-, -NH-, -C(=O)-, -S(=O)- và -S(=O)₂-, trong đó -CH₂- và -NH- ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 . Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L_1 và L_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O-, -CH₂-, -S- và -NH-, trong đó -CH₂- và -NH- ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 . Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L_1 và L_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O- và -CH₂-, trong đó -CH₂- ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-6 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-6 cạnh, aryl và heteroaryl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 . Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, hydroxyl, thiol, amino, CHO, COOH, -CONH₂, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-6 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó hydroxyl, thiol, amino, CHO, COOH, -CONH₂, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-6 cạnh, aryl và heteroaryl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 . Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, hydroxyl, amino, -CONH₂ và C₁₋₆ alkyl, trong đó hydroxyl, amino, -CONH₂ và C₁₋₆ alkyl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 . Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano và -CONH₂, trong đó -CONH₂ ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), B được chọn từ nhóm bao gồm aryl và heteroaryl. Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), B được chọn từ nhóm bao gồm aryl có 5-7 cạnh và heteroaryl có 5-7 cạnh. Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), B được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl, thiazolyl, furyl, oxazolyl,

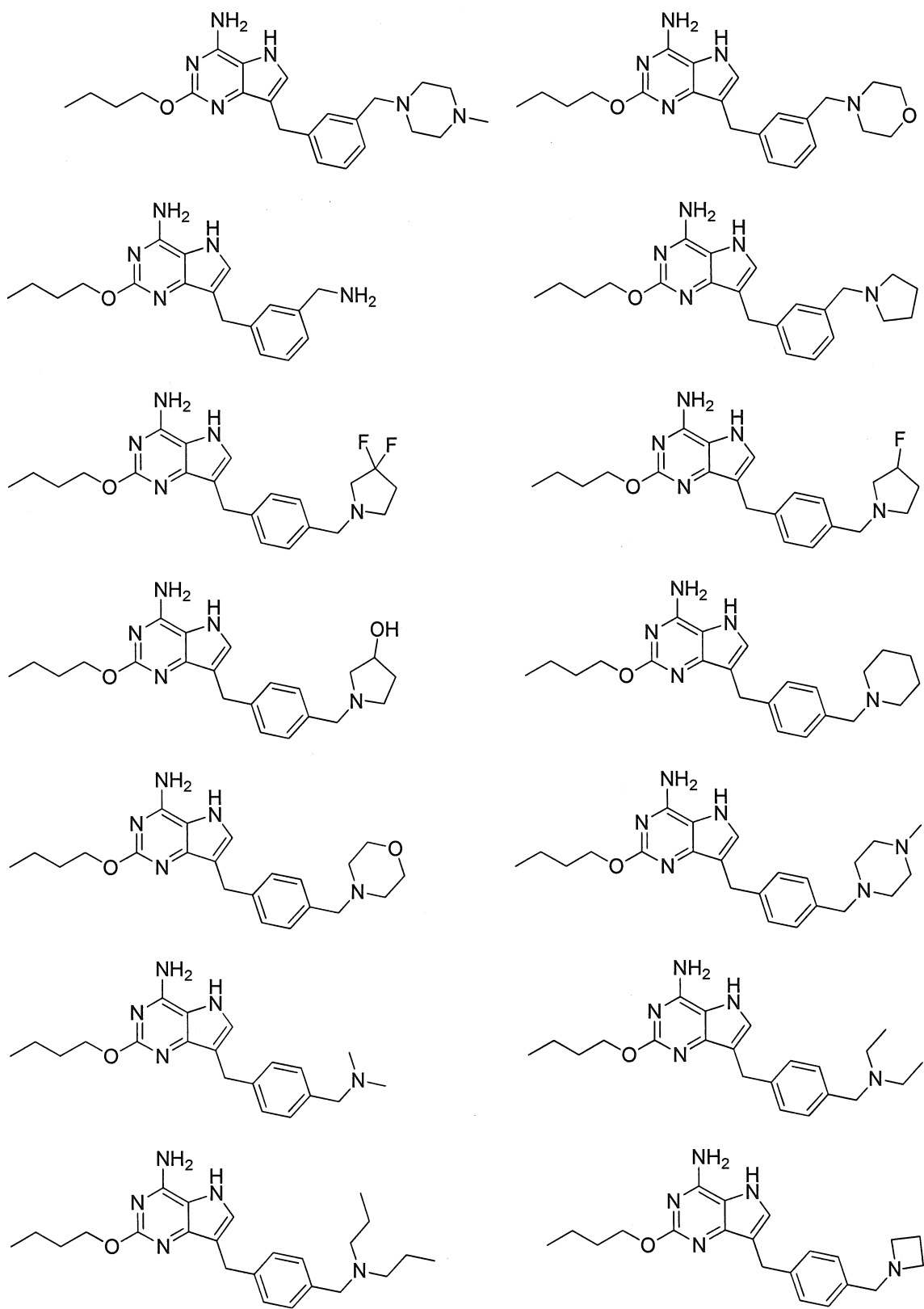
thiadiazolyl, isoxazolyl, oxdiazolyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl và triazolyl. Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), B được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và pyridyl.

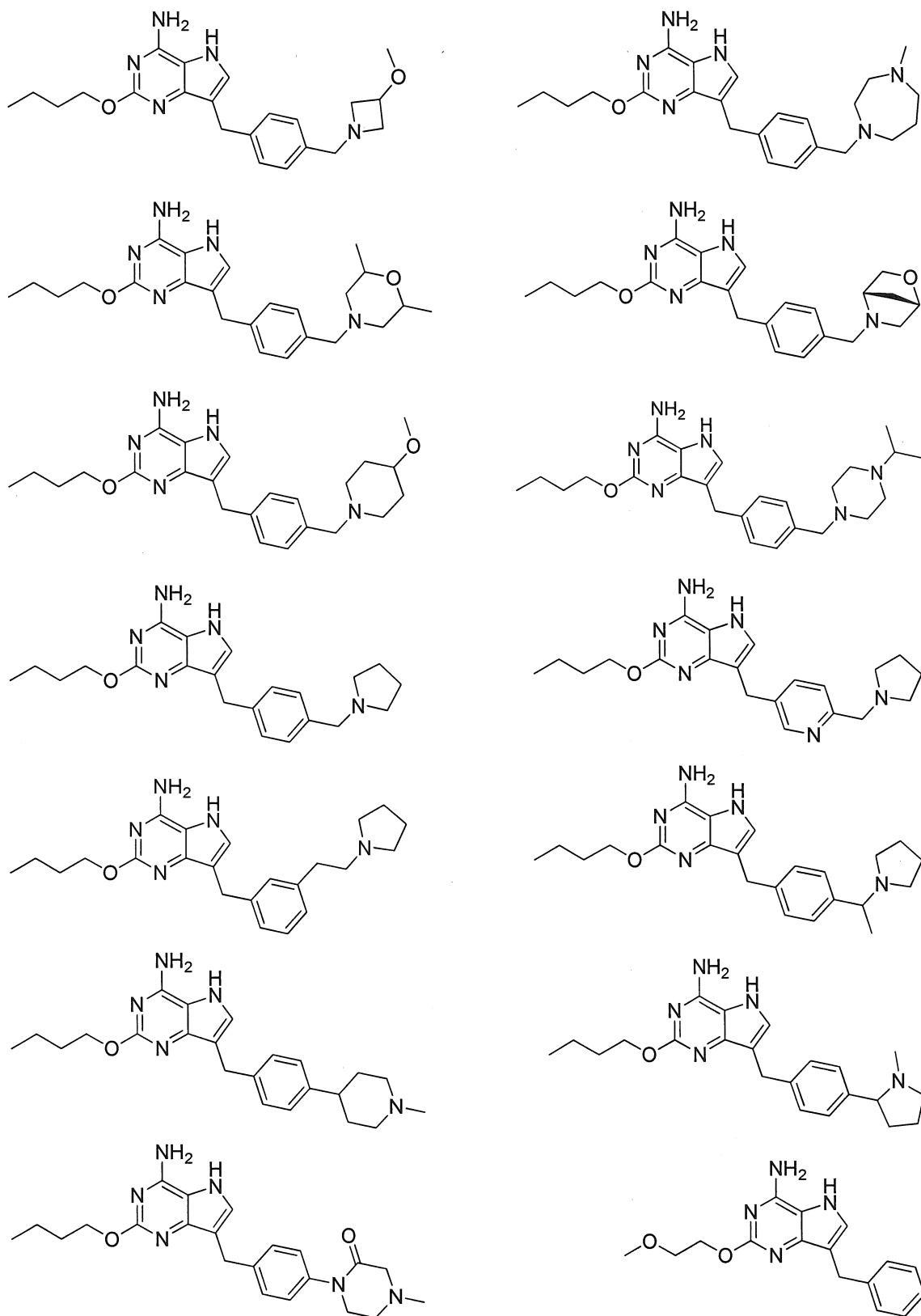
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L_3 được chọn từ nhóm bao gồm C_{0-6} alkylen, trong đó C_{0-6} alkylen ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

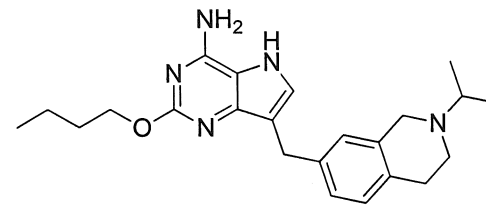
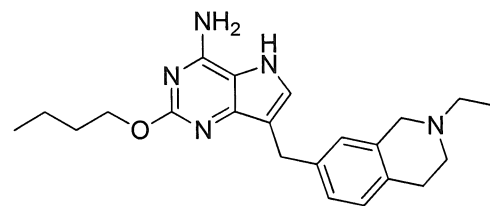
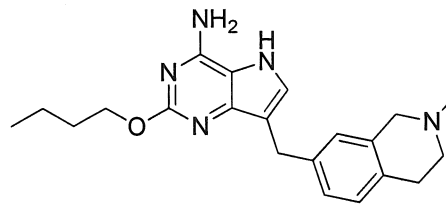
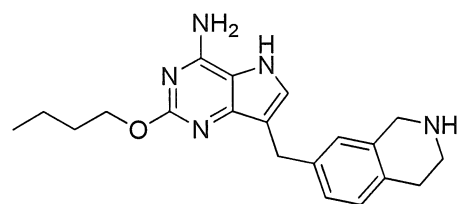
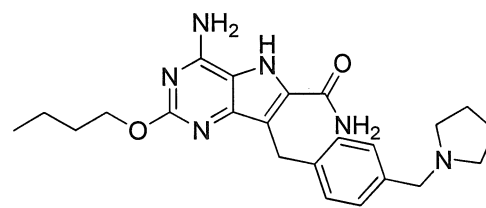
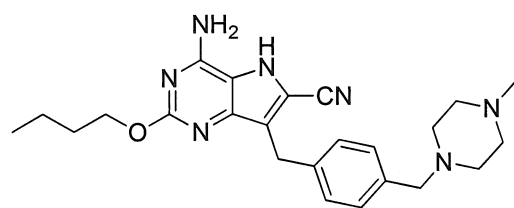
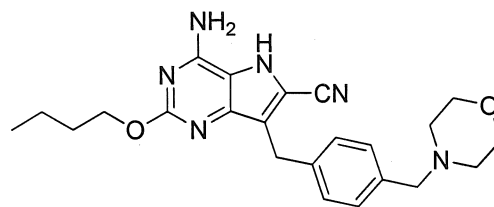
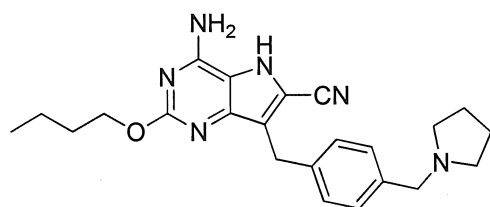
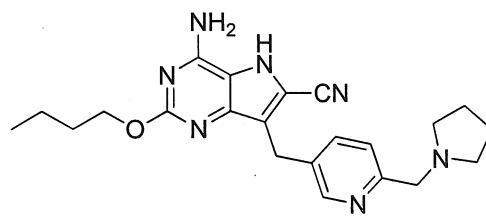
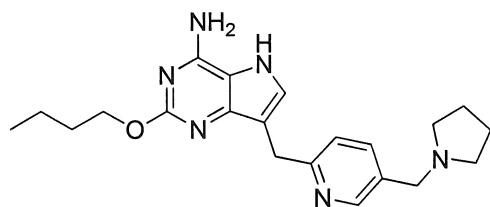
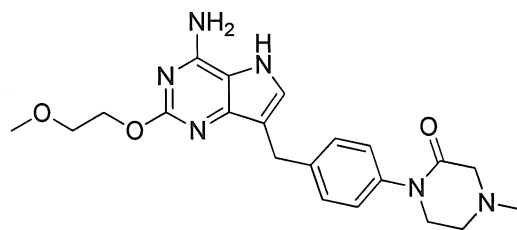
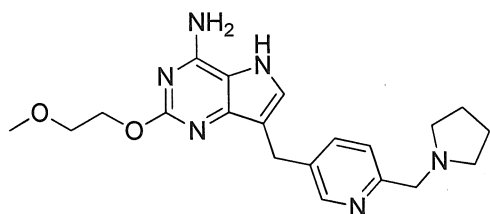
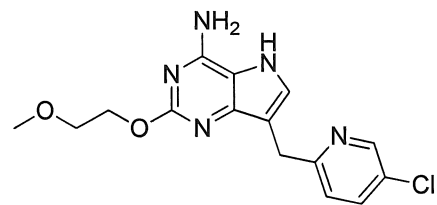
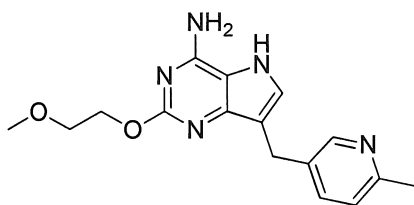
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, amino, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-8 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó amino, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-8 cạnh, aryl và heteroaryl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ; hoặc R_3 và L_3 cùng với nguyên tử liền kề tại vòng B tạo ra vòng có 5-8 cạnh no hoặc không no, vòng có 5-8 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 . Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, amino, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-8 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó amino, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl có 3-8 cạnh, aryl và heteroaryl ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ; hoặc R_3 và L_3 cùng với nguyên tử liền kề tại vòng B tạo ra vòng có 5-8 cạnh no hoặc không no, vòng có 5-8 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

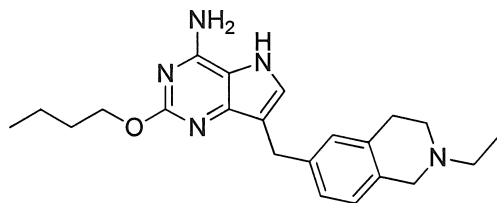
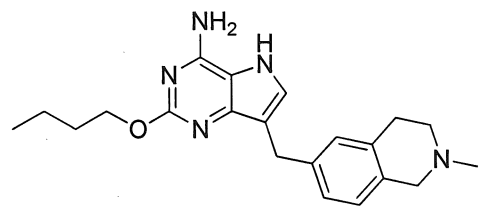
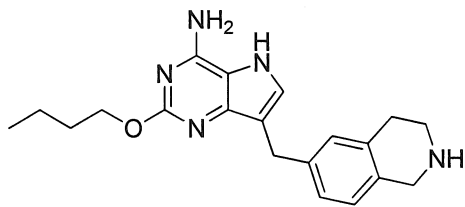
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_4 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -R, -OR, =O, -SR, -NR₂, =NR, -C(halogen)₃, -CR(halogen)₂, -CR₂(halogen), -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, -NRC(=O)R, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -OC(=O)NRR, -C(=O)R, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NRR, -S(=O)R, -NRS(=O)₂R, -C(=O)R, -C(=O)OR và -C(=O)NRR. Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_4 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -R, -OR, =O, -NR₂, =NR, -C(halogen)₃, -CR(halogen)₂ và -CR₂(halogen). Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), R_4 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -R, -OR và =O.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:









hoặc muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus, bao gồm dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để sản xuất được phẩm điều trị bệnh nhiễm virus.

Theo một số phương án, bệnh nhiễm virus là bệnh nhiễm virus sốt xuất huyết, virus sốt vàng, virus tây sông Nin, virus viêm não Nhật Bản, virus viêm não do ve, virus Kunjin, virus viêm não Murray Valley, virus viêm não St Louis, virus sốt xuất huyết Omsk, virus tiêu chảy ở bò, virus Zika, virus viêm gan. Theo một phương án, bệnh nhiễm virus là bệnh virus viêm gan. Theo phương án khác, bệnh nhiễm virus là bệnh virus viêm gan B hoặc C.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng với lượng hữu hiệu điều trị và một hoặc nhiều chất mang được dụng hoặc tá được. Được phẩm có thể còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó với chất mang được dụng. Ví dụ, nó có thể được bào chế thành chế phẩm rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như viên nén, viên tròn, viên nang, dạng bột, hạt cơm, thuốc mỡ, nhũ tương, huyền phù, dung dịch, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc cấy, gel, vi cầu, sol khí hoặc dạng tương tự.

Đường dùng thông thường đối với hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó hoặc được phẩm của nó bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, dùng qua đường miệng, trực tràng, qua niêm mạc, toàn thân hoặc khu trú, qua da, cấy, ngoài đường tiêu hóa, dưới lưỡi, trong âm đạo, trong mũi, nội nhãn, nội tâm mạc, trong bắp, dưới da, trong tĩnh mạch.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng các quy trình đã được biết rõ trong lĩnh vực này, như trộn thông thường, hòa tan, tạo hạt cốm, bao đường, tán, nhũ hóa, làm đông khô hoặc quy trình tương tự.

Để dùng qua đường miệng, hoạt chất có thể được trộn với các chất mang dược dụng đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Các chất mang này có thể được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế thành viên nén, viên tròn, viên ngậm, viên bao đường, viên nang, dạng lỏng, gel, huyền phù đặc, huyền phù hoặc dạng tương tự hữu ích để dùng qua đường miệng cho bệnh nhân.

Dược phẩm rắn dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng các quy trình trộn, nhồi hoặc nén thông thường, ví dụ, bằng các quy trình sau: trộn hoạt chất với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, thêm các tá dược chính xác khác nếu cần, và tiếp theo xử lý hỗn hợp thành hạt cốm để thu được lõi viên nén hoặc viên bao đường. Các tá dược chính xác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất liên kết, chất pha loãng, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm chảy, chất ngọt, chất làm dịu hoặc chất tương tự. Các ví dụ khác bao gồm xenluloza vi tinh thể, dung dịch glucoza, gel acacia, dung dịch gelatin, sucroza và bột nhão tinh bột; bột talc, tinh bột, magie stearat, canxi stearat hoặc axit stearic; lactoza, sucroza, tinh bột, manitol, sorbitol hoặc dicanxi phosphat; silic dioxit; croscarmelloza natri, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, natri tinh bột glycolat, axit alginic, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, methylxenluloza, thạch, carboxymetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang hoặc chất tương tự. Lõi viên bao đường có thể tùy ý được bao bằng các quy trình đã biết rõ, đặc biệt là bằng lớp bao ăn được.

Dược phẩm có thể hữu ích để dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dưới dạng đơn vị liều thích hợp như dung dịch vô trùng, huyền phù hoặc sản phẩm đông khô. Tá dược chính xác có thể được sử dụng, như chất độn, chất đệm hoặc chất hoạt động bề mặt.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng bằng đường và quy trình thích hợp bất kỳ, ví dụ, qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dùng qua đường trong tĩnh

mạch). Lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) có thể nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 20mg/kg thể trọng/ngày, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10mg/kg thể trọng/ngày.

Tần suất dùng hợp chất có công thức (I) phụ thuộc vào các yêu cầu của bệnh nhân cụ thể, ví dụ, một hoặc hai hoặc nhiều lần/ngày. Việc dùng có thể là cách quãng, ví dụ, trong khoảng thời gian vài ngày, bệnh nhân tiếp nhận liều hằng ngày của hợp chất có công thức (I), và tiếp theo trong khoảng thời gian vài ngày hoặc lâu hơn, bệnh nhân không tiếp nhận liều hằng ngày của hợp chất có công thức (I).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện được động học *in vivo* trong mô hình chuột HDI bị nhiễm virus viêm gan b (huyết tương).

Fig.2: thể hiện được động học *in vivo* trong mô hình chuột HDI bị nhiễm virus viêm gan b (gan).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa sau. Thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể sẽ không được coi là không rõ ràng hoặc xác định khi nó không được định nghĩa cụ thể. Nó cần được hiểu theo nghĩa chung. Tên thương mại được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ sản phẩm tương ứng hoặc thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là sự kiện được mô tả tiếp theo đó có thể xảy ra hoặc không xảy ra. Thuật ngữ này bao hàm các trường hợp trong đó sự kiện có thể xảy ra hoặc không xảy ra. Ví dụ, cách diễn tả rằng etyl là “tùy ý” được thế bằng halogen có nghĩa là etyl không được thế (CH_2CH_3), được thế một lần (ví dụ, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), được thế nhiều lần (ví dụ, CHFCH_2F , CH_2CHF_2 hoặc nhóm tương tự) hoặc được thế hoàn toàn (CF_2CF_3). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rằng liên quan đến nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều nhóm thế, sự thế hoặc kiểu thế không thể tồn tại và/hoặc không thể được tổng hợp sẽ không được đưa vào.

Cách diễn tả C_{m-n} được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nó có m-n nguyên tử cacbon. Ví dụ, “ C_{3-10} xycloalkyl” có nghĩa là xycloalkyl nói trên có 3-10 nguyên tử cacbon. “ C_{0-6} alkylen” means said alkylen has 0-6 nguyên tử cacbon, trong

đó the alkylen là a bond khi it has 0 nguyên tử cacbon.

Giới hạn số trong bản mô tả này được dùng để chỉ mỗi số nguyên trong bản mô tả này. Ví dụ, “C₁₋₁₀” có nghĩa là nhóm nói trên có thể có 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon, 6 nguyên tử cacbon, 7 nguyên tử cacbon, 8 nguyên tử cacbon, 9 nguyên tử cacbon hoặc 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử nhất định được thay bằng nhóm thế, với điều kiện hóa trị của nguyên tử cụ thể là bình thường và hợp chất sau khi thế là ổn định. Khi nhóm thế là nhóm keton (tức là =O), hai nguyên tử hydro được thay thế, và việc thế keton sẽ không xảy ra tại nhóm thơm.

Khi biến bất kỳ (ví dụ, R) xảy ra tại thành phần hoặc cấu trúc sau một thời gian, nó được xác định một cách độc lập trong mỗi trường hợp. Do đó, ví dụ, nếu một nhóm được thế bằng 0-2 R thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng nhiều nhất hai R và R có tùy chọn độc lập trong mỗi trường hợp. Ngoài ra, tổ hợp của các nhóm thế và/hoặc biến thế của chúng được phép chỉ khi tổ hợp này sẽ tạo ra hợp chất ổn định.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “hetero” có nghĩa là nguyên tử khác loại hoặc gốc nguyên tử khác loại (tức là gốc chứa nguyên tử khác loại), tức là các nguyên tử ngoài các nguyên tử cacbon và hydro ra hoặc gốc chứa các nguyên tử này, trong đó nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, S, P, Si, Ge, Al và B. Theo một phương án trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được bao gồm, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể là giống nhau hoặc một phần hoặc toàn bộ hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể là khác nhau.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được dùng để chỉ F, Cl, Br và I.

Thuật ngữ “hydroxyl” được dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “xyano” được dùng để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ “thiol” được dùng để chỉ nhóm -SH.

Thuật ngữ “amino” được dùng để chỉ nhóm -NH₂.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh gồm các nguyên tử cacbon và hydro, được liên kết với phần còn lại của

phân tử bởi liên kết đơn. Ví dụ không giới hạn về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, 2-propyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, n-hexyl, 2-metylhexyl, $-\text{CH}_2\text{-xyclopropyl}$ hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkylen” được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl no mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, có nhóm gốc được tạo ra từ việc loại hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkyl gốc. Ví dụ không giới hạn về alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etylen ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propylen ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “imino” được dùng để chỉ $-\text{NH}-$.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl béo không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh gồm các nguyên tử cacbon và hydro, có ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ không giới hạn về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, isobutenyl, 1,3-butadienyl hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkynyl” được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl béo không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh gồm các nguyên tử cacbon và hydro, có ít nhất một liên kết ba. Ví dụ không giới hạn về alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 1-propynyl ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), 2-propynyl ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 1,3-butadiynyl ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$) hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xyclohydrocarbyl” được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl mạch vòng không thơm, no hoặc không no, gồm các nguyên tử cacbon và hydro, tốt hơn là chứa một hoặc hai vòng. Xyclohydrocarbyl này có thể có cấu trúc một vòng, nhiều vòng dung hợp, vòng liên kết cầu hoặc vòng spiro. Ví dụ không giới hạn về xyclohydrocarbyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, spiro[3.3]heptyl hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroxyclohydrocarbyl” được dùng để chỉ nhóm hệ một vòng, nhiều vòng dung hợp, vòng liên kết cầu hoặc vòng spiro, không thơm, trong đó một phần của các nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, $\text{S}(\text{O})_n$ (trong đó n là 0, 1 hoặc 2), và phần còn lại của các nguyên tử trên vòng là C.

Vòng này có thể là no hoặc không no (ví dụ, có một hoặc nhiều liên kết đôi song không có hệ điện tử π liên hợp hoàn toàn. Ví dụ về heteroxyclohydrocarbyl có 3 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, oxiranyl, thiiranyl, aziranyl. Ví dụ về heteroxyclohydrocarbyl có 4 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl. Ví dụ về heteroxyclohydrocarbyl có 5 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl, isothiazolidinyl, 1,1-dioxoisothiazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydropyrazolyl, pyrrolinyl, dihydrofuranyl, dihydrothiophenyl. Ví dụ về heteroxyclohydrocarbyl có 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholiny, piperaziny, 1,4-thioxanyl, 1,4-dioxanyl, thiomorpholiny, 1,2-/1,4- dithianyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, dihydrothiopyranyl. Ví dụ về heteroxyclohydrocarbyl có 7 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azaxycloheptanyl, oxaxycloheptanyl, thiepanyl, oxaazabixyclo[2.2.1]heptyl, azaspiro[3.3] heptyl hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “aryl” được dùng để chỉ nhóm vòng thơm một vòng hoặc nhiều vòng dung hợp có hệ điện tử π liên hợp và toàn bộ các nguyên tử trên vòng đều là cacbon. Ví dụ, aryl có thể có 6-20 nguyên tử cacbon, 6-14 nguyên tử cacbon hoặc 6-12 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn về aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphthyl, antryl hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ hệ một vòng hoặc nhiều vòng dung hợp chứa ít nhất một nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S với nguyên tử trên vòng còn lại là C và chứa ít nhất một vòng thơm. Ví dụ không giới hạn về heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrazolyl, triazolyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ “được dụng” được dùng để chỉ hợp chất, nguyên liệu, thành phần và/hoặc dạng liều, chúng nằm trong phạm vi điều chỉnh y học đáng tin cậy, thích hợp để tiếp xúc với các mô của người và động vật, mà không vượt mức độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng hoặc các vấn đề khác hoặc các biến chứng và có tỷ lệ lợi ích/nguy cơ

chấp nhận được.

Về muối được dụng, ví dụ, các ví dụ sau có thể được đề cập: muối kim loại, muối amoni, muối được tạo ra với bazơ hữu cơ, axit vô cơ, muối hữu cơ, axit amin bazơ hoặc axit hoặc muối tương tự. Ví dụ không giới hạn về muối kim loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối của kim loại kiềm, ví dụ, muối natri, muối kali hoặc muối tương tự; muối của kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối canxi, muối magie, muối bari hoặc muối tương tự; muối nhôm hoặc muối tương tự. Ví dụ không giới hạn về muối được tạo ra với bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối được tạo ra với trimetylamin, trietylamin, pyridin, metylpyridin, 2,6-dimetylpyridin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dioxyclohexylamin hoặc bazơ tương tự. Ví dụ không giới hạn về muối được tạo ra với axit vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối được tạo ra với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulphuric, axit phosphoric hoặc axit tương tự. Ví dụ không giới hạn về muối được tạo ra với axit hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối được tạo ra với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit fumaric, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit suxinic, axit metansulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit tương tự. Ví dụ không giới hạn về muối được tạo ra với axit amin bazơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối được tạo ra với arginin, lysin, ornitin hoặc axit amin tương tự. Ví dụ không giới hạn về muối được tạo ra với axit amin axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối được tạo ra với axit aspartic, axit glutamic hoặc axit amin tương tự.

Muối được dụng theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất gốc chứa nhóm axit hoặc bazơ bằng các quy trình hóa học thông thường. Nói chung, muối này có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất ở dạng axit hoặc bazơ tự do phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp về tỷ lệ trong nước, dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng. Thông thường, môi trường không phải nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, axetonitril v.v., là được ưu tiên.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng solvat hoặc không solvat, bao gồm dạng hydrat. Nói chung, dạng solvat là tương đương với dạng không solvat và cả hai dạng này đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng đa hình hoặc vô định hình.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm quang học) hoặc liên kết đôi. Raxemat, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học và chất đồng phân riêng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Biểu diễn đồ thị của các hợp chất raxemic, ambiscalemic và scalemic hoặc tinh khiết về mặt đồng phân đối quang được sử dụng trong bản mô tả này được lấy từ bài báo Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Trừ khi có quy định khác, hình nêm đậm và hình nêm đứt quãng dùng để mô tả cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể. Khi hợp chất theo sáng chế chứa (các) liên kết đôi etylen hoặc (các) tâm không đối xứng hình học khác, trừ khi có quy định khác, chất đồng phân hình học *E* và *Z* được bao hàm. Tương tự, tất cả các dạng tautome đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể có dạng đồng phân hình học hoặc đồng phân lập thể cụ thể. Các hợp chất này được bao hàm bởi sáng chế, bao gồm các chất đồng phân *cis* và *trans*, chất đồng phân đối quang (-) và (+), chất đồng phân đối quang (*R*) và (*S*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân (*D*), chất đồng phân (*L*), và hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp khác của chúng, như hỗn hợp giàu chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân không đối quang, và tất cả các hỗn hợp này đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Nhóm thế như alkyl có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng khác. Tất cả các chất đồng phân và hỗn hợp của chúng đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Các chất đồng phân dị cấu quang học (*R*) và (*S*) cũng như các chất đồng phân *D* và *L* có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp không đối xứng hoặc chất không đối xứng hoặc công nghệ thông thường khác. Chất đồng phân đối quang của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp không đối xứng hoặc tạo dẫn xuất với chất phụ trợ không đối xứng, trong đó hỗn hợp chất đồng phân không đối quang thu được được tách ra và chất đồng phân đối quang tinh khiết mong muốn được thu bằng cách cắt nhóm phụ trợ. Theo cách khác, khi có nhóm chức bazơ (ví dụ, amino) hoặc nhóm chức axit (ví dụ, carboxyl) trong phân tử, muối đồng phân không đối quang có thể được tạo ra với axit hoặc bazơ quang thích hợp và tiếp theo việc phân giải chất đồng phân không đối quang được thực hiện bằng phương pháp kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký đã biết trong lĩnh vực này để thu chất đồng phân đối quang tinh khiết. Ngoài ra, việc tách chất đồng phân đối quang ra khỏi chất đồng phân

không đối quang nói chung được thực hiện bằng phương pháp sắc ký, phương pháp này sử dụng pha tĩnh không đối xứng và tùy ý kết hợp với phương pháp tạo dẫn xuất hóa học (ví dụ, carbamat được tạo ra amin).

Hợp chất theo sáng chế có thể đồng vị nguyên tử theo tỷ lệ không tự nhiên tạo một hoặc nhiều nguyên tử cấu trúc nên hợp chất này. Ví dụ, hợp chất có thể được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, như Triti (^3H), Iot-125 (^{125}I) hoặc C-14 (^{14}C). Việc thay thế bằng tất cả các đồng vị phóng xạ của hợp chất, có hoạt tính phóng xạ hoặc không, đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” được dùng để chỉ các chất mang không gây kích ứng đáng kể và không làm giảm hoạt tính sinh học và đặc tính của hoạt chất. “Chất mang dược dụng” được dùng để chỉ chất trợ được dùng với thành phần hoạt tính và có lợi cho việc dùng thành phần hoạt tính, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bất kỳ trong số các chất sau được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê chuẩn để sử dụng ở người hoặc động vật (ví dụ, vật nuôi): chất làm chảy, chất ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, thuốc nhuộm/chất màu, chất điều vị, chất hoạt động bề mặt, chất làm ướt, chất phân tán, chất gây rã, chất tạo huyền phù, chất làm ổn định, chất đẳng trương, dung môi hoặc chất nhũ hóa. Ví dụ không giới hạn về chất mang bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường và tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật và polyetylen glycol hoặc chất tương tự. thông tin khác về chất mang có thể được tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), nội dung của nó được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn.

Thuật ngữ “tá dược” nói chung được dùng để chỉ chất mang, chất pha loãng và/hoặc môi trường dùng để bào chế dược phẩm hữu hiệu.

Về chất hoạt tính dược, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu điều trị” được dùng để chỉ lượng thuốc hoặc chất không độc nhưng đủ để đạt được tác dụng mong muốn. Về chế phẩm dùng qua đường miệng trong bản mô tả này, “lượng hữu hiệu” của hoạt chất trong chế phẩm được dùng để chỉ lượng cần để đạt được tác dụng mong muốn kết hợp với hoạt chất khác trong chế phẩm. Lượng hữu hiệu này có thể được xác định cụ thể và phụ thuộc vào độ tuổi và tình trạng chung của đối tượng nhận cũng như hoạt chất cụ thể. Lượng hữu hiệu trong trường hợp cụ thể có thể được người

có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định bằng thử nghiệm thông thường.

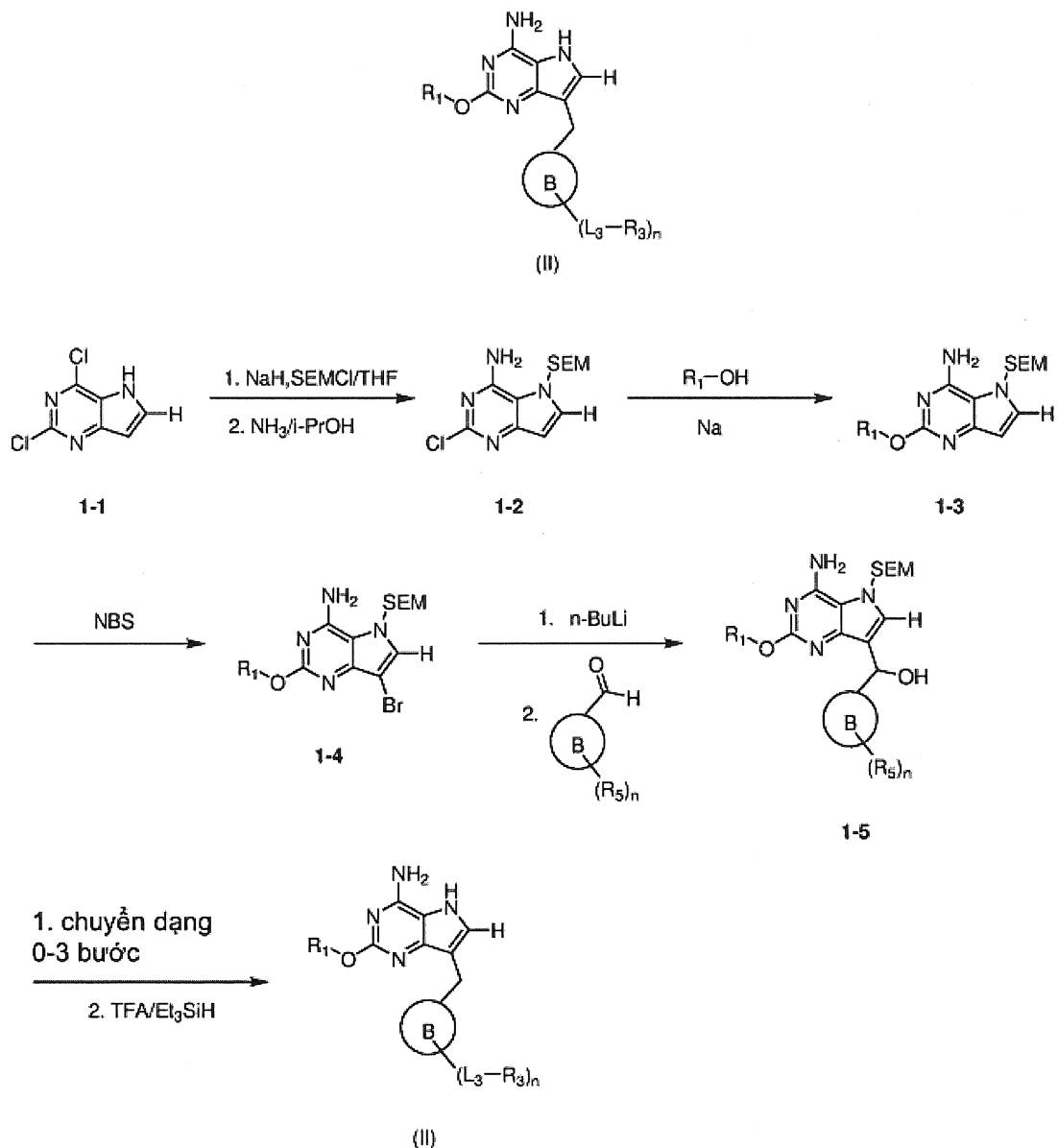
Thuật ngữ “thành phần hoạt tính”, “chất điều trị”, “hoạt chất” hoặc “chất hoạt tính” được dùng để chỉ chất hóa học hữu ích để điều trị rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đích một cách hữu hiệu.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình tổng hợp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, bao gồm các phương án cụ thể được minh họa ở dưới, các phương án nhờ kết hợp các phương án cụ thể với các quy trình tổng hợp hóa học khác cũng như các đương lượng được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các phương án được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ví dụ làm việc trong bản mô tả này.

Phản ứng hóa học theo phương án cụ thể của sáng chế được thực hiện trong dung môi thích hợp mà có thể thích hợp cho việc biến đổi hóa học và cần có chất phản ứng và nguyên liệu theo sáng chế. Để thu được hợp chất theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đôi khi cần thực hiện các cải biến hoặc chọn lựa bước tổng hợp hoặc quy trình phản ứng trên cơ sở các phương án đã biết.

Một yếu tố quan trọng để thiết kế sơ đồ tổng hợp bất kỳ trong lĩnh vực này nằm ở việc chọn nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm phản ứng (ví dụ, amino theo sáng chế). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể tham khảo trong: *Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991 của Greene và Wuts. Các tài liệu viện dẫn ở trên được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn.

Hợp chất có công thức chung (II) có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ bằng các quy trình chuẩn theo sơ đồ 1 sau:

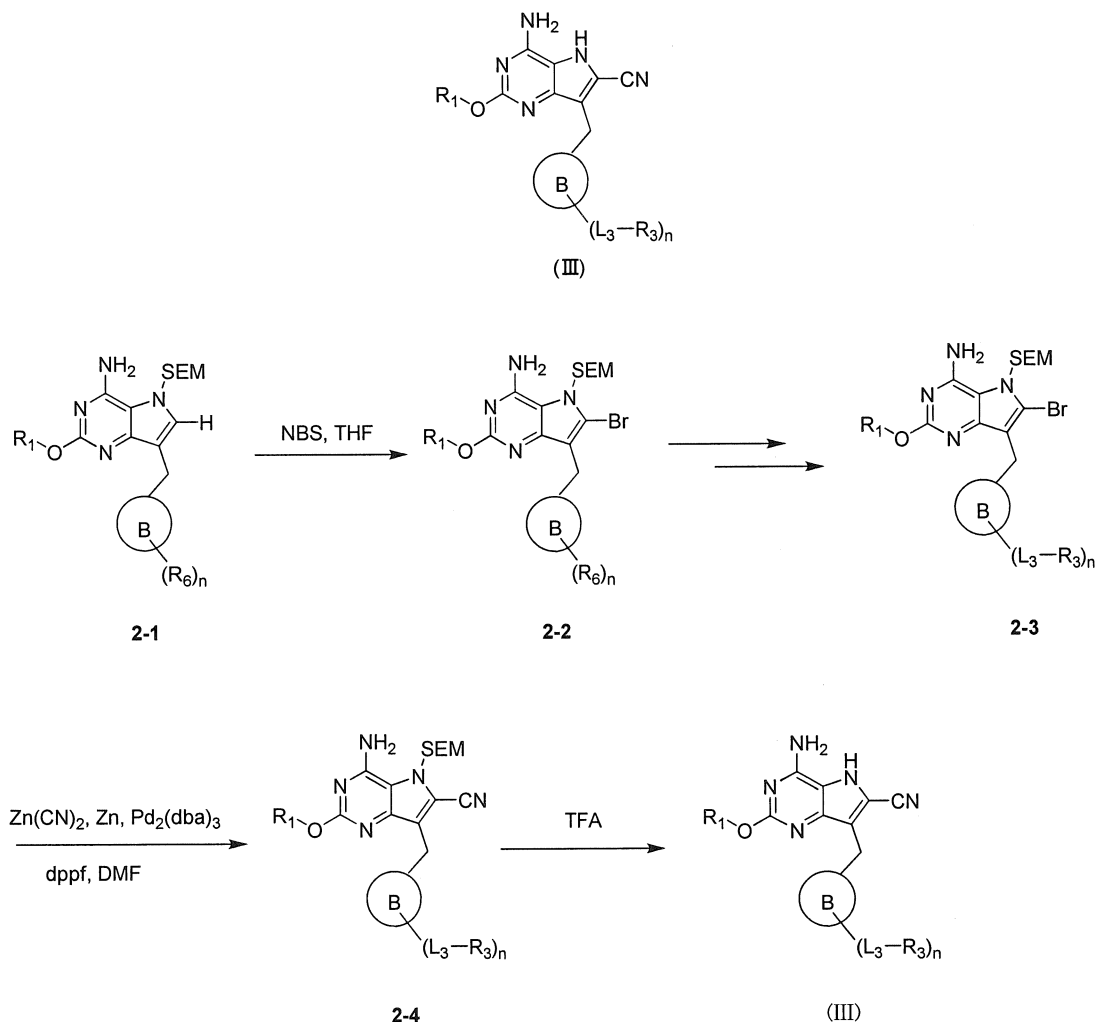


Sơ đồ chung 1

Xuất phát từ 2,4-diclo-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin (1-1) (chất phản ứng thương mại), phản ứng bảo vệ SEM và tiếp theo thế bằng NH₃ được thực hiện thu được 2-clo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (1-2). Các rượu (công thức chung R₁OH) như n-butanol được sử dụng để tạo ra natri alkoxit với sự có mặt của natri, tiếp theo chất này được thế để tạo ra chất trung gian (1-3). Chất trung gian này được phản ứng với NBS để tạo ra bromua (1-4). Bromua này (1-4) dưới tác động của n-butyllithi được chuyển thành muối lithi có trao đổi Br. Muối lithi này được phản ứng với aldehyt (R₅ được chọn từ nhóm bao gồm nhóm formaldehyt hoặc

L_3-R_3 có nhóm bảo vệ tùy ý) để tạo ra rượu bậc hai (1-5). Rượu bậc hai này (1-5) được dùng cho quy trình chuyển dạng 0-3 bước, khử bằng axit trifloaxetic, trietylsilan và khử bảo vệ để tạo ra sản phẩm cuối (II).

Hợp chất có công thức chung (III) theo sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 2 sau theo các quy trình chuẩn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.



Sơ đồ chung 2

Xuất phát từ chất trung gian (2-1) (R_6 được chọn từ nhóm bao gồm este metyl carboxylat), hợp chất bromua (2-2) được thu bằng cách cho phản ứng với NBS. Hợp chất bromua (2-2) còn được dùng cho phản ứng 1-3 bước (như khử thành aldehyt bằng DIBAL-H, tiếp theo là amin hóa bằng pyrol trong dung môi metanol thông qua sự khử $NaBH_3CN$) để thu được hợp chất bromua khác (2-3). Hợp chất bromua này (2-3) được chuyển thành hợp chất 2-xyano (2-4) trong điều kiện $Zn(CN)_2/Zn/$

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{dppf}/\text{DMF}$. SEM được loại bỏ bằng axit trifloaxetic để thu được sản phẩm cuối (III).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rằng, để điều chế hợp chất theo sáng chế, thứ tự của các bước trong các sơ đồ 1 và 2 có thể khác nhau, chúng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các ví dụ được sử dụng để minh họa sáng chế và không được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các dung môi được sử dụng trong bản mô tả này là có bán trên thị trường và có thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các phản ứng nói chung là được thực hiện trong môi trường khí trơ trong dung môi khan. Số liệu về cộng hưởng từ proton được đo bằng phổ kế Bruker Avance III 400 (400 MHz), với dịch chuyển hóa học được thể hiện bằng (ppm) ở trường thấp tetrametylsilan. Khối phổ được xác định bằng máy Agilent 1200 plus 6110 (&1956A). LC/MS hoặc Shimadzu MS bao gồm DAD: SPD-M20A(LC) và bộ dò Shimadzu Micromass 2020. Máy đo khối phổ có trang bị bộ phận ion hóa mẫu bằng phun chùm ion (electrospray ionization: ESI) hoạt động ở chế độ ion dương hoặc âm.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong bản mô tả này: aq: chứa nước; SEMCl: (2-(clometoxyl)etyl)trimetylsilan; eq: đương lượng; 1,3-DPPP: 1,3-bis(diphenylphosphino)propan; DCM: diclometan; PE: ete dầu hỏa; DMF: N,N-dimetylformamit; NMP: N-metylpyrolidinon; EtOAc: etyl axetat; i-PrOH: isopropanol; EtOH: etanol; MeOH: metanol; THF: tetrahydrofuran; BPO: benzoyl peroxit; BOC: t-butyloxy cacbonyl; HOAc: axit axetic; NaCNBH_3 : natri xyanobohydrua; LAH: lithi nhôm hydrua; 9-BBN: 9-borabixyclononan; MsCl: metansulfonyl clorua; RT: nhiệt độ trong phòng; O/N: qua đêm; Boc_2O : di-tert-butyl dicacbonat; TFA: axit trifloaxetic; TFAA: axit trifloaxetic anhydrit; TEA: trietylamin; DIBAL-H: diisobutyl nhôm hydrua; NBS: bromosuxinimit; DPPF: 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; Ph_3P : triphenylphosphin; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$: paladi axetat; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$: bis(triphenylphosphin)paladi clorua; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: tris(benzylidenaxeton)dipaladi; XANTPHOS: 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten; n-BuLi: n-butyllithi.

Các hợp chất được đặt tên theo sách hướng dẫn hoặc bằng phần mềm

ChemDraw®. Tên của các hợp chất có bán trên thị trường được cung cấp trong catalô của nhà cung cấp được sử dụng.

Phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao được thực hiện bằng hệ thống Shimadzu LC20AB có trang bị bộ lấy mẫu tự động Shimadzu SIL-20A và bộ dò Japanese Shimadzu DAD: SPD-M20A trên cột sắc ký Xtimate C18 (3m filler, 2.1x300 mm). Phương pháp 0-60AB_6 min: gradien tuyến tính được áp dụng, trong đó việc giải hấp được bắt đầu bằng 100%A (A là dung dịch nước TFA 0,0675%) và kết thúc bằng 60% B (B là 0,0625% TFA trong MeCN) (toàn bộ quy trình là 4,2 phút), và tiếp theo 60% B được dùng để giải hấp trong 1 phút. Cột sắc ký còn được cân bằng trong 0,8 phút đến 100:0 và tổng thời gian hoạt động là 6 phút. Phương pháp 10-80AB_6: gradien tuyến tính được áp dụng, trong đó việc giải hấp được bắt đầu với 90% A (là dung dịch nước TFA 0,0675%) và kết thúc bằng 80% B (B là 0,0625% TFA trong axetonitril) (toàn bộ quy trình là 4,2 phút,) và tiếp theo 80% B được dùng để giải hấp trong 1 phút. Cột sắc ký còn được cân bằng trong 0,8 phút đến 90:10 và tổng thời gian hoạt động là 6 phút. Nhiệt độ cột là 50°C và lưu tốc là 0,8mL/phút. Sóng quét của bộ dò mảng diot là 200-400nm.

Phân tích bằng sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatographic: TLC) được thực hiện trên silicagel GF254 của Sanpont-group. Các vết được phát hiện bằng ánh sáng UV và trong một số trường hợp các quy trình khác cũng có thể được sử dụng. Trong các trường hợp này, lớp mỏng được trải iot (khoảng 1g iot được thêm vào 10g silicagel có trộn hoàn toàn), vanillin aldehyt (khoảng 1g vanillin aldehyt được hòa tan trong 100mL H₂SO₄ 10%), ninhydrin (có thể mua từ Aldrich) hoặc chất phát triển cụ thể ((NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O, 5g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆, 450mL H₂O và 50mL H₂SO₄ cô được trộn hoàn toàn) và hợp chất được phát hiện. Với quy trình giống như được mô tả trong Still, W. C.; Kahn, M.; và Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925, sắc ký cột nhanh được thực hiện trên silicagel 40-63µm (230-400 #) từ Silicycle. Các dung môi thông thường trong sắc ký cột nhanh hoặc sắc ký lớp mỏng bao gồm hỗn hợp diclometan/metanol, etyl axetat/metanol và hexan/etyl axetat.

Việc phân tích bằng sắc ký điều chế được thực hiện trên hệ thống Gilson-281 Prep LC 322 với bộ dò Gilson UV/VIS-156 và cột sắc ký là Agella Venusil ASB Prep C18, 5m, 150x21,2mm; Phenomenex Gemini C18, 5m, 150x30mm; Boston

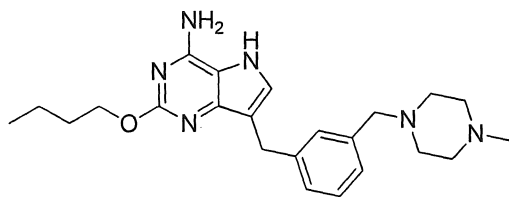
Symmetrix C18, 5m, 150×30mm; hoặc Phenomenex Synergi C18, 4m, 150×30mm. Axetonitril/nước có gradien thấp được sử dụng để giải hấp hợp chất khi lưu tốc là khoảng 25mL/phút, trong đó nước chứa 0,05% HCl, 0,25% HCOOH hoặc 0,5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, và tổng thời gian hoạt động là 8 -15 phút.

Ví dụ thực hiện sáng chế

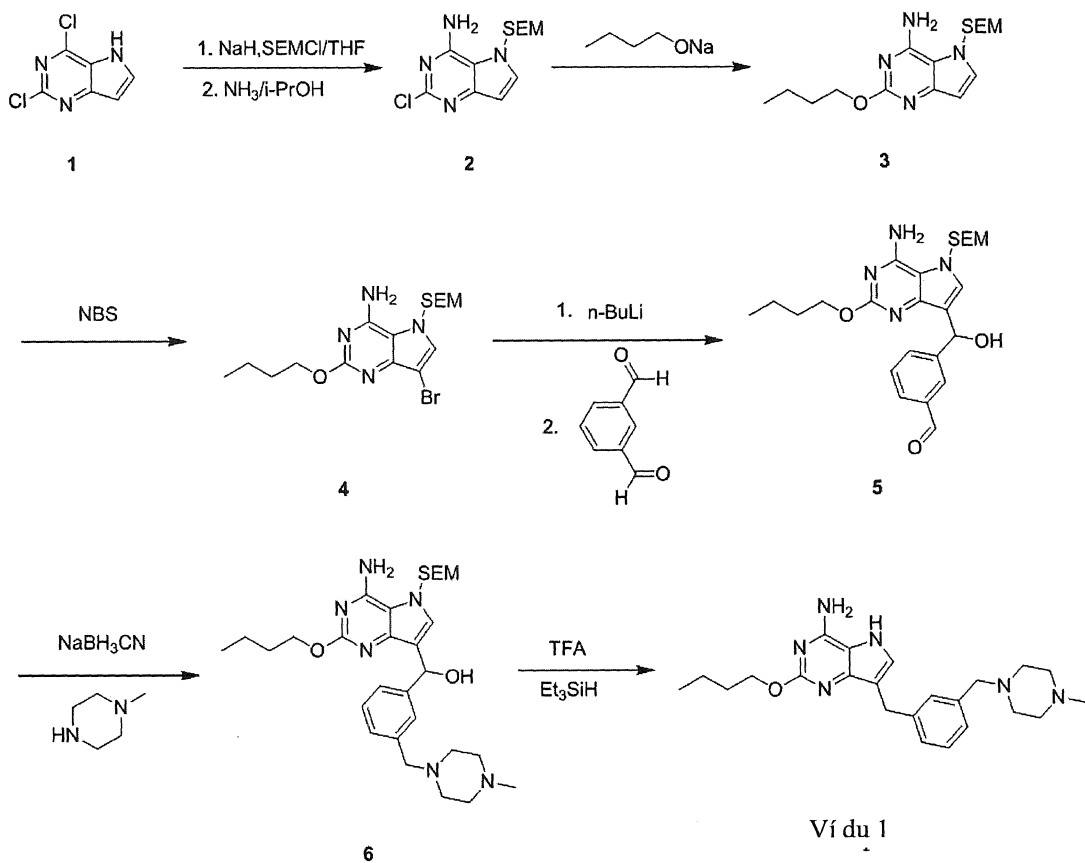
Các ví dụ sau được dự tính để minh họa sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của nó.

Ví dụ 1:

2-butoxy-7-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ:



Quy trình điều chế Ví dụ 1:

Bước A: Hòa tan 2,4-diclo-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin (4g, 21,4mmol) vào tetrahydrofuran khan (30mL), thêm từng phần natri hydrua (1,03g, 60% hỗn hợp dầu khoáng, 25,6mmol) vào hỗn hợp thu được ở 0°C. Khuấy chất lỏng phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và thêm bằng cách nhỏ giọt (2-(clometoxyl)etyl)trimetylsilan (3,9g, 23,5mmol). Tiếp tục khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và pha loãng hỗn hợp này bằng nước (120mL) và chiết bằng etyl axetat (100mL×2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: etyl axetat/ete dầu hòa 5% đến 10%) thu được 2,4-diclo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin (5,8g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS(ESI)M/Z: 318[M+H⁺].

Bước B: Trong bình phản ứng áp suất cao 1000mL, trộn 2,4-diclo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin (5g, 15,8mmol), isopropanol (15mL) và nước amoniac (250mL) và khuấy hỗn hợp ở 100-110°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (250mL) và lọc thu được 2-clo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-4-amin (4g, 85%), chất này không cần tinh chế thêm.

MS(ESI)M/Z: 299[M+H⁺].

Bước C: Hòa tan

2-clo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-4-amin (4g, 13,4mmol) và natri butoxit (5,15g, 53,6mmol) trong n-butanol (55mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong môi trường khí nitơ và khuấy trong 8 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (200mL), chiết bằng etyl axetat (100mL×3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: etyl axetat/ete dầu hòa 15% đến 25%) thu được

2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxyl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (4,1g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS(ESI)*M/Z*: 337[*M*+*H*⁺].

Bước D: Hòa tan

2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxyl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (4g, 12mmol) trong tetrahydrofuran khan (40mL). Điều chế NBS (2,2g, 12,5mmol) dưới dạng dung dịch bão hòa trong tetrahydrofuran khan, thêm dung dịch này vào dung dịch thu được ở trên trong 20 phút ở nhiệt độ dưới 0°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0°C, và pha loãng bằng nước muối (150mL), và chiết bằng ethyl axetat (100mL×3). Làm khô lớp hữu cơ đã thu gom bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ethyl axetat/ete dầu hỏa 5% đến 15%) thu được

7-bromo-2-butoxy-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxyl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (3,85g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS(ESI)*M/Z*: 415, 417[*M*+*H*⁺].

Bước E: Ở -78°C, thêm *n*-butyllithi (2,5 M, 12mL, 30mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxyl)methyl)-

5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (3g, 7,25mmol) trong tetrahydrofuran khan (40mL) trong môi trường khí nitơ có khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ và tiếp theo từ từ thêm dung dịch chứa 1,3-benzendialdehyt (1,26g, 9mmol) trong tetrahydrofuran khan (5mL). Tiếp tục khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút ở -78°C, tiếp theo rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa (15mL) và chiết bằng ethyl axetat (60mL×2). Cô lớp hữu cơ đã thu gom trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng HPLC điều chế thu được 1,1g muối 3-((4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxyl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(hydroxyl)methyl)benzaldehyt.

MS(ESI)*M/Z*: 471[*M*+*H*⁺].

Bước F: Ở 0°C, thêm từng phần natri xyanobohydrua (40mg, 0,64mmol) vào dung dịch chứa 3-((4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxyl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(hydroxyl)methyl)benzaldehyt (200mg, 0,43mmol) và

1-methylpiperazin (87mg, 0,87mmol) trong ethanol (2,5mL) có khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (15mL×2). Làm khô lớp hữu cơ đã thu gom bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được chất thô (4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)metanol, chất này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

MS(ESI)*M/Z*: 555[*M*+*H*⁺].

Bước G: Thêm từng phần trietylsilan (0,4mL) vào dung dịch chứa (4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)metanol (100mg) trong axit trifloaxetic (2mL) có khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn vào dung dịch khan chứa kali cacbonat (100mg) trong metanol (5mL). Tiếp tục khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C trong 30 phút và lọc. Cô phần lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng HPLC điều chế thu được 36mg

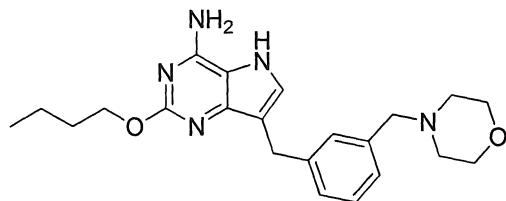
2-butoxy-7-(3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin trifloaxetat.

¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 7,33-7,21 (m, 4H), 4,55 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,29-3,24 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 7H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,02 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z*: 409[*M*+*H*⁺].

Ví dụ 2

2-butoxy-7-(3-(morpholinometyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)

(3-(morpholinometyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 1, trong đó morpholin được sử dụng thay cho 1-metylpiperazin ở Bước F.

LCMS (ESI) m/z: 542[M+H⁺].

Bước B:

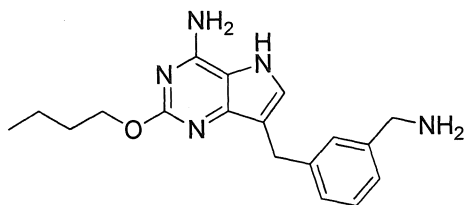
2-butoxy-7-(3-(morpholinometyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước G theo Ví dụ 1.

¹HNMR (Metanol-d4400MHz): δ 8,41 (s, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 4,49 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,77-3,75 (m, 4H), 2,77-2,73 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,01 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

MS (ESI) m/z: 396[M+H⁺].

Ví dụ 3

7-(3-(aminometyl)benzyl)-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (3-(aminometyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 1, trong đó amoni axetat được sử dụng thay cho 1-metylpiperazin ở Bước F.

LCMS (ESI) m/z: 472[M+H⁺].

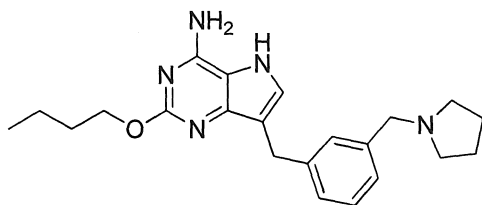
Bước B: 7-(3-(aminometyl)benzyl)-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước G theo Ví dụ 1.

¹HNMR (Metanol-d4400MHz): δ 7,31-7,15 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 4,32 (t, *J*=6,6Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,01 (t, *J*=7,4Hz, 3H).

MS (ESI) m/z: 326[M+H⁺].

Ví dụ 4

2-butoxy-7-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 1, trong đó pyrrolidin được sử dụng thay cho 1-methylpiperazin ở Bước F.

Bước B:

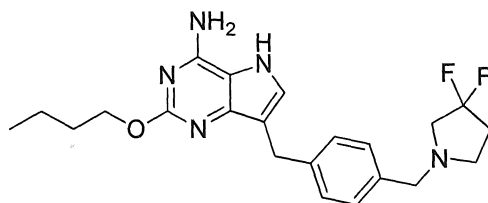
2-butoxy-7-(3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước G theo Ví dụ 1.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,50 (s, 2H), 7,41-7,28 (m, 5H), 4,45 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,31-3,29 (m, 4H), 2,10-2,07 (m, 4H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,01 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 380 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

2-butoxy-7-(4-((3,3-diflopyrrolidin-1-yl)methyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bước A:

4-((4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(hydroxyl)methyl)benzaldehyt được điều chế theo Ví dụ 1, trong đó 1,4-benzendialdehyt được sử dụng thay cho 1,3-benzendialdehyt ở Bước E.

LCMS (ESI) m/z : 471 $[M+H]^+$.

Bước B:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(4-((3,3-diflopyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 1, trong đó 3,3-diflopyrrolidin được sử dụng thay cho 1-methylpiperazin ở Bước F.

LCMS (ESI) m/z : 562 $[M+H]^+$.

Bước C:

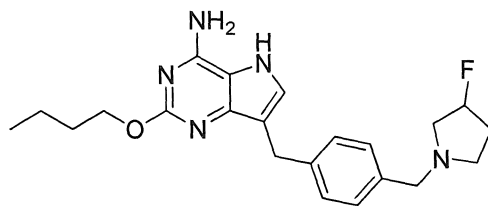
2-butoxy-7-(4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước G theo Ví dụ 1.

$^1\text{HNMR}$ (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,28-7,15 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 4,30 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 416 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6

2-butoxy-7-(4-((3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (4-((3-flopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó 3-flopyrolidin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z : 544 $[M+H]^+$.

Bước B:

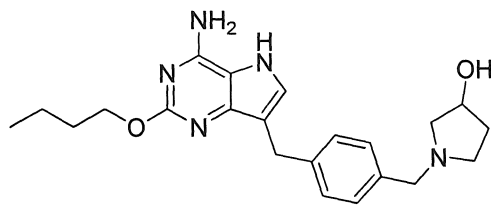
2-butoxy-7-(4-((3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

$^1\text{HNMR}$ (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,30-7,24 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,24-5,08 (m, 1H), 4,32 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,69-3,57 (m, 2H), 2,88-2,65 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 398 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7

1-(4-((4-amino-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)metyl)benzyl)pyrolidin-3-ol



Bước A:

1-(4-((4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(hydroxyl)methyl)benzyl)pyrrolidin-3-ol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó pyrrolidin-3-ol được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 542[M+H⁺].

Bước B:

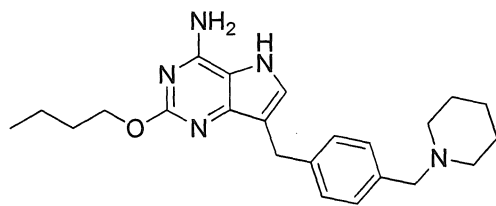
1-(4-((4-amino-2-butoxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)benzyl)pyrrolidin-3-ol format được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

¹HNMR (Metanol-d4400MHz): δ 8,43 (s, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,44-4,27 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 4H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,2Hz, 3H).

MS (ESI) m/z: 396[M+H⁺].

Ví dụ 8

2-butoxy-7-(4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó piperidin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 540[M+H⁺].

Bước B:

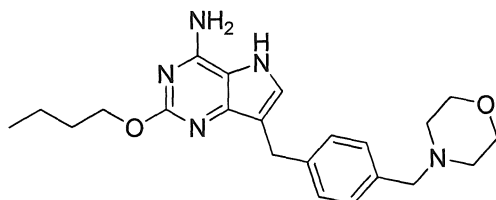
2-butoxy-7-(4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,28 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,30 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,42 (s, 4H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 4H), 0,99 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 9

2-butoxy-7-(4-(morpholinometyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl) (4-(morpholinomethyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó morpholin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z : 542 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Bước B:

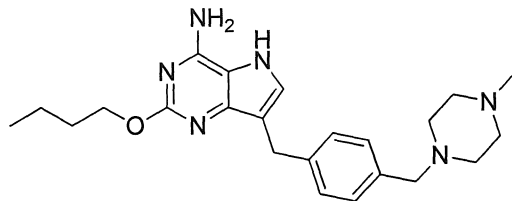
2-butoxy-7-(4-(morpholinometyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,28 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,29 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,67-3,64 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 10

2-butoxy-7-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)

(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)methanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó 1-methylpiperazin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z : 555 $[M+H]^+$.

Bước B:

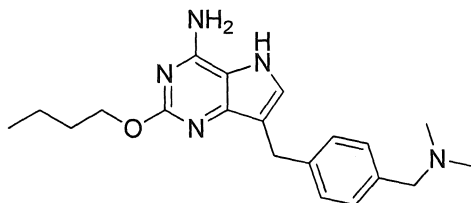
2-butoxy-7-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,29 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,31 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,49-2,26 (m, 11H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 409 $[M+H]^+$.

Ví dụ 11

2-butoxy-7-(4-((dimethylamino)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)methanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó dimethylamin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$.

Bước B:

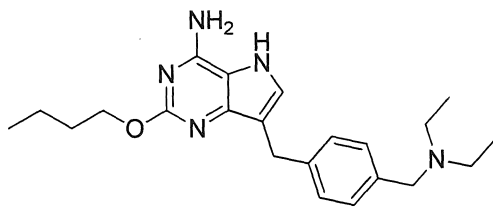
2-butoxy-7-(4-((dimethylamino)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,48 (s, 2H), 7,41 (s, 4H), 7,26 (s, 1H), 4,43 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,79 (m, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,01 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 354 $[M+H]^+$.

Ví dụ 12

2-butoxy-7-(4-((diethylamino)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl) (4-((diethylamino)methyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó diethylamin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 528[M+H⁺].

Bước B:

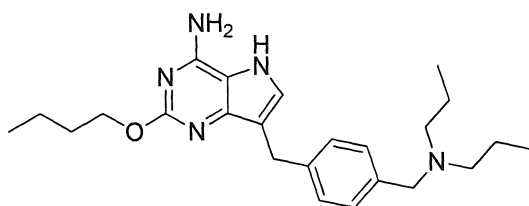
2-butoxy-7-(4-((diethylamino)methyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

¹HNMR (Metanol-d₄400MHz): δ 8,48 (s, 2H), 7,42 (s, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,41 (t, J=6,8Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,20-3,15 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,34 (t, J=6,8Hz, 6H), 1,01 (t, J=6,8Hz, 3H).

MS (ESI) m/z: 382[M+H⁺].

Ví dụ 13

2-butoxy-7-(4-((dipropylamino)methyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl) (4-((dipropylamino)methyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó dipropylamine được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 556[M+H⁺].

Bước B:

2-butoxy-7-(4-((dipropylamino)methyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

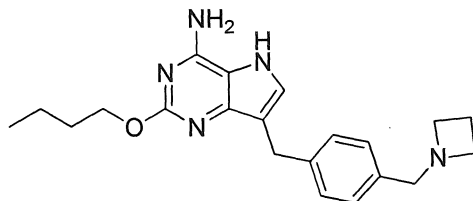
¹HNMR (Metanol-d₄400MHz): δ 7,29-7,19 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 4,32 (t,

$J=6,5\text{Hz}$, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,41-2,37 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 6H), 1,00 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 0,87 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 6H).

MS (ESI) m/z : 410 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14

7-(4-(azetidin-1-ylmetyl)benzyl)-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó azetidin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z : 512 $[M+H]^+$.

Bước B:

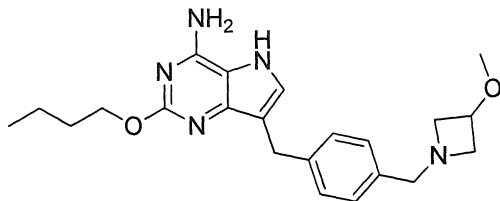
7-(4-(azetidin-1-ylmetyl)benzyl)-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,28 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,18 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,31 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,30-3,27 (m, 4H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,01 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 366 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15

2-butoxy-7-(4-((3-metoxylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (4-((3-metoxylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong

đó 3-metoxylazetidin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 542[M+H⁺].

Bước B:

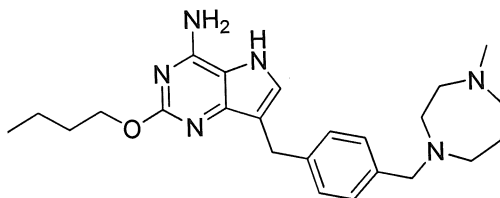
2-butoxy-7-(4-((3-metoxylazetidin-1-yl)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

¹HNMR (Metanol-d₄400MHz): δ 7,28 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,18 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,31 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,01 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

MS (ESI) m/z: 396[M+H⁺].

Ví dụ 16

2-butoxy-7-(4-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

((4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(4-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó 1-metyl-1,4-diazepane được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 569[M+H⁺].

Bước B:

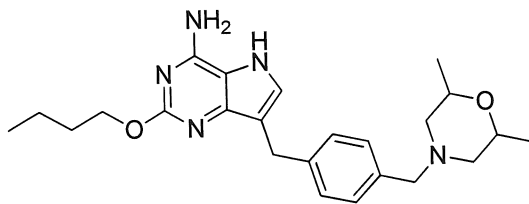
2-butoxy-7-(4-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

¹HNMR (Metanol-d₄400MHz): δ 8,41 (s, 3H), 7,34-7,24 (m, 5H), 4,52 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,87-2,84 (m, 5H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,03-0,99 (t, *J*=8,0Hz, 3H).

MS (ESI) m/z: 423[M+H⁺].

Ví dụ 17

2-butoxy-7-(4-((2,6-dimetylmorpholiny)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (4-((2,6-dimetylmorpholiny)metyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó 2,6-dimetylmorpholin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) *m/z*: 570[*M*+*H*⁺].

Bước B:

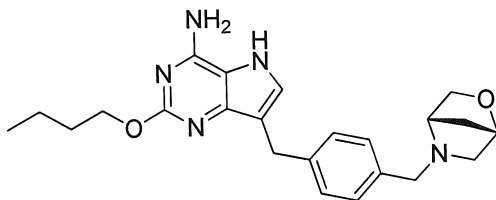
2-butoxy-7-(4-((2,6-dimetylmorpholiny)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

¹HNMR (Metanol-*d*₄400MHz): δ 7,30-7,28 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,23-7,21 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,34-4,30 (t, *J*=8,0Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,73 (d, *J*=12,0Hz, 2H), 1,77-1,70 (m, 4H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,11 (d, *J*=10,4Hz, 6H), 1,00 (t, *J*=8,0Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z*: 424[*M*+*H*⁺].

Ví dụ 18

7-(4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-ylmetyl)benzyl)-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-ylmetyl)phenyl)(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxyl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan được sử dụng thay

cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 554[M+H⁺].

Bước B:

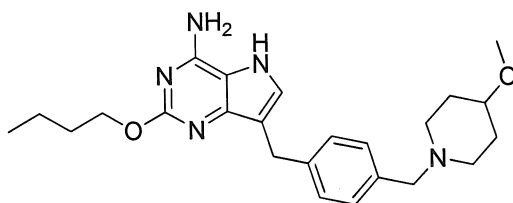
7-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ylmetyl)benzyl)-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-D]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

¹HNMR (Metanol-d4400MHz): δ 8,38 (brs, 2H), 7,45 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,47 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,82-3,81 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,2Hz, 3H).

MS (ESI) m/z: 408[M+H⁺].

Ví dụ 19

2-butoxy-7-(4-((4-metoxypiperidin-1-yl)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(4-((4-metoxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó 4-metoxypiperidin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z: 570[M+H⁺].

Bước B:

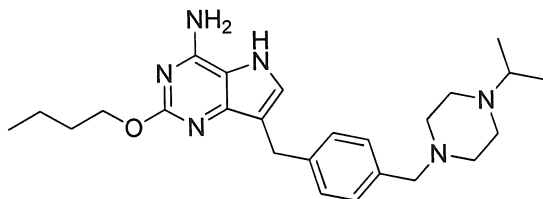
2-butoxy-7-(4-((4-metoxypiperidin-1-yl)metyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin format với quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

¹HNMR (Metanol-d4400MHz): δ 8,45 (s, 2H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 4,45 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,52-3,53 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 3H), 3,26-3,24 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,01 (t, *J*=7,2Hz, 3H).

MS (ESI) m/z : 424 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20

2-butoxy-7-(4-((4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (4-((4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó 1-isopropylpiperazin được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z : 583 $[M+H]^+$.

Bước B:

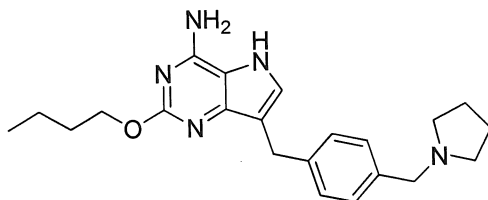
2-butoxy-7-(4-((4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

^1H NMR(Metanol- d_4 300MHz): δ 8,45 (s, 2H), 7,31-7,25 (m, 5H), 4,49 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,21-3,25 (m, 4H), 2,66-2,82 (m, 4H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,35 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 6H), 1,04-0,99 (t, $J=10,0\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 437 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21

2-butoxy-7-(4-(pyrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl) (4-(pyrolidin-1-ylmethyl)phenyl)metanol được điều chế theo Ví dụ 5, trong đó pyrol được sử dụng thay cho 3,3-diflopyrolidin ở Bước B.

LCMS (ESI) m/z : 526 $[M+H]^+$.

Bước B:

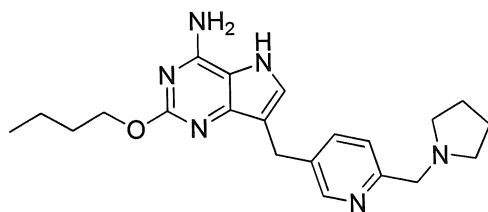
2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 5.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,41 (s, 2H), 7,46 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,40 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,48 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 4H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

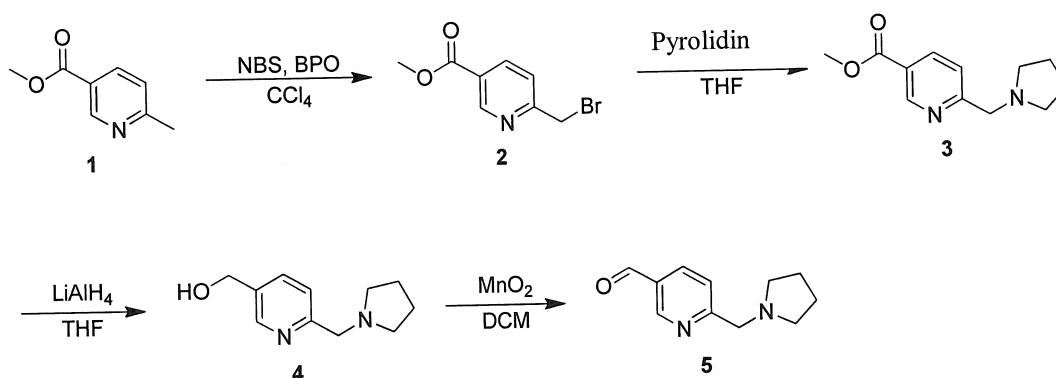
MS (ESI) m/z : 380 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ điều chế 6-(pyrrolidin-1-ylmethyl)nicotinaldehyt:



Bước A: Ở nhiệt độ trong phòng, thêm NBS (13,0g, 0,0728 mol) và BPO (1,6g, 0,0066 mol) vào dung dịch chứa methyl 6-methylnicotinat (10g, 0,0662 mol) trong CCl_4 (100mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 75°C và khuấy trong 12 giờ. Sau khi làm nguội, thêm nước (80mL) và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (200mL $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (80mL), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=20/1) thu được methyl 6-

(bromometyl)nicotinat (5,2g, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9,18 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 8,32 (dd, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 230,232 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Bước B: Ở 0°C , thêm từng phần metyl 6- (bromometyl)nicotinat (5,0g, 21,73mmol) vào dung dịch chứa pyrrolidin (3,09g, 43,47mmol) và triethylamin (3mL, 21,73mmol) trong tetrahydrofuran khan (100mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, pha loãng bằng nước (80mL) và chiết bằng ethyl axetat (100mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/ethyl axetat=10/1) thu được metyl 6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)nicotinat (4,1g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9,11 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,22 (dd, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,48 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,81-1,77 (m, 4H).

MS (ESI) m/z : 221 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Bước C: Ở nhiệt độ dưới 0°C , thêm từng phần lithi nhôm hydrua (1,03g, 27,24mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)nicotinat (3,0g, 13,62mmol) trong tetrahydrofuran khan (70mL) có khuấy. Thực hiện phản ứng ở khoảng 0°C trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. TLC cho thấy các chất phản ứng không còn. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và từ từ thêm nước (1mL). Tiếp theo, thêm dung dịch nước natri hydroxit 15% (1mL) và nước (3mL) có khuấy mạnh. Lọc hỗn hợp thu được. Làm khô phần lọc bằng Mg_2SO_4 khan và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm thu được (6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metanol (2,5g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,41 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 7,67 (dd, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,57-2,543 (m, 4H), 1,81-1,76 (m, 4H).

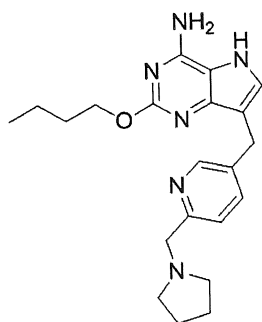
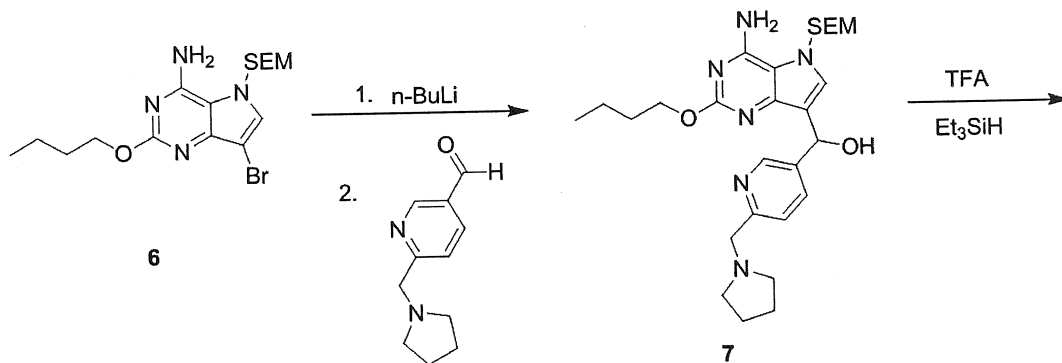
Bước D: Hòa tan (6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metanol (2,5g, 13mmol) trong diclometan khan (50mL). Ở 0°C , thêm từng phần mangan dioxit (5,0g, 58mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và lọc. Cô phần lọc

trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: 15% ethyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được 6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)nicotinaldehyt (2,2g, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

LCMS (ESI) m/z : 191 $[M+H]^+$.

Sơ đồ điều chế

2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin:



Ví dụ 22

Quy trình điều chế Ví dụ 22:

Bước E:

(4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl) (6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metanol được điều chế theo Ví dụ 1, trong đó 6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)nicotinaldehyt được sử dụng thay cho 1,3-benzendialdehyt ở

Bước E.

LCMS (ESI) m/z : 527 $[M+H]^+$.

Bước F:

2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-

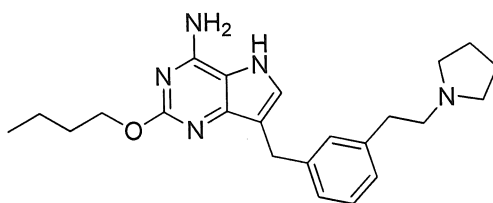
-amin format được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng với quy trình của Bước G theo Ví dụ 1.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,40 (brs, 1H), 7,77 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,40 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,45 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,42-3,38 (m, 4H), 2,13-2,10 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

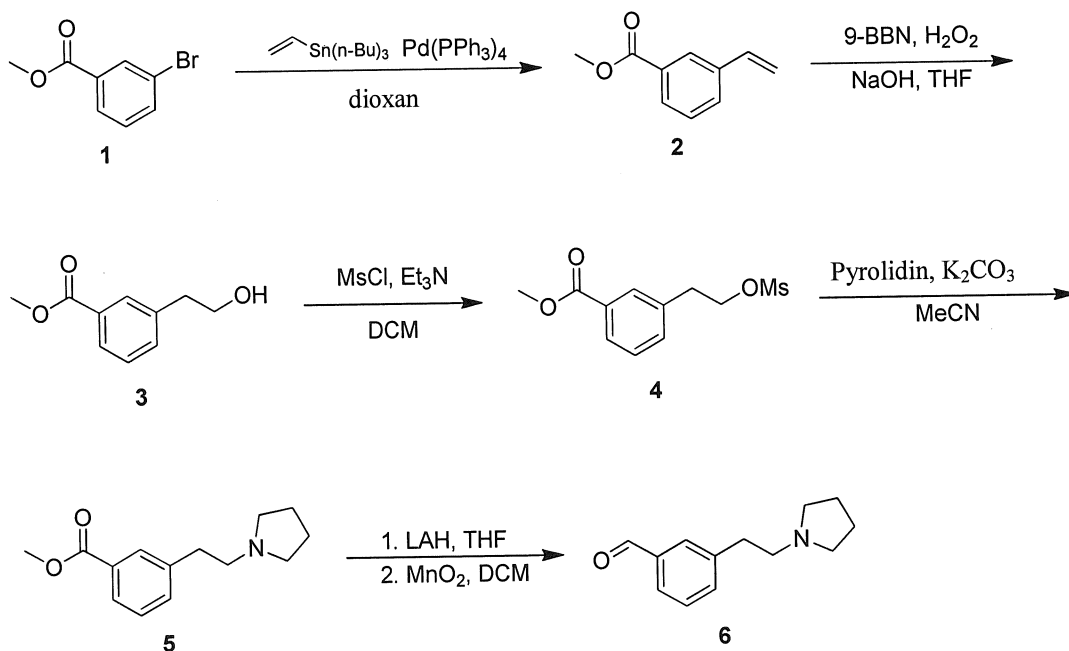
MS (ESI) m/z : 381 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23

2-butoxy-7-(3-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ điều chế 3-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzaldehyt:



Bước A: Trong môi trường khí nitơ, khuấy dung dịch chứa methyl 3-bromobenzoat (17,0g, 79,0mmol), tributylvinyltin (33g, 102mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,5g, 4mmol) trong dioxan (200mL) ở 110°C trong 6 giờ và dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước kali florua 10% (100mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 10 phút nữa và chiết bằng ethyl axetat (150mL $\times$ 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng

nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: 25% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được 15g chất thô metyl 3-vinylbenzoat dưới dạng dầu màu vàng.

MS (ESI) m/z: 163[M+H⁺].

Bước B: Trong môi trường khí nitơ, thêm 9-BBN (0,5M, 166mL, 83mmol) qua phễu nhỏ giọt vào dung dịch chứa metyl 3-vinylbenzoat trong tetrahydrofuran khan (100mL) có khuấy và giữ nhiệt độ ở dưới -30°C. Sau khi thêm, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiếp theo, làm lạnh hỗn hợp đến -30°C, thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch nước H₂O₂ (30% khối lượng, 19mL) và từ từ nhỏ giọt dung dịch nước natri hydroxit 15% (40mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ xung quanh, pha loãng bằng nước (200mL) và chiết bằng etyl axetat (200mL×2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được 9g chất thô metyl 3-(2-hydroxyletyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng, chất này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,92-7,90 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (t, *J*=6,5Hz, 2H), 2,93 (t, *J*=6,5Hz, 2H).

MS (ESI) m/z: 181[M+H⁺].

Bước C: Ở khoảng 0°C, thêm metansulfonyl clorua (34g, 299mmol) và triethylamin (12g, 118mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(2-hydroxyletyl)benzoat (10g) trong diclometan khan (90mL) có khuấy. Khuấy các chất phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, đập tắt bằng nước (50mL) và chiết bằng etyl axetat (100mL×3). Làm khô lớp hữu cơ đã thu gom bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: 10% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được 2,7g metyl 3-(2-((metylsulfonyl)oxy)etyl)benzoat dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z: 259[M+H⁺].

Bước D: Hòa tan pyrrolidin 2,3g, 31,3mmol) và kali cacbonat (2,2g, 16mmol) trong axetonitril khan (20mL), thêm dung dịch chứa metyl 3-(2-((metylsulfonyl)oxy)etyl)benzoat (2,7g, 10,4mmol) trong axetonitril (5mL) vào dung dịch thu được trong 10 phút. Khuấy chất lỏng phản ứng ở 70°C trong 16 giờ, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp thu được bằng nước (20mL)

và chiết bằng etyl axetat (20mL×3). Làm khô lớp hữu cơ đã thu gom bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: metanol/diclometan là 2%-5%) thu được metyl 3-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzoat (1,7g, 71%) dưới dạng dầu màu vàng.

MS (ESI) m/z : 234 $[M+H]^+$.

Bước E: 3-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzaldehyt được điều chế theo các quy trình của Bước C, D theo Ví dụ 22.

MS (ESI) m/z : 204 $[M+H]^+$.

Bước F:

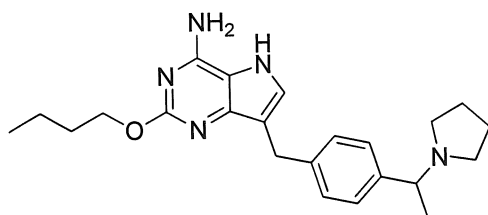
2-butoxy-7-(3-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước E, F theo Ví dụ 22.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,42 (s, 2H), 7,30-7,13 (m, 5H), 4,38 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,41 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 3,35-3,32 (m, 4H), 3,01 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,09-2,05 (m, 4H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H).

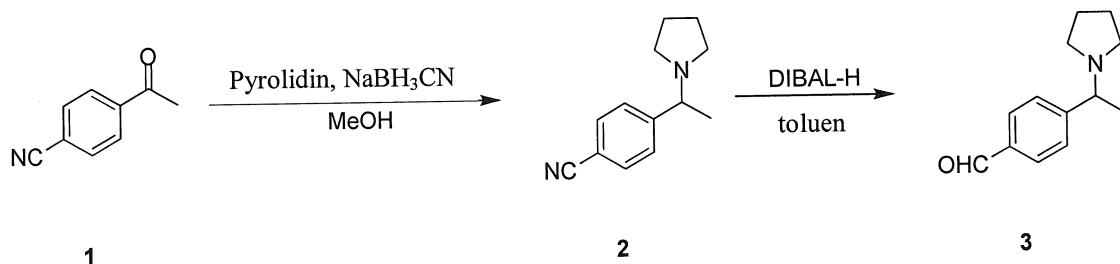
MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24

2-butoxy-7-(4-(1-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ điều chế 4-(1-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzaldehyt:



Bước A: Thêm axit axetic (0,5mL) và natri xyanobohydrua (5,2g, 82,67mmol) vào dung dịch chứa 4-xyanoaxetophenon (4g, 27,56mmol) và pyrrolidin (2,94g, 41,33mmol) trong metanol (100mL) có khuấy và giữ nhiệt độ ở dưới 0°C. Khuấy các chất phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô trong điều kiện áp suất giảm.

Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=1/3) thu được 2,8g 4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)benzonitril dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z : 201 $[M+H]^+$.

Bước B: Ở -20 đến -10°C , thêm dung dịch chứa DIBAL-H (1 M, 20mL, 20mmol) vào dung dịch chứa 4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)benzonitril (2g, 10mmol) trong toluen khan (100mL) trong 1 giờ. Khuấy chất lỏng phản ứng trong 3 giờ nữa, dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=50/1-10/1) thu được 4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)benzaldehyt (680mg, 33,5%) dưới dạng dầu không màu.

(ESI) m/z :204 $[M+H]^+$.

Bước C:

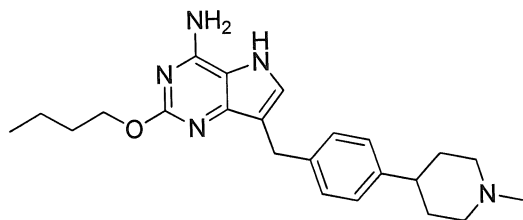
2-butoxy-7-(4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước E, F theo Ví dụ 22.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,50 (s, 2H), 7,44-7,38 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 4,45 (t, $J=6,4,2\text{H}$), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 4H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,72-1,70 (m, 3H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,4,3\text{H}$).

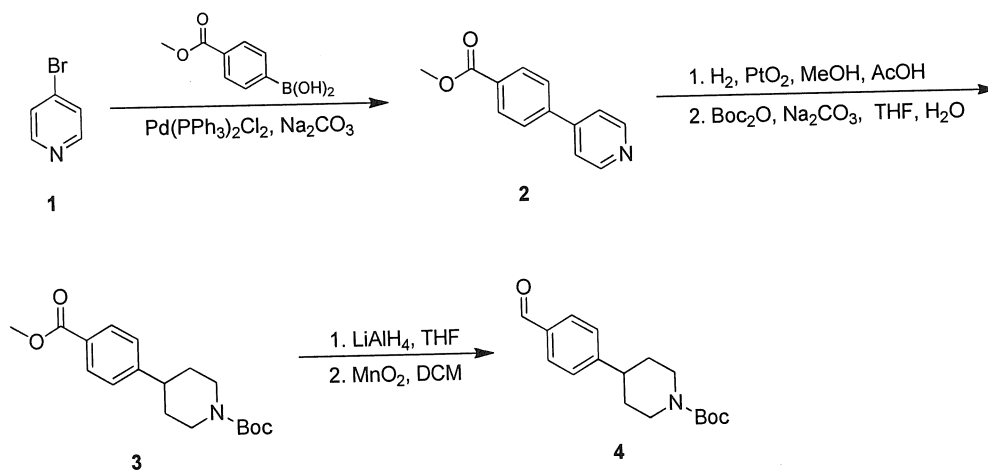
MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25

2-butoxy-7-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ điều chế tert-butyl 4-(4-formylphenyl)piperidin-1-format:



Bước A: Trong môi trường khí nitơ, gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-bromopyridin (3,0g, 19,0mmol), axit (4-(metoxycarbonyl)phenyl)boric (2,63g, 14,6mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,35g, 0,5mmol) và natri cacbonat (6,91g, 65,2mmol) trong 1,2-dimetoxyletan (40mL) đến 90°C và khuấy trong 10 giờ. Cô hỗn hợp thu được trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=6/1-2/1) thu được metyl 4-(pyridin-4-yl)benzoat (2,7g, hiệu suất: 86,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z : 214 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Bước B: Thêm 2mL axit clohydric vào dung dịch chứa metyl 4-(pyridin-4-yl)benzoat (3,8g, 17,8mmol) và PtO_2 (0,2g) trong metanol (40mL) và gia nhiệt hỗn hợp đến khoảng 50°C và khuấy trong môi trường khí hydro (50 psi) trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp thu được và cô phần lọc trong điều kiện áp suất giảm thu được chất thô metyl 4-(piperidin-4-yl)benzoat (4,0g) dưới dạng hydroclorua mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z : 220 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Bước C: Thêm từng phần di-tert-butyl dicacbonat (10,0g, 45,8mmol) vào dung dịch đã trộn chứa metyl 4-(piperidin-4-yl) benzoat (5,0g, 22,8mmol) và kali cacbonat (25,0g, 182,2mmol) trong tetrahydrofuran (50mL)/nước (50mL) có khuấy và giữ nhiệt độ ở dưới 10°C . Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ nữa, pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng etyl axetat (50mL $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=6/1-1/1) thu được tert-butyl 4-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-format

(1,9g, hiệu suất: 26,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,98 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,28 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,84-2,68 (m, 3H), 1,85 (d, $J=12,8\text{Hz}$, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

MS (ESI) m/z : 320 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Bước D: *tert*-butyl 4-(4-formylphenyl)piperidin-1-format được điều chế theo các quy trình của Bước C, D theo Ví dụ 22.

MS (ESI) m/z : 312,1 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

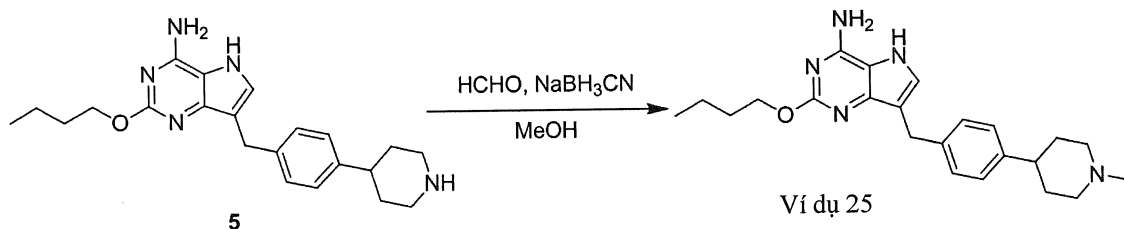
Bước F:

2-butoxy-7-(4-(piperidin-4-yl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước E, F theo Ví dụ 22.

MS (ESI) m/z : 380,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Điều chế

2-butoxy-7-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin:



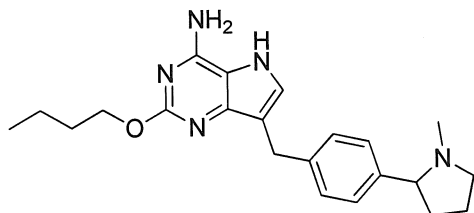
Bước G: Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm natri xyanobohydrua (50mg, 0,796mmol) vào dung dịch chứa 2-butoxy-7-(4-(piperidin-4-yl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (100mg, 0,264mmol) và HCHO (20mg, 0,666mmol) trong metanol (5mL). Khuấy các chất phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Cô lớp hữu cơ trong chân không và tinh chế cặn bằng HPLC điều chế thu được 7,48mg 2-butoxy-7-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin.

^1H NMR (Metanol, 400MHz): δ 7,21 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,11 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 6H), 1,53-1,48 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H).

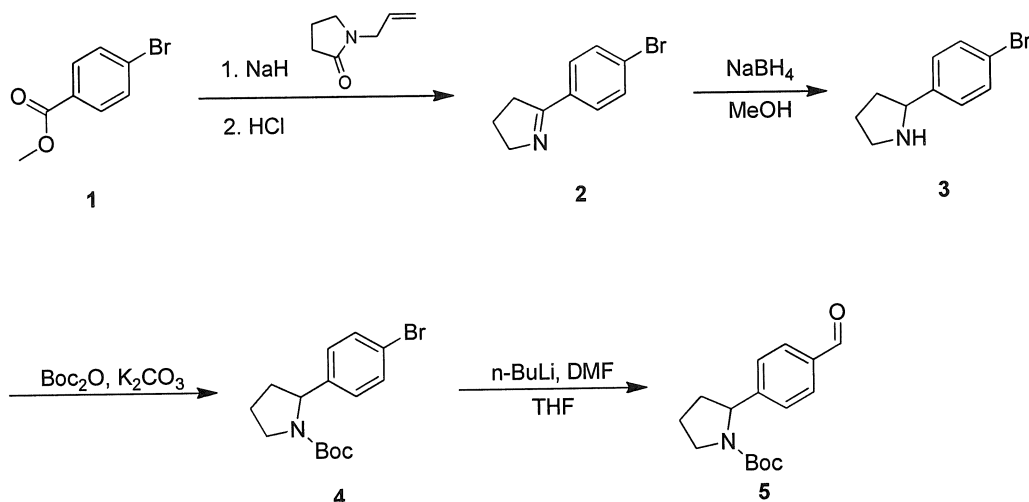
MS (ESI) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 26

2-butoxy-7-(4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ điều chế tert-butyl 2-(4-formylphenyl)pyrrolidin-1-format:



Bước A: Ở 0°C trong môi trường khí N_2 , từ từ thêm 1-allyl-pyrrol-2-on (1,14g, 9,11mmol) và tiếp theo dung dịch chứa methyl 4-bromobenzoat trong tetrahydrofuran khan (10mL) vào hỗn hợp gồm NaH (446mg, 18,6mmol) trong tetrahydrofuran khan (20mL). Khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 2 giờ, tiếp theo làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng axit clohydric 6N. Khuấy hỗn hợp thu được ở 110°C trong 12 giờ và rửa pha nước bằng etyl axetat (50mL). Bazơ hóa hỗn hợp thu được bằng natri hydroxit 1N cho đến khi độ pH đạt tới khoảng 9 và tiếp theo chiết bằng etyl axetat (50mL $\times$ 2). Cô lớp hữu cơ đã thu gom đến khô trong chân không thu được 2,0g 5-(4-bromophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol dưới dạng chất rắn màu vàng, chất này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước B: Ở 0°C , thêm từ từ natri bohydrua (684mg, 18,1mmol) vào dung dịch chứa 5-(4-bromophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (2,0g, 9,0mmol) trong metanol (20mL) có khuấy. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat=2:1) thể hiện nguyên liệu được tiêu thụ hết. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng nước (30mL). Thêm kali cacbonat (1,51g, 10,9mmol) và

Boc₂O (2,3g, 10,5mmol) vào hỗn hợp thu được ở bước trên. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 2 giờ và đĩa sắc ký lớp mỏng (chất phát triển: ete dầu hỏa/etyl axetat=2/1) thể hiện nguyên liệu được tiêu thụ hết. Tiếp theo, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (50mL×2) và cô phần chiết trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel thu được tert-butyl 2-(4-bromophenyl)pyrrolidin-1-format (1,5g, hiệu suất: 51,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước C: Ở -78°C trong môi trường khí nitơ, thêm n-BuLi (1,5mL, 2,76mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(4-bromophenyl)pyrrolidin-1-format (0,6g, 1,839mmol) trong tetrahydrofuran khan (20mL) có khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút, từ từ thêm N,N-dimetylformamit (192mg, 2,63mmol). Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 30 phút nữa và dập tắt bằng 3mL dung dịch nước natri bicacbonat. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (30mL) và chiết bằng etyl axetat (25mL×3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và chưng cất đến khô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu hỏa: etyl axetat=15:1-10:1) thu được tert-butyl 2-(4-formylphenyl)pyrrolidin-1-format (0,4g, hiệu suất: 79,1%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z: 276,0[M+1⁺].

Điều chế

2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-2-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin:

Bước D:

2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-2-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước E, F theo Ví dụ 22.

MS (ESI) m/z: 366,2[M+1⁺].

Điều chế

2-butoxy-7-(4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin:

Bước E:

2-butoxy-7-(4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước G theo Ví dụ 25.

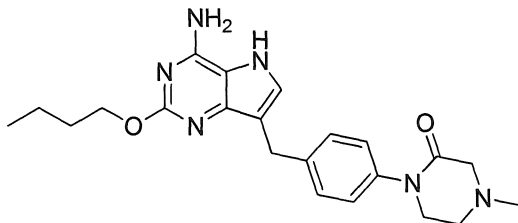
¹HNMR (Metanol-d₄400MHz): δ 7,27 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,30 (t, J=7,4Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,31-2,87 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,89-1,72 (m, 5H), 1,54-1,48 (m,

2H), 0,98 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H).

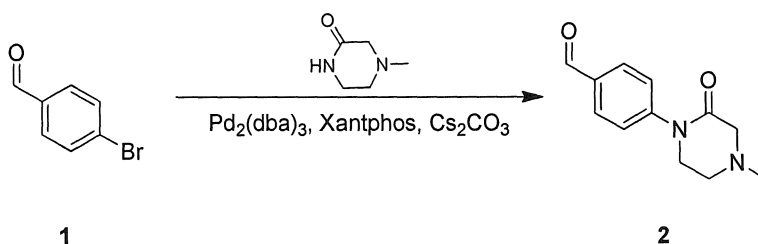
MS (ESI) m/z : 380 $[M+1]^+$.

Ví dụ 27

1-(4-((4-amino-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)-4-metyl piperazin-2-on



Điều chế 4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)benzaldehyt:



Bước A: Thêm nước (1 giọt) vào dung dịch chứa 4-bromo-benzaldehyt (1,8g, 9,73mmol), 4-metyl piperazin-2-on (1,44g, 12,6mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (768mg, 0,84mmol), Xantphos (435mg, 0,75mmol) và xesi cacbonat (5,48g, 16,8mmol) trong dioxan (30mL). Khuấy hỗn hợp trong môi trường khí nitơ ở 90°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp. Cô phần lọc đến khô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel thu được 4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)benzaldehyt (1,8g, 84,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z : 219 $[M+H]^+$.

Điều chế

1-(4-((4-amino-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)-4-metyl piperazin-2-on:

Bước B:

1-(4-((4-amino-2-butoxy-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)-4-metyl piperazin-2-on được điều chế theo các quy trình của Bước E, F theo Ví dụ 22.

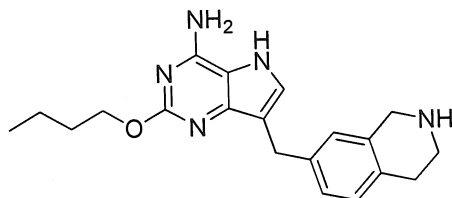
$^1\text{HNMR}$ (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,52 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,27 (s, 2H),

2,89-2,86 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,00 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H).

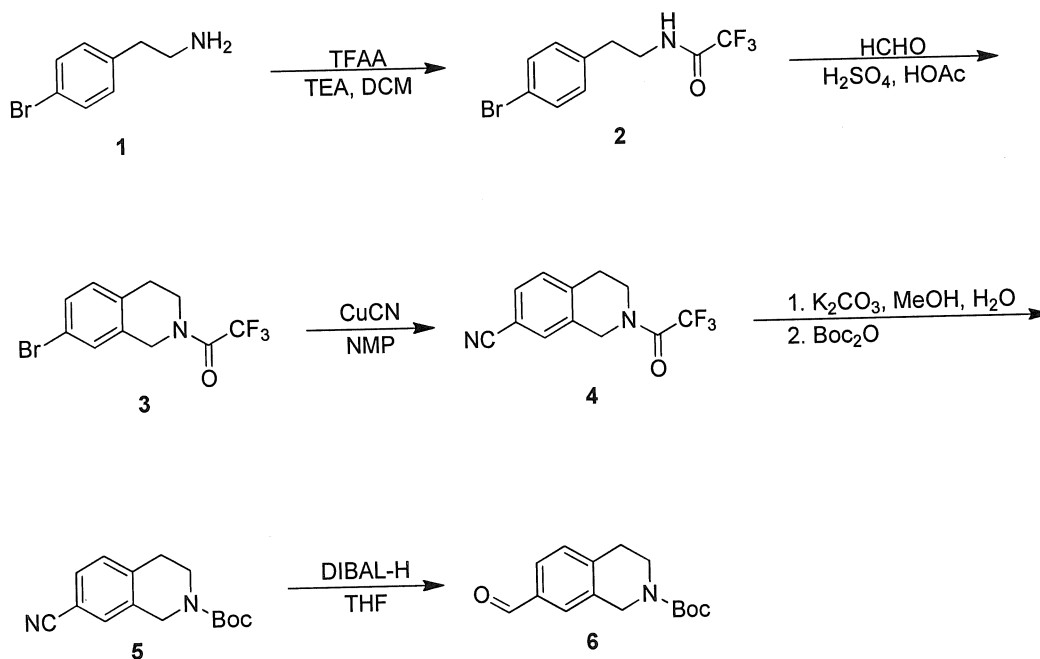
MS (ESI) m/z : 409 $[M+H^+]$.

Ví dụ 28

2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ điều chế tert-butyl 7-formyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat:



Bước A: Trong môi trường khí nitơ ở 0°C , thêm bằng cách nhỏ giọt axit trifloaxetic anhydrit (34g, 0,16 mol) vào dung dịch chứa 2-(4-bromophenyl)etylamin (27g, 0,13 mol) và trietylamin (16,4g, 0,16 mol) trong diclometan khan (300mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và tiếp theo pha loãng bằng nước. Tách lớp hữu cơ và cô đến khô trong chân không thu được N-(4-bromophenetyl)-trifloaxetamid (37g, 96,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z : 296,298 $[M+H^+]$.

Bước B: Thêm từng phần paraformaldehyt (10,2g, 0,34 mol) vào huyền phù chứa

N-(4-bromophenetyl)-trifloaxetamit (37g, 0,12mmol) trong dung dịch axit sulfuric đặc (200mL)/axit axetic (300mL) có khuấy. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, tiếp theo rót vào nước đá (1L) và chiết bằng etyl axetat (400mL×2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: 5% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được 1-(7-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-trifloetyl keton (33g, 89,3%).

MS (ESI) m/z: 308,310[M+H⁺].

Bước C: Thêm đồng xyanua (18g, 0,2 mol) vào dung dịch chứa 1-(7-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-trifloetyl keton (30g, 0,1 mol) trong metylpyrrolidin-2-on khan (300mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 180°C trong môi trường khí nitơ trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, từ từ rót hỗn hợp vào nước đá (500mL) và chiết bằng etyl axetat (200mL×2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không thu được 25g chất thô 2-trifloaxetyl-tetrahydroisoquinolin-7-cacbonitril, chất này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

MS (ESI) m/z: 255[M+H⁺].

Bước D: Hòa tan 2-trifloaxetyl-tetrahydroisoquinolin-7-cacbonitril (25g, 0,1 mol) và kali cacbonat (25g, 0,18 mol) vào hỗn hợp dung môi gồm metanol (300mL) và nước (60mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm từng phần di-tert-butyl dicacbonat (26g, 0,12 mol) trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ nữa, pha loãng bằng nước (200mL) và chiết bằng etyl axetat (200mL×2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: 5% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được tert-butyl 7-xyano-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (14g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z: 259[M+H⁺].

Bước E: Trong môi trường khí nitơ ở -10°C, thêm bằng cách nhỏ giọt diisobutyl nhôm hydrua (1 M, 6mL, 6,0mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl

7-xyano-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (1g, 3,9mmol) trong tetrahydrofuran khan (20mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 5 giờ và dập tắt bằng nước (0,24mL). Tiếp theo, thêm dung dịch nước natri hydroxit 15% (0,24mL) tiếp theo là 0,6mL nước. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút nữa, làm khô bằng magie sulfat khan và lọc. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: 10% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được tert-butyl 7-formyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (700mg, 70%) dưới dạng dầu màu vàng.

MS (ESI) m/z : 262[M+H⁺].

Điều chế

2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin:

Bước F:

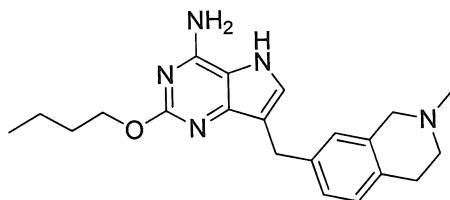
2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước E, F theo Ví dụ 22.

¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 8,49 (s, 2H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,44 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,47 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z : 352[M+H⁺].

Ví dụ 29

2-butoxy-7-((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bằng cách sử dụng

2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin làm nguyên liệu, với quy trình của Bước G theo Ví dụ 25,

2-butoxy-7-((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyri

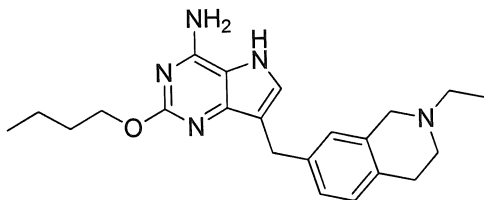
midin-4-amin được điều chế.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,11-7,09 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 4,32 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 366 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 30

2-butoxy-7-((2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bằng cách sử dụng

2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin làm nguyên liệu, với quy trình của Bước G theo Ví dụ 25,

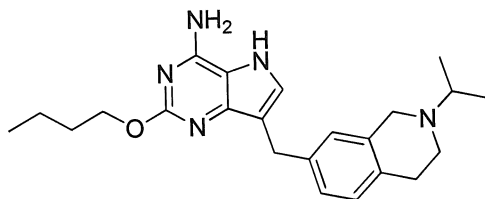
2-butoxy-7-((2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin format được điều chế.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,43 (s, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,45 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,51 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,15 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,42 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 3H), 1,01 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 380 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 31

2-butoxy-7-((2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bằng cách sử dụng

2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin

min làm nguyên liệu, với quy trình của Bước G theo Ví dụ 25,

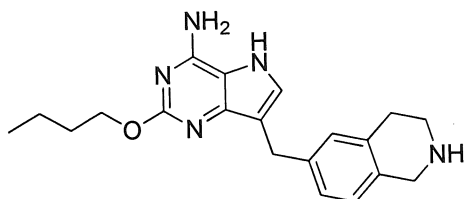
2-butoxy-7-((2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin được điều chế.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,10-7,08 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 4,32 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,90-2,86 (m, 3H), 2,83-2,80 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,17 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H), 1,01 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H).

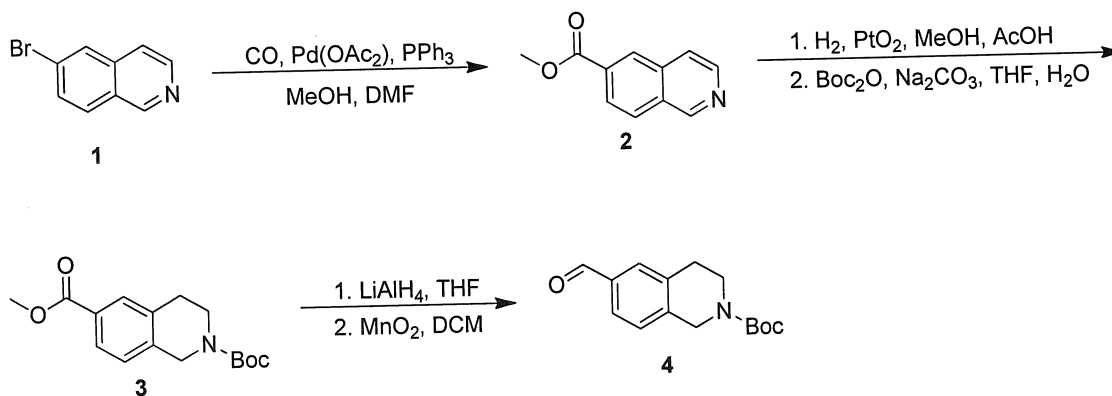
MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32

2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Sơ đồ điều chế N-t-butoxycarbonyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-formaldehyt:



Bước A: Thêm natri axetat (5,0g, 61mmol), triphenylphosphin (3,0g, 11,4mmol) và paladi axetat (2,8g, 12mmol) vào dung dịch đã trộn chứa 6-bromoisôquinolin (10g, 48mmol) trong N, N-dimetylformamit/metanol (V/V=1/1) (200mL). Đặt hỗn hợp thu được vào bình chứa CO ở 300 kPa và gia nhiệt đến 100°C. Sau khi khuấy trong 15 giờ, xác định phản ứng kết thúc bằng LC-MS và lọc các chất phản ứng bằng diatomit (giải hấp bằng etyl axetat). Cô hỗn hợp thu được trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=5/1) thu được metyl isoquinolin-6-carboxylat (8,9g, hiệu suất: 98%).

MS (ESI) m/z : 188 $[M+H]^+$.

Bước B: Trong môi trường khí nitơ, thêm axit axetic (2mL) và PtO_2 (200mg) vào dung dịch chứa methyl isoquinolin-6-carboxylat (10g, 53,5mmol) trong metanol (100mL) có khuấy. Trong môi trường khí hydro, khuấy hỗn hợp ở 40°C trong 3 giờ và lọc bỏ chất xúc tác bằng diatomit. Cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được methyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxylat (9g, hiệu suất: 88%) mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z : 192 $[M+H]^+$.

Bước C: methyl N-t-butoxycarbonyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxylat được điều chế theo các quy trình của Bước C theo Ví dụ 25.

MS (ESI) m/z : 292 $[M+H]^+$.

Bước D: N-t-butoxycarbonyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-formaldehyt được điều chế theo các quy trình của Bước C, D theo Ví dụ 22.

MS (ESI) m/z : 262 $[M+H]^+$.

Điều chế 2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin:

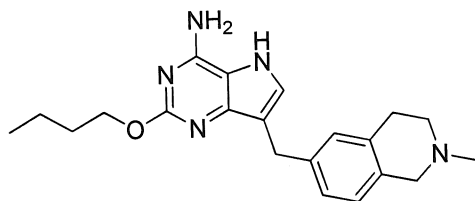
Bước E: 2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin được điều chế theo các quy trình của Bước E, F theo Ví dụ 22.

1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,12-7,09 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,32 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,01 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 352 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33

2-butoxy-7-((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Bằng cách sử dụng 2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)-

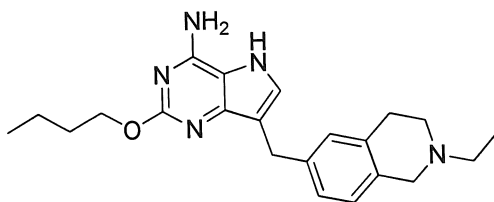
5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin làm nguyên liệu, với quy trình của Bước G theo Ví dụ 25, 2-butoxy-7-((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế.

¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 7,10-7,09 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,32 (t, *J*=6,6Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,01 (t, *J*=7,4Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z*: 366[M+H⁺].

Ví dụ 34

2-butoxy-7-((2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



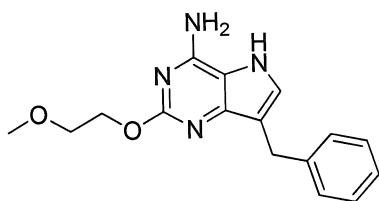
Bằng cách sử dụng 2-butoxy-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin làm nguyên liệu, với quy trình của Bước G theo Ví dụ 25, 2-butoxy-7-((2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin được điều chế.

¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 7,11-7,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 4,32 (t, *J*=6,6Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,21 (t, *J*=7,2Hz, 3H), 1,01 (t, *J*=7,2Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z*: 380[M+H⁺].

Ví dụ 35

7-benzyl-2-(2-metoxyletoxyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



Bước A:

(4-amino-2-(2-metoxyletoxy)-5-((2-(trimetylsilyl)etyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(phenyl)metanol được điều chế theo các quy trình của Bước C, D, E theo Ví dụ 1.

MS (ESI) *m/z*: 445[M+H⁺].

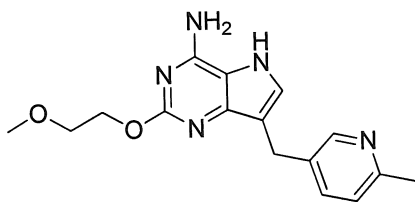
Bước B: 7-benzyl-2-(2-metoxyletoxy)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước G theo Ví dụ 1.

¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 6H), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,42 (s, 3H).

MS (ESI) *m/z*: 299[M+H⁺].

Ví dụ 36

2-(2-metoxyletoxy)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



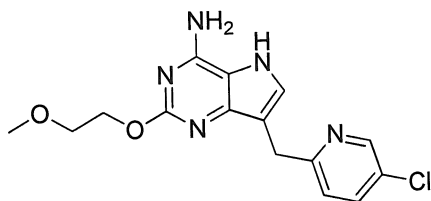
2-(2-metoxyletoxy)-7-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước A, B theo Ví dụ 35.

¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 8,34 (s, 3H), 7,66 (dd, *J*=2,4Hz/*J*=8,0Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

MS (ESI) *m/z*: 314[M+H⁺].

Ví dụ 37

7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-2-(2-metoxyletoxy)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



7-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-2-(2-metoxyletoxy)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước A, B theo Ví dụ 35.

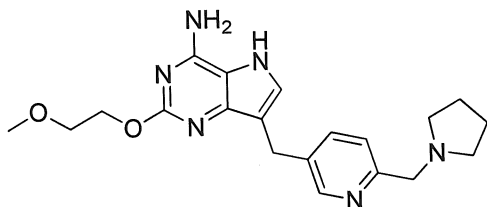
¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (dd,

$J=2,4\text{Hz}/J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,52 (t, $J=4,0\text{Hz}$, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,75 (t, $J=4,0\text{Hz}$, 2H), 3,42 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 334 $[M+H^+]$.

Ví dụ 38

2-(2-metoxyletoxy)-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin



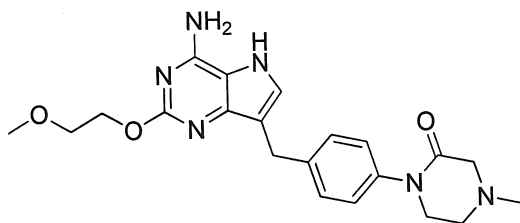
2-(2-metoxyletoxy)-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Bước A, B theo Ví dụ 35.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,36 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,49-4,44 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 4H), 2,10-2,07 (m, 4H).

MS (ESI) m/z : 383 $[M+H^+]$.

Ví dụ 39

1-(4-((4-amino-2-(2-metoxyletoxy)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)-4-metyl-piperazin-2-on



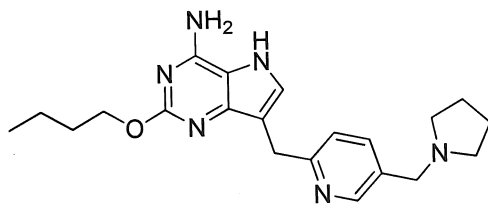
1-(4-((4-amino-2-(2-metoxyletoxy)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)-4-metyl-piperazin-2-on được điều chế theo các quy trình của Bước A, B theo Ví dụ 35.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,65-4,62 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,77-3,76 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 411 $[M+H^+]$.

Ví dụ 40

2-butoxy-7-((5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin



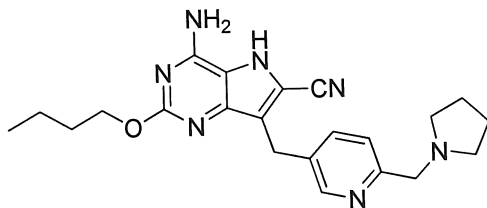
2-butoxy-7-((5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin format được điều chế theo các quy trình của Ví dụ 22.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,61 (s, 1H), 8,46 (brs, 2H), 7,91 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,47 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,44 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,33-3,27 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H).

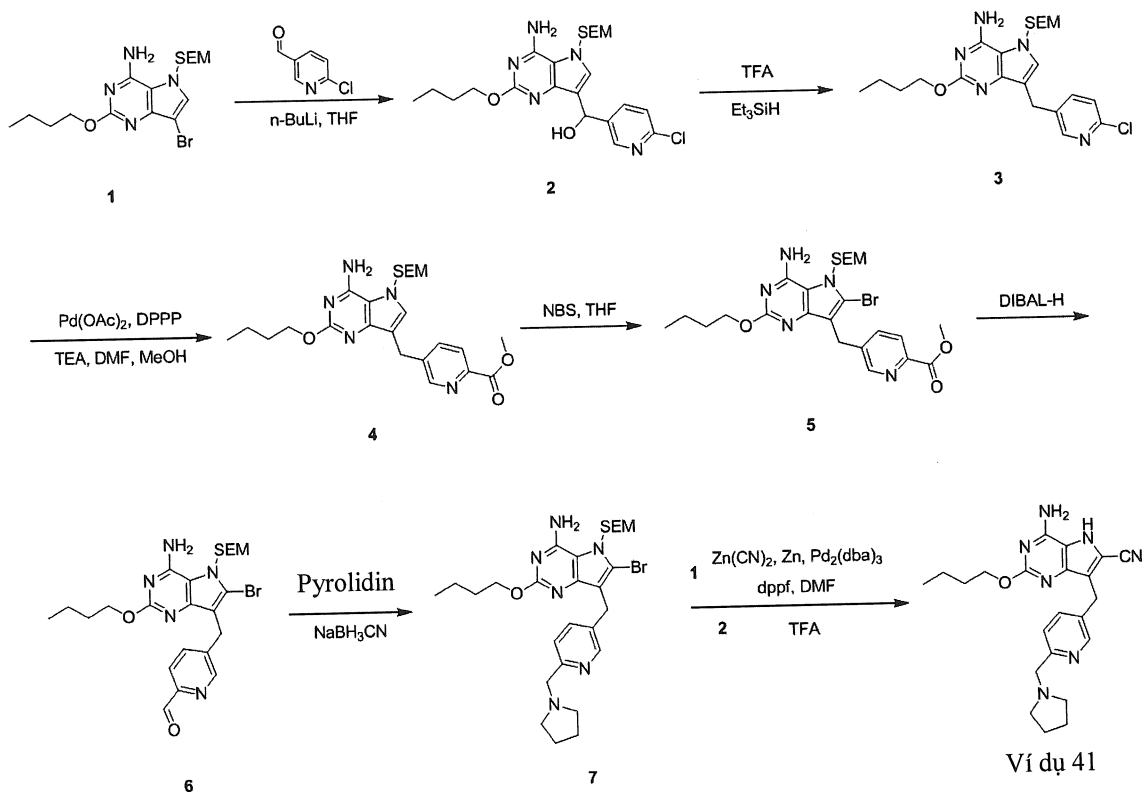
MS (ESI) m/z : 381 $[M+H]^+$.

Ví dụ 41

4-amino-2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)methyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-cacbonitril



Quy trình điều chế Ví dụ 41:



Quy trình điều chế Ví dụ 41:

Bước A: Trong môi trường khí nitơ ở -78°C , thêm $n\text{-BuLi}$ (6,17g, 96,28mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin (10,00g, 24,07mmol) trong tetrahydrofuran khan (200mL). Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 1 giờ, thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa 6-chloropyridine-3-carbaldehyde (10,22g, 72,21mmol) trong tetrahydrofuran (200mL) vào dung dịch thu được. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ nữa, từ từ rót vào nước (150mL), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút và chiết bằng ethyl acetate (100mL $\times$ 3). Rửa pha hữu cơ đã thu gom bằng nước muối bão hòa (50mL $\times$ 2), làm khô bằng natri sulfate khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/ethyl acetate=5/1-1/3) thu được (4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl) (6-clopyridin-3-yl)metanol (5,00g, 43,45%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 8,52 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 7,87 (dd, $J=2,4,8,2\text{Hz}$, 1H), 7,34 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,97 (br, s, 2H), 5,39-5,26 (m, 2H), 4,31 (t, $J=6,7\text{Hz}$, 2H), 3,62-3,49 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,51 (qd, $J=7,5, 14,9\text{Hz}$, 2H), 1,28 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 1,06-0,87 (m, 5H), 0,00 (s, 9H).

MS (ESI) m/z : 478 $[M+H]^+$.

Bước B: Ở nhiệt độ trong phòng, thêm từng phần triethylsilan (6,08g, 52,30mmol) vào dung dịch chứa (4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(6-clopyridinpyridin-3-yl)metanol (5,00g, 10,46mmol) trong axit trifloaxetic (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ xung quanh trong 24 giờ, rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (150mL) và khuấy thêm trong 20 phút, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat (100mL×3). Rửa pha hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (20mL×2), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1) thu được

2-butoxy-7-((6-clopyridin-3-yl)methyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (2,30g, 47,59%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (300MHz, Cloroform-d) δ 8,52 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 7,88 (dd, $J=2,4, 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,89 (br, s, 2H), 5,40-5,23 (m, 2H), 4,31 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 3,66-3,47 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 2H), 1,07-0,82 (m, 5H), 0,00 (s, 9H).

MS (ESI) m/z : 462 $[M+H]^+$.

Bước C: Thêm paladi axetat (111,75mg, 0,5mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (205,30mg, 0,5mmol), triethylamin (1,51g, 14,93mmol) và metanol (797,43mg, 24,89mmol) vào dung dịch chứa 2-butoxy-7-((6-clopyridin-3-yl)methyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (2,30g, 4,98mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL). Cho huyền phù thu được vào buồng chân không và sục khí CO vài lần. Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C và khuấy trong môi trường khí CO (3 MPa) trong 24 giờ. Đĩa sắc ký lớp mỏng (chất phát triển: ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1) thể hiện nguyên liệu được tiêu thụ hết. Lọc bỏ các chất không hòa tan và cô được thực hiện. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (dung môi giải hấp: ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1) thu được methyl 5-((4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)picolinat (1,10g, 45,48%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (300MHz, Cloroform-d) δ 8,76 (d, $J=1,8\text{Hz}$, 1H), 8,06 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,85 (dd, $J=2,0, 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,71 (br, s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,33 (t,

$J=6,5\text{Hz}$, 2H), 4,19-4,08 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,53 (qd, $J=7,4$, 15,0Hz, 2H), 1,28 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,02-0,90 (m, 5H), 0,00 (s, 9H).

MS (ESI) m/z : 486 $[M+H]^+$.

Bước D: Ở nhiệt độ dưới 0°C , thêm từng phần bromosuxinamit (293,18mg, 1,65mmol) vào dung dịch chứa methyl 5-((4-amino-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)picolinat (800,00mg, 1,65mmol) trong tetrahydrofuran (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, pha loãng bằng nước (30mL) và chiết bằng diclometan (20mL $\times$ 2). Làm khô pha hữu cơ đã thu gom bằng magie sulfate và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng đĩa sắc ký lớp mỏng thu được methyl 5-((4-amino-6-bromo-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)picolinat (160,00mg, 17,18%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (300MHz, Cloroform- d) δ 8,83 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 5,85 (br.s., 2H), 5,55 (s, 2H), 4,34 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,71-3,60 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,59-1,47 (m, 2H), 0,98(q, $J=7,8\text{Hz}$, 5H), 0,01 (s, 9H).

MS (ESI) m/z : 565,567 $[M+H]^+$.

Bước E: Trong môi trường khí nitơ ở -78°C , thêm bằng cách nhỏ giọt diisobutyl nhôm hydrua (56,28mg, 0,396mmol) vào dung dịch chứa methyl 5-((4-amino-6-bromo-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)picolinat (150,00mg, 0,266mmol) trong tetrahydrofuran khan (8mL) có khuấy. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Tiếp theo, dập tắt phản ứng bằng metanol (5mL), pha loãng bằng nước (20mL) và chiết bằng ethyl axetat (30mL $\times$ 2). Cô lớp hữu cơ đã thu gom đến khô trong chân không thu được about 150mg chất thô

5-((4-amino-6-bromo-2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)methyl)pyridinaldehyt mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, Cloroform- d) δ 10,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,96-7,80 (m, 2H), 5,72 (br, s, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,34 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,06-0,81 (m, 5H), 0,01 (s, 9H).

MS (ESI) m/z : 535,537 $[M+H]^+$.

Bước F: Thêm natri xyanobohydrua (35,27mg, 0,561mmol) vào dung dịch chứa 5-((4-amino-6-bromo-2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7yl)metyl)pyridinaldehyt (150,00mg, 0,281mmol), pyrrolidin (29,94mg, 0,421mmol), axit axetic (0,2mL) trong tetrahydrofuran(5mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Rót hỗn hợp vào hỗn hợp đá/nước (tỷ lệ thể tích =1/1, 15mL), khuấy trong 20 phút, và chiết bằng etyl axetat (40mL×3). Rửa pha hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (20mL×2), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cạn bằng HPLC điều chế thu được 150mg 6-bromo-2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) *m/z*: 589,591[M+H⁺].

Bước G: Thêm 6-bromo-2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (150,00mg, 254,39 μmol), Pd₂(dba)₃ (23,30mg, 25,44 μmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (14,10mg, 25,44 μmol), kẽm xyanua (59,74mg, 508,78 μmol) và Zn (33,27mg, 508,78 μmol) vào N,N-dimetylformamit khan (2mL), và thay hỗn hợp bằng nitơ và gia nhiệt trong môi trường khí nitơ đến 110°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp bằng nước (30mL) và chiết bằng etyl axetat (25mL×3). Rửa pha hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (30mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Tinh chế cạn bằng TLC điều chế thu được 4-amino-2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-cacbonitril (120mg, 88,05%).

MS (ESI) *m/z*: 536[M+H⁺].

Bước H: Khuấy dung dịch ở 20°C chứa

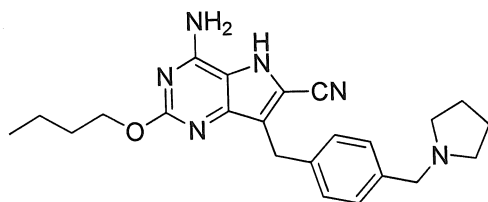
4-amino-2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-cacbonitril (120mg, 0,224mmol) trong axit trifloaxetic (5mL) ở 20°C trong 12 giờ và cô đến khô trong chân không. Tinh chế cạn bằng HPLC điều chế thu được 8,7mg 4-amino-2-butoxy-7-((6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-cacbonitril.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 8,52 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,33 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,61 (s, 4H), 1,82-1,72 (m, 6H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,02-0,99 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 406 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 42

4-amino-2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-6-cacbonitril



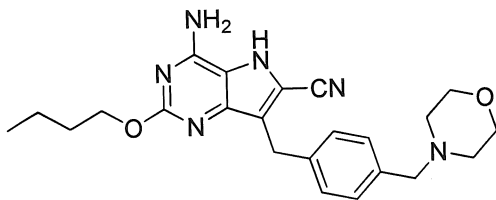
4-amino-2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-6-cacbonitril được điều chế theo quy trình của Ví dụ 41 và Bước A, B, C, D, E, F, g, H của Ví dụ 41.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,34-7,32 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,26-7,24 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,36-4,33 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,57 (brs, 4H), 1,82-1,77 (m, 6H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,00 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI) m/z : 405 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 43

4-amino-2-butoxy-7-(4-(morpholinometyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-6-cacbonitril



4-amino-2-butoxy-7-(4-(morpholinometyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-6-cacbonitril hydroclorua được điều chế theo quy trình của Ví dụ 41 và Bước A, B, C, D, E, F, G H của Ví dụ 41.

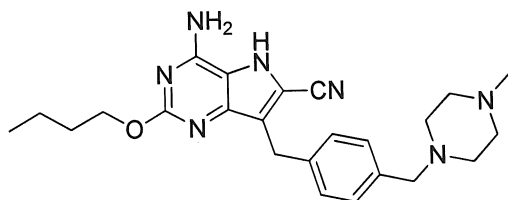
^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,55 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 7,43 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 4,60 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 2H),

3,47-3,35 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 421 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44

4-amino-2-butoxy-7-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril



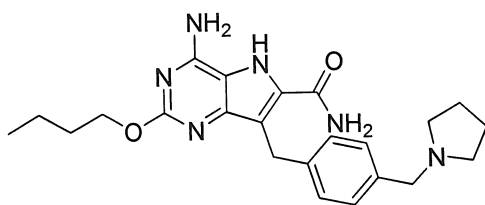
4-amino-2-butoxy-7-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril hydroclorua được điều chế theo quy trình của Ví dụ 41 và Bước A, B, C, D, E, F, G H của Ví dụ 41.

^1H NMR (Metanol- d_4 400MHz): δ 7,61 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 7,42 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 4,60 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,89-3,45 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,61-1,44 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H).

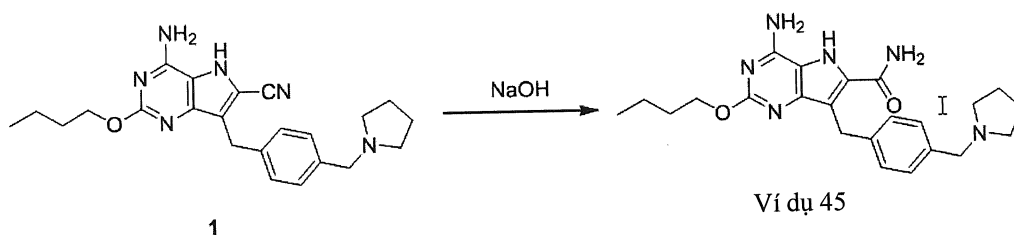
LCMS (ESI) m/z : 434 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45

4-amino-2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)methyl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-formamit



Quy trình điều chế Ví dụ 45:



Bước A: Hòa tan

4-amino-2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-carbonitril (90mg, 0,22mmol) và natri hydroxit (34mg, 0,85mmol) vào dung môi đã trộn gồm metanol (10mL) và nước (10mL) và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp bằng nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (15mL×2). Cô lớp hữu cơ đã thu gom đến khô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 10mg

4-amino-2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-formamit.

¹HNMR (Metanol-*d*4400MHz): δ 7,46 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,32 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 4,58 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,17-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,02 (t, *J*=7,2Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z*: 423 [*M*+*H*⁺].

Ví dụ thực nghiệm 1: Sàng lọc hoạt tính liên kết với thụ thể in vitro đối với thụ thể kiểu Toll 7 và thụ thể kiểu Toll 8

Chất phản ứng:

Tế bào HEK-hTLR7 xanh dương và tế bào HEK-hTLR8 xanh dương (có thể mua từ InvivoGen)

Môi trường DMEM

Huyết thanh thai bò bất hoạt nhiệt

Thuốc thử kháng Mycoplasma NormocinTM

bleomycin

blastixidin

Sơ đồ:

1. Điều chế đĩa hợp chất 96 lỗ:

Pha loãng hợp chất 3 lần theo gradien bằng DMSO bằng cách sử dụng POD làm việc lỏng bắt đầu ở nồng độ 10mmol/L và pha loãng 10 điểm (cột hai đến cột 11, và mỗi điểm hai lần). Ở cột 12, thêm 1μL 5mg/mL hợp chất dương R848 làm đối chứng dương tính; và ở cột 1, thêm 1μL DMSO làm đối chứng âm tính. Mỗi lỗ chứa 1μL DMSO.

2. Thu gom tế bào trong bình nuôi cấy và pha loãng mật độ tế bào đến 250,000 tế bào/mL.

3. Thêm 200 μ L (50,000 tế bào/lỗ) huyền phù tế bào vào đĩa hợp chất đã điều chế và nồng độ cuối của DMSO trong mỗi lỗ là 0,5%.

4. Ủ đĩa nuôi cấy chứa tế bào và hợp chất trong thiết bị ủ CO₂ trong 24 giờ ở 37°C, 5%CO₂.

5. Sau 24 giờ ủ, lấy 20 μ L dịch nổi từ mỗi lỗ cho vào đĩa thử nghiệm trong suốt loại 96 lỗ. Thêm vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm 180 μ L thuốc thử Quanti-Blue và ủ đĩa trong thiết bị ủ ở 37°C, 5%CO₂ trong 1 giờ.

6. Sau 1 giờ, xác định thành phần phosphatase kiềm trong 20 μ L dịch nổi bằng cách sử dụng Microplate Reader OD650.

7. EC₅₀ của mỗi hợp chất được thu bằng phần mềm Prism.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1

hợp chất	TLR7 EC ₅₀	hợp chất	TLR7 EC ₅₀	hợp chất	TLR7 EC ₅₀
Ví dụ 1	C	Ví dụ 16	B	Ví dụ 31	B
Ví dụ 2	C	Ví dụ 17	B	Ví dụ 32	B
Ví dụ 3	C	Ví dụ 18	B	Ví dụ 33	B
Ví dụ 4	B	Ví dụ 19	B	Ví dụ 34	B
Ví dụ 5	C	Ví dụ 20	B	Ví dụ 35	C
Ví dụ 6	B	Ví dụ 21	B	Ví dụ 36	C
Ví dụ 7	B	Ví dụ 22	B	Ví dụ 37	C
Ví dụ 8	B	Ví dụ 23	C	Ví dụ 38	B
Ví dụ 9	C	Ví dụ 24	B	Ví dụ 39	B
Ví dụ 10	C	Ví dụ 25	A	Ví dụ 40	B
Ví dụ 11	B	Ví dụ 26	B	Ví dụ 41	A
Ví dụ 12	B	Ví dụ 27	B	Ví dụ 42	A
Ví dụ 13	B	Ví dụ 28	B	Ví dụ 43	A
Ví dụ 14	B	Ví dụ 29	B	Ví dụ 44	A
Ví dụ 15	B	Ví dụ 30	B	Ví dụ 45	B

Lưu ý: $1\text{nM} \leq A \leq 100\text{nM}$; $100\text{nM} < B \leq 1000\text{nM}$; $1000\text{nM} < C \leq 50\mu\text{M}$.

Kết quả thử nghiệm đối đầu của Hợp chất ví dụ 21 và chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620 được thể hiện trong Bảng 2:

Bảng 2

Mẫu (hợp chất đề mục)	TLR7 EC ₅₀ (nM)	TLR8 EC ₅₀ (nM)
GS-9620	517	7867
Ví dụ 21	160	11632

Kết quả: Hợp chất ví dụ 21 theo sáng chế thể hiện hoạt tính liên kết với thụ thể *in vitro* với thụ thể kiểu Toll 7 cao hơn so với chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620 và hoạt tính liên kết với thụ thể *in vitro* với thụ thể kiểu Toll 8 thấp hơn so với chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620.

Ví dụ thực nghiệm 2: Thử nghiệm tế bào đơn nhân máu ngoại vi

Mục đích của ví dụ này là xác định mức biểu hiện của xytokin 24 giờ sau kích thích đối với tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) với hợp chất. Thử nghiệm dịch nổi tế bào mà không pha loãng và xác định trực tiếp các mức IFN- α và TNF- α . Trước hết, điều chế hợp chất thành dung dịch gốc DMSO 20mM và pha loãng 10 lần theo gradien bằng môi trường tế bào với tổng số 11 điểm pha loãng. Thêm hợp chất trong 9 điểm pha loãng (nồng độ cao nhất là 200 $\mu\text{mol/L}$) vào đĩa 96 lỗ với 50 μL trong mỗi lỗ. Tiêm tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người mới, với 150 μL trong mỗi lỗ chứa 450,000 tế bào. Ủ đĩa nuôi cấy tế bào trong thiết bị ủ ở 37°C, 5%CO₂ trong 24 giờ. Sau khi ủ, ly tâm đĩa nuôi cấy ở 1200 rpm trong 5 phút và thu gom dịch nổi và bảo quản ở -20°C để xác định. Việc xác định xytokin được thực hiện bằng cách sử dụng Cytometric Bead Array (CBA) của BD-Pharmingen trên bào kế dạng dòng chảy. Bằng cách sử dụng phương pháp xác định ở trên, nồng độ được chất thấp nhất kích thích mức xytokin cao hơn gấp 3 lần so với mức phát hiện được thấp nhất được gán trị số MEC (Minimal Effective Concentration) trong thử nghiệm kích thích xytokin.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 3:

Bảng 3

Ví dụ	INF- α MEC	Ví dụ	INF- α MEC	Ví dụ	INF- α MEC
4	C	28	B	31	B
21	A	29	A	42	A
22	B	30	B		

Lưu ý: $0,01\text{nM} \leq A \leq 1\text{nM}$; $1\text{nM} < B \leq 10\text{nM}$; $10\text{nM} < C \leq 100\mu\text{M}$.

Kết quả thử nghiệm đối đầu của Hợp chất ví dụ 21 và chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620 được thể hiện trong Bảng 4:

Bảng 4

Mẫu (hợp chất đề mục)	INF- α MEC (nM)	TNF- α MEC (nM)
GS-9620	50	500
Hợp chất ví dụ 21	5	500

Kết quả: Hợp chất ví dụ 21 theo sáng chế thể hiện hoạt tính cảm ứng IFN- α *in vitro* cao hơn so với chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620 và hiện hoạt tính cảm ứng TNF- α tương đương với GS-9620 trong PBMC.

Ví dụ thực nghiệm 3: Dược động học ở chuột cống

12 chuột cống SD đực được chia thành 4 nhóm với 3 chuột SD trong mỗi nhóm. 2 nhóm được dùng bằng cách tiêm tĩnh mạch lần lượt 1mg/kg chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620 và Hợp chất ví dụ 21 theo sáng chế là 10% dung dịch nước hydroxypropyl- β -cyclodextrin (nồng độ là 0,5mg/mL). 2 nhóm còn lại được dùng qua đường miệng 5mg/kg GS-9620 và Hợp chất ví dụ 21 là huyền phù nước tinh khiết 0,5% methylxenluloza/0,2% Tween 80 (nồng độ là 1mg/mL). Mỗi chuột tiêm tĩnh mạch được lấy mẫu máu nguyên để điều chế thành huyết tương 2, 15, 30 phút và 1, 2, 4, 8, 24 giờ liên tục sau khi dùng hóa chất. Mỗi chuột dùng qua đường miệng được lấy mẫu máu nguyên để điều chế thành huyết tương 15, 30 phút và 1, 2, 4, 8, 24 giờ liên tục sau khi dùng hóa chất. Nồng độ trong huyết tương của GS-9620 và Hợp chất ví dụ 21 được xác định bằng LC-MS/MS. Kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Nồng độ dược chất trong huyết tương trung bình				
Tên hợp chất	GS-9620		Hợp chất ví dụ 21	
Thời gian (giờ)	IV1 (1 mpk)	PO1 (5 mpk)	IV2 (1 mpk)	PO2 (5 mpk)
0,083	170	--	318	--
0,25	102	56,3	141	69,4
0,5	65,4	33,2	109	41,6
1	48,1	83,4	74,3	36,4
2	21,6	136	48,9	186
4	13	16,7	37,7	51,2
8	4,17	9,49	31,6	23,9
24	ND	ND	3,94	5,25
C0 hoặc Cmax(nM)	220	164	478	186
T1/2 (giờ)	2,57	2,24	5,76	6,24
Vdss (L/kg)	32,8	--	29	--
Cl (mL/phút/kg)	205	--	65,8	--
AUC0-last (nM.giờ)	185	316	641	699
AUC0-inf (nM.giờ)	201	359	676	749

Kết quả: Trong điều kiện tương tự, hợp chất Ví dụ 21 theo sáng chế, so với chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620, thể hiện thời gian bán hủy lâu hơn và phơi nhiễm cao hơn ở chuột cống.

Ví dụ thực nghiệm 4: Dược động học *in vivo* trong mô hình vịt con nhiễm virus viêm gan b

Thiết kế thử nghiệm và quy trình: Vịt Bắc Kinh 1 ngày tuổi được dùng qua đường trong tĩnh mạch huyết thanh vịt dương tính với virus viêm gan b ở vịt. Sau 7 ngày, các con được dùng theo nhóm, 6 con/nhóm. Nhóm đối chứng: nước muối bình thường. Mẫu thử nghiệm: GS-9620 và hợp chất Ví dụ 21, hai nhóm dùng liều đối với mỗi mẫu: 20mg/kg và 5mg/kg. Mẫu được dùng qua đường trong dạ dày: 20mg/kg các nhóm được dùng một lần sau mỗi ngày thứ ba (cứ 3 ngày dùng một lần) và 5mg/kg nhóm được dùng một lần mỗi ngày trong 16 ngày. Dược chất đối chứng dương tính lamivudin do hãng GlaxoSmithKline sản xuất, là 50mg/kg đối với dùng qua đường trong dạ dày, dùng 2 lần/ngày trong 16 ngày. Đối với nhóm đối chứng nhiễm virus viêm gan b ở vịt, dung môi được sử dụng thay cho dược chất. 7 ngày sau nhiễm, máu được lấy trước khi dùng (T0), 8 ngày sau khi dùng (T8), 16 ngày sau khi dùng (T16) và 3 ngày sau khi dùng (P3), và huyết thanh vịt được tách và bảo quản lạnh. Huyết thanh vịt được dùng để xác định ADN của virus viêm gan b ở vịt (DHBV-DNA)

và hiệu quả của GS-9620, Hợp chất ví dụ 21 và đối chứng dương tính lamivudin đối với virus viêm gan b ở vịt được so sánh. Xác định ADN huyết thanh vịt (DHBV-DNA): Các huyết thanh vịt khác nhau trong một mẻ được xác định về mức DHBV-DNA trong máu vịt bằng PCR định lượng huỳnh quang thời gian thực. Phân tích thống kê: Phân tích theo cặp và theo nhóm được sử dụng để tính ý nghĩa của việc ức chế bằng được chất đối với DHBV-DNA huyết thanh vịt để đánh giá. Hiệu quả được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6

Nhóm	% ức chế HBV-DNA huyết thanh vịt trước và sau khi dùng		
	T8	T16	P3
Nhóm đối chứng: nước muối bình thường	32,01±44,57	35,96±56,40	65,2±16,7
GS-9620 20mg/kg	99,13±1,83**	98,26±1,50**	-132,97±352,35
Hợp chất ví dụ 21 20mg/kg	100,0±0**	98,80±1,84*	92,81±13,79**
GS-9620 5mg/kg	98,66±2,75**	78,02±51,69	70,60±47,66
Hợp chất ví dụ 21 5mg/kg	99,96±0,06**	99,36±1,07**	95,55±3,56**
lamivudin 50mg/kg	99,76±0,28**	99,44±0,99**	95,26±11,20**

Kiểm định t theo nhóm, so với nhóm đối chứng virus ở cùng thời điểm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Kết quả: So với chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620, Hợp chất ví dụ 21 theo sáng chế, trong cùng điều kiện, thể hiện hiệu quả tốt hơn trong mô hình vịt con nhiễm virus viêm gan b: đối với 20mg/kg (ba ngày dùng một lần), tỷ lệ ức chế là rất đáng kể; đối với 5mg/kg (một lần dùng mỗi ngày), tỷ lệ ức chế của Hợp chất ví dụ 21 thể hiện ưu điểm đáng kể; 3 ngày sau khi dùng dùng, nhóm GS-9620 20mg/kg (ba ngày dùng một lần) thể hiện sự đảo ngược sao chép HBV-ADN trong khi không có sự đảo ngược được tìm thấy ở nhóm Hợp chất ví dụ 21 tương ứng.

Ví dụ thực nghiệm 5: Dược động học *in vivo* ở mô hình chuột nhắt HDI (tiêm thủy động lực) nhiễm virus viêm gan b

Thiết kế thử nghiệm và quy trình:

Đường: Dùng qua đường trong dạ dày

Thời gian dùng: ngày 1 đến ngày 7, tổng cộng 7 ngày

Các nhóm dùng: nhóm 1: chất dẫn, 10% HP-β-CD; nhóm 2: GS-9620, 20mg/kg; nhóm 3: Hợp chất ví dụ 21, 20mg/kg

Ở các ngày 1, 3, 5 và 7, mẫu huyết tương được lấy 4 giờ sau khi dùng; và ở ngày

7, mẫu gan được lấy 4 giờ sau khi dùng. Các chi tiết được thể hiện trong Bảng 7.

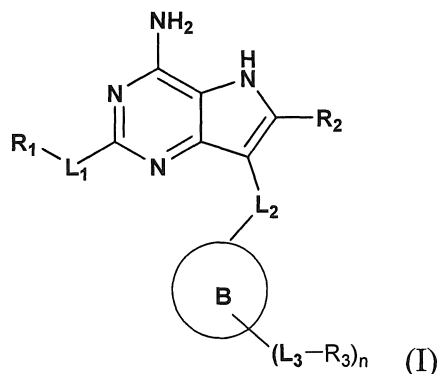
Bảng 7

Nhóm	Số chuột/nhóm	Tiêm Plasmid		Dùng				Thời gian lấy mẫu máu	Thời gian lấy mẫu gan
		Plasmid (μ g/con)	Plasmid được tiêm và thời gian	hợp chất	Liều (mg/kg)	Thể tích (ml/kg)	Đường dùng		
1	7	~20	HDI pAAV2-HB V 1.3 mer,	Chất dẫn	/	10	Qua đường trong dạ dày, ngày 1 đến ngày 7, một lần/ngày	ngày 1, 3, 5, 7, 4 giờ sau khi dùng	ngày 7, 4 giờ sau khi dùng
2				GS-9620	20				
3				Ví dụ (21)	20				

Kết quả chi tiết về dược động học *in vivo* trong mô hình chuột nhắt HDI (tiêm thủy động lực) nhiễm virus viêm gan b được thể hiện trên Fig.1 và Fig.2. Kết quả: Số liệu về số lượng bản sao HBV trong huyết tương và gan được thể hiện, Hợp chất ví dụ 21, trong cùng điều kiện có hiệu quả tốt hơn so với chất chủ vận thụ thể kiểu Toll 7 đối chứng GS-9620.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

L_1 là $-O-$

L_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NHS(=O)_2-$ và $-S(=O)_2NH-$, trong đó các nhóm ở trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, hydroxyl, thiol, amino, $COOH$, $-CONH_2$, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó hydroxyl, thiol, amino, $COOH$, $-CONH_2$, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

B được chọn từ nhóm aryl và heteroaryl;

L_3 được chọn từ nhóm bao gồm C_{0-6} alkylen, imino, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ và $-S(=O)_2-$, trong đó C_{0-6} alkylen và imino nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, amino, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó amino, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xyclohydrocarbyl,

heteroxyclohydrocarbyl 3-10 cạnh, aryl và heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ; hoặc

R_3 và L_3 cùng với nguyên tử liền kề tại vòng B tạo ra vòng có 5-8 cạnh no hoặc không no, vòng có 5-8 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ;

n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $-R$, $-OR$, $=O$, $-SR$, $-NR_2$, $=NR$, $-C(halogen)_3$, $-CR(halogen)_2$, $-CR_2(halogen)$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $-NRC(=O)R$, $-NRC(=O)OR$, $-NRC(=O)NRR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)NRR$, $-OC(=O)OR$, $-C(=O)R$, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NRR$, $-S(=O)R$, $-NRS(=O)_2R$, $-NRS(=O)_2NRR$, $-NRS(=O)_2OR$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=S)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=S)OR$, $-C(=O)SR$, $-C(=S)SR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=S)NRR$, $-C(=NR)NRR$ và $-NRC(=NR)NRR$; R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl, aryl 3-8 cạnh, heteroaryl, arylalkyl và heteroarylalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ,

L_1 là $-O-$

L_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ và $-S(=O)_2-$, trong đó nêu trên $-CH_2-$ và $-NH-$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

3. Hợp chất theo điểm 2, khác biệt ở chỗ,

L_1 là $-O-$

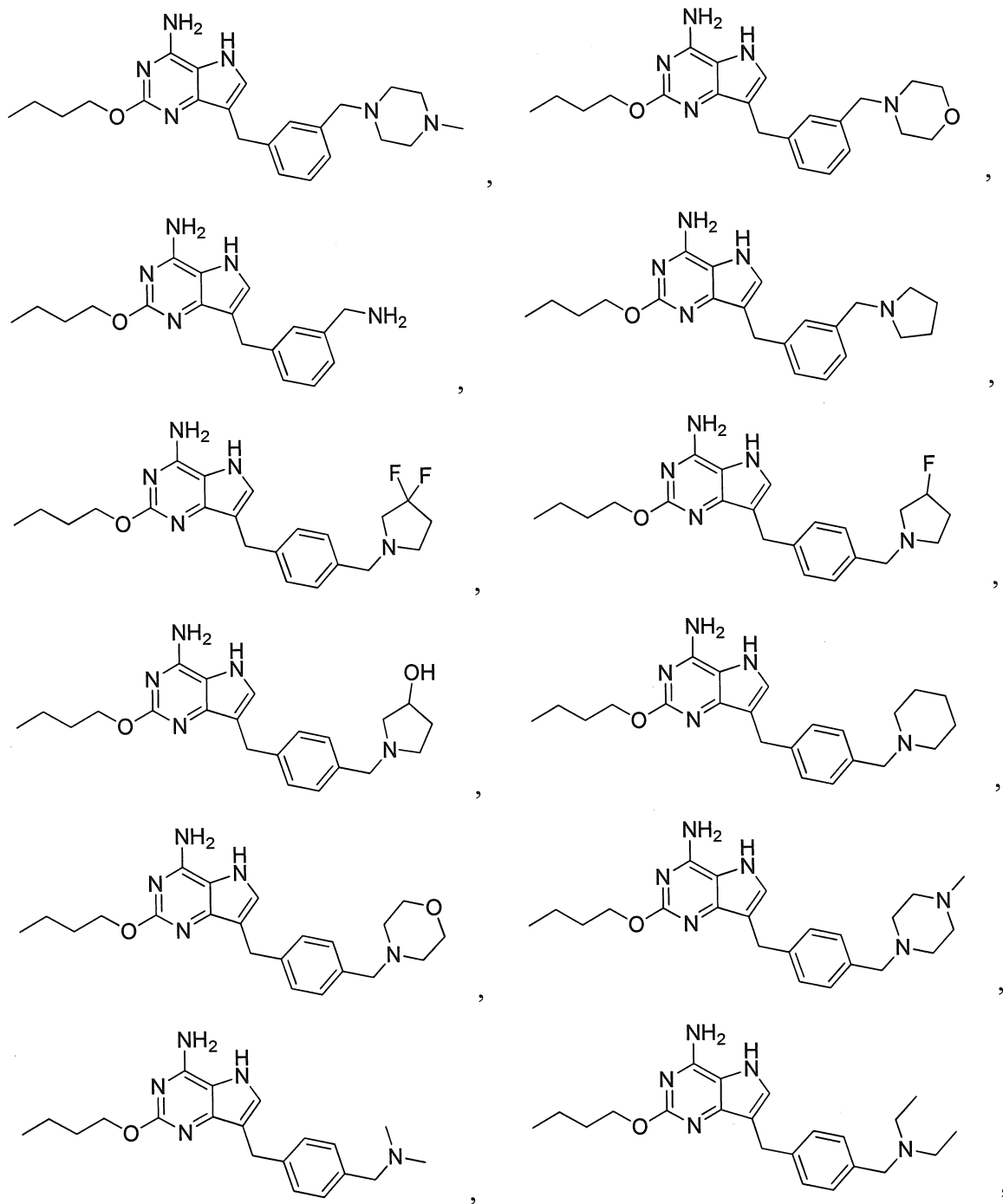
L_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-$ và $-CH_2-$, trong đó nêu trên $-CH_2-$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

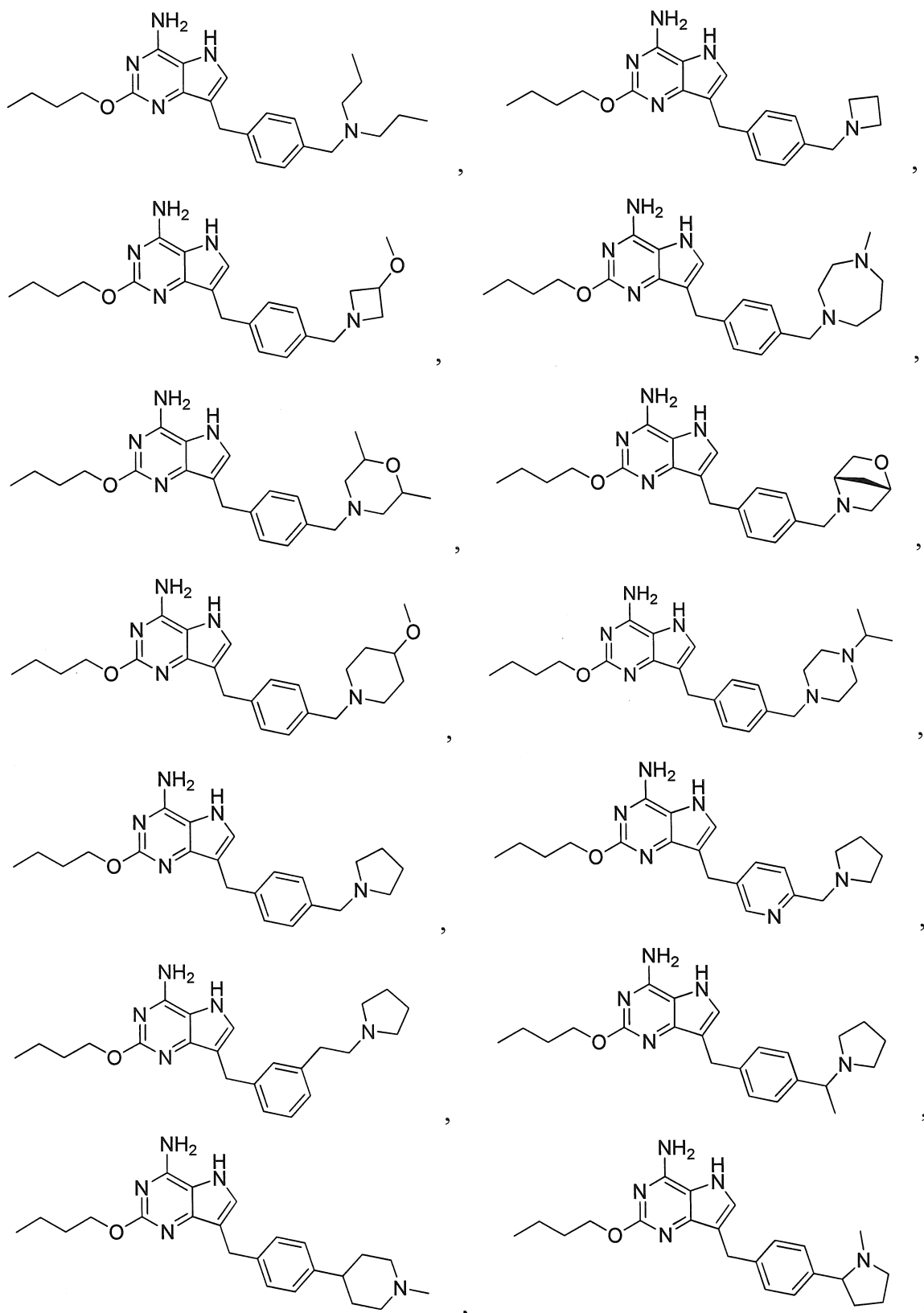
4. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-6 cạnh, aryl và heteroaryl, trong đó nêu trên C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-6 cạnh, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .

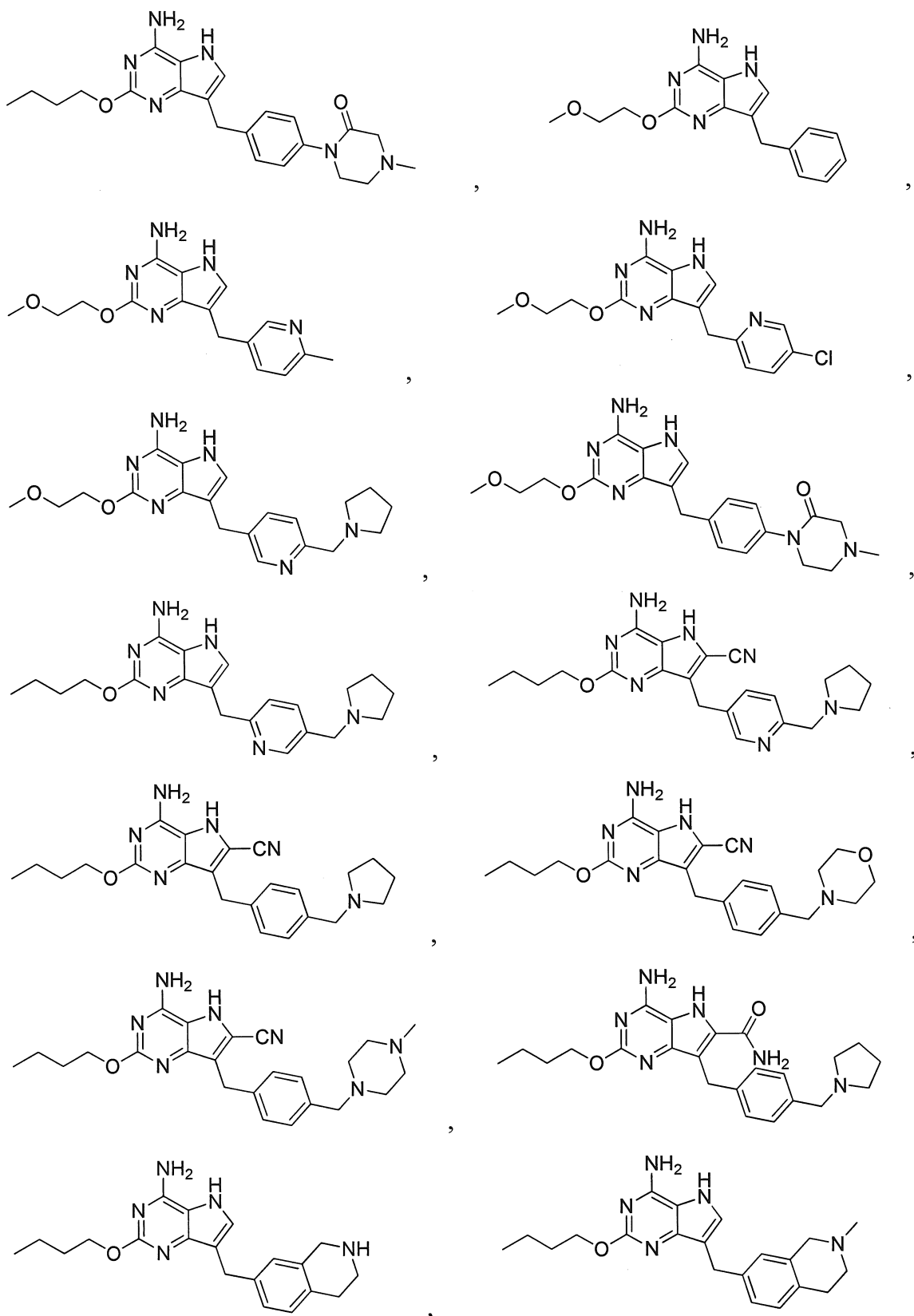
5. Hợp chất theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .
6. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, hydroxyl, amino, $-CONH_2$ và C_{1-6} alkyl, trong đó hydroxyl, amino, $-CONH_2$ và C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .
7. Hợp chất theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano và $-CONH_2$, trong đó $-CONH_2$ nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .
8. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, B được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và pyridyl.
9. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, L_3 được chọn từ nhóm bao gồm C_{0-6} alkylen, trong đó C_{0-6} alkylen nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .
10. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, R_3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, amino, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, 3-8 cạnhheteroxyclohydrocarbyl, aryl và heteroaryl, trong đó amino, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xyclohydrocarbyl, heteroxyclohydrocarbyl 3-8 cạnh, aryl và heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 ; hoặc R_3 và L_3 cùng với nguyên tử liền kề tại vòng B tạo ra vòng có 5-8 cạnh no hoặc không no, vòng có 5-8 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_4 .
11. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, R_4 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $-R$, $-OR$, $=O$, $-SR$, $-NR_2$, $=NR$, $-C(halogen)_3$, $-CR(halogen)_2$, $-CR_2(halogen)$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $-NRC(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)NRR$, $-C(=O)R$, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NRR$, $-S(=O)R$, $-NRS(=O)_2R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$ và $-C(=O)NRR$.

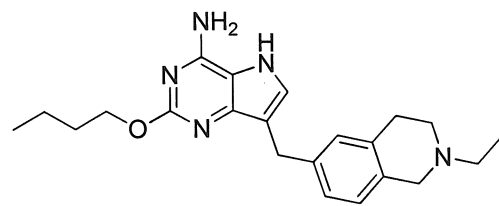
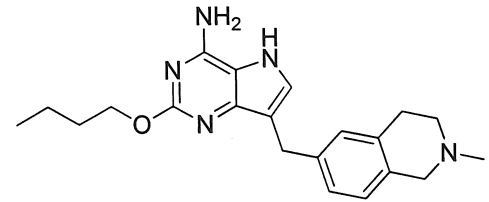
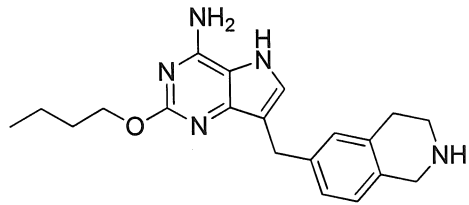
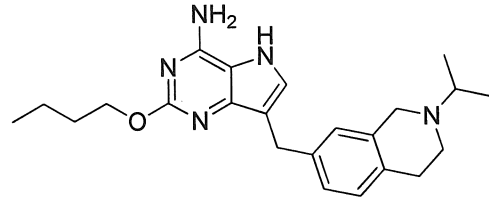
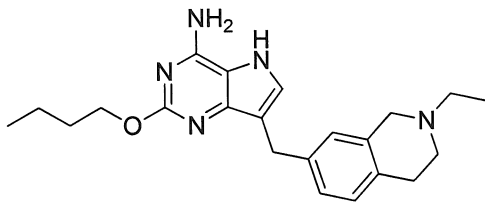
12. Hợp chất theo điểm 11, khác biệt ở chỗ, R_4 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xiano, $-R$, $-OR$, $=O$, $-NR_2$, $=NR$, $-C(\text{halogen})_3$, $-CR(\text{halogen})_2$ và $-CR_2(\text{halogen})$.

13. Hợp chất có công thức sau:









hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ 1-13 hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị và một hoặc nhiều chất mang được dụng hoặc tá dược.

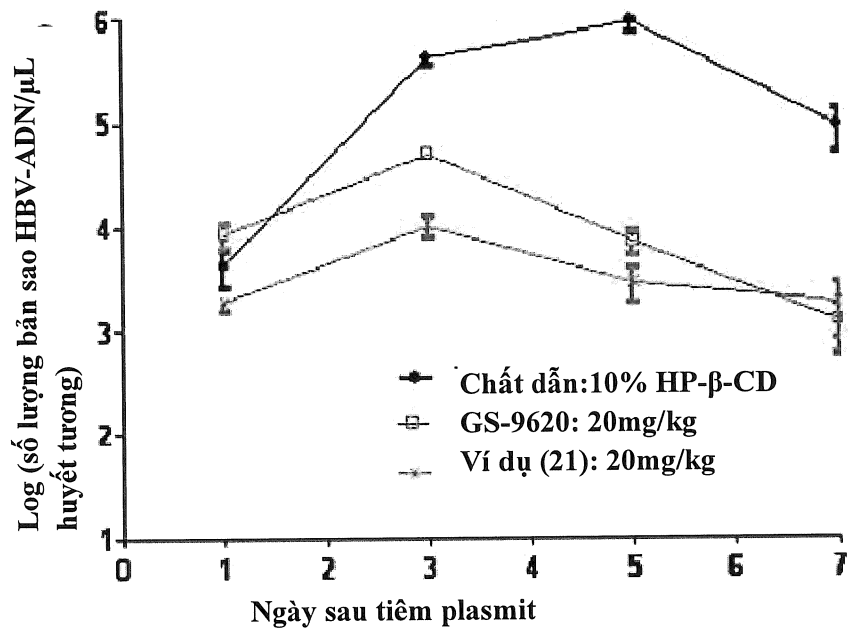


Fig.1

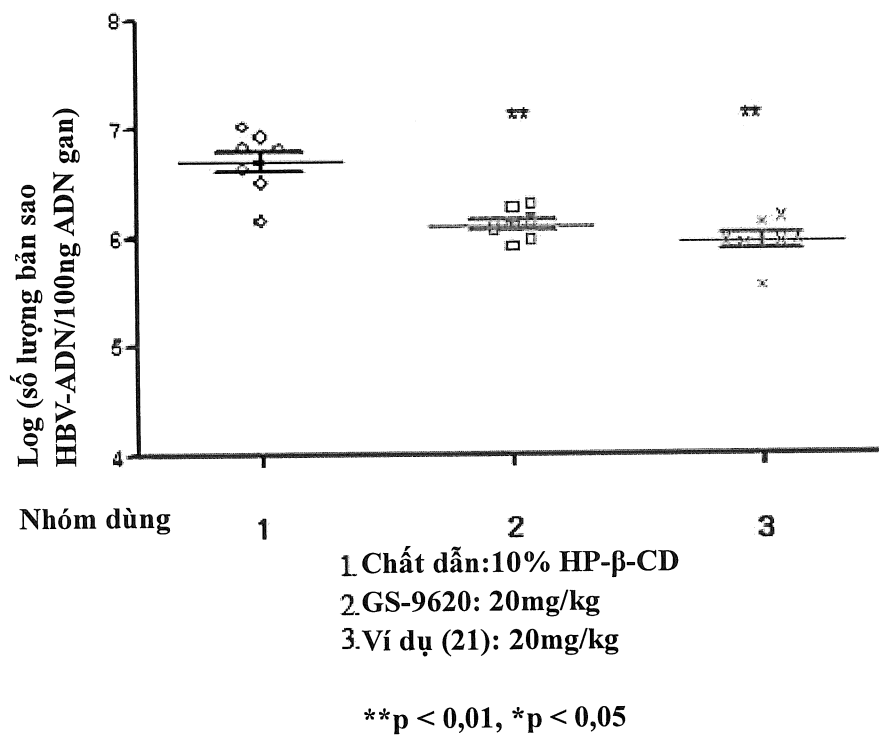


Fig.2