



(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

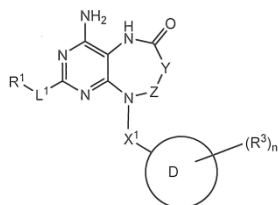


1-0032832

(51)⁷ C07D 475/06; A61P 31/12; A61P 35/00; (13) B
C07D 487/04; C07D 475/08; C07D
475/12; A61K 31/519

- (21) 1-2011-01604 (22) 07/12/2009
(86) PCT/US2009/067002 07/12/2009 (87) WO 2010/077613 08/07/2010
(30) 61/121,061 09/12/2008 US; 61/170,404 17/04/2009 US; 61/224,386 09/07/2009 US;
61/227,378 21/07/2009 US; 61/242,635 15/09/2009 US
(45) 25/08/2022 413 (43) 25/11/2011 284A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America
(72) DESAI, Manoj, C. (US); HALCOMB, Randall, L. (US); HRVATIN, Paul (US);
HUI, Hon Chung (US); MC FADDEN, Ryan (US); ROETHLE, Paul, A. (US);
YANG, Hong (CN).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

- (54) CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ GIỐNG TOLL, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG VÀ
HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐỂ ĐIỀU CHẾ CHÚNG
(57) Sáng chế đề xuất các chất điều biến thụ thể TLR có công thức II:



hợp chất có công thức II

hoặc đồng phân hỗn hợp, hoặc muối dược dụng của nó, các hợp phần chứa các hợp chất này, và các phương pháp bào chế các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến các hợp chất dẫn xuất pteridinon và pyrimidiazepinon và các hợp phần được dựng chứa chúng, các chất này điều biến chọn lọc thụ thể giống toll (toll-like receptor-TLR, ví dụ như TLR7), và các phương pháp bào chế các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ thống miễn dịch bẩm sinh cung cấp cho cơ thể phòng tuyến đầu tiên để chống lại sự xâm nhập của các vi sinh vật gây bệnh. Trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, tác nhân gây bệnh khi xâm nhập vào cơ thể được phát hiện bởi thụ thể được mã hóa ở dòng gốc, sự hoạt hóa thụ thể này khởi đầu cho đợt truyền tín hiệu dẫn đến kích thích sản sinh xytokin. Các thụ thể của hệ thống miễn dịch bẩm sinh có tính đặc hiệu rộng, phát hiện các cấu trúc phân tử được bảo tồn cao trong số các vi sinh vật gây bệnh khác nhau. Một họ trong các thụ thể này được biết là các thụ thể giống toll (Toll-like receptors-TLRs), do sự đồng dạng của chúng với các thụ thể được phát hiện và đặt tên lần đầu tiên ở ruồi giấm, và có mặt trong các tế bào như các đại thực bào, các tế bào đuôi gai, và các tế bào biểu mô.

Có ít nhất 10 thụ thể giống toll khác nhau ở động vật có vú. Các phối tử và các đợt truyền tín hiệu tương ứng đã được phát hiện bởi một số thụ thể trong các thụ thể này. Ví dụ, TLR2 được hoạt hóa bởi lipoprotein của vi khuẩn (ví dụ, E. coli.), TLR3 được hoạt hóa bởi ARN sợi kép, TLR4 được hoạt hóa bởi lipopolysaccarit (ví dụ, LPS hoặc endotoxin) của vi khuẩn Gram âm (ví dụ, Salmonella và E. coli O157:H7), TLR5 được hoạt hóa bởi flagellin của vi khuẩn di động (ví dụ, Listeria), TLR7 phát hiện và đáp ứng với imiquimod và TLR9 được hoạt hóa bởi các chuỗi CpG không được metyl hóa trong ADN của vi sinh vật gây bệnh. Sự kích hoạt mỗi thụ thể này dẫn đến hoạt hóa nhân tố phiên mã NF- κ B, và các phân tử truyền tín hiệu khác tham gia vào việc điều biến sự biểu hiện của các gen xytokin, bao gồm các gen mã hóa yếu tố hoại tử khối u alpha (Tumor Necrosis factor alpha-TNF- α), interleukin-1 (IL-1) và các chemokin đã biết. Các chất chủ vận của TLR7 là các chất kích thích miễn dịch và gây ra sự sản xuất interferon- α nội sinh *in vivo*.

Có một số bệnh, rối loạn, và các tình trạng liên quan đến TLRs mà các liệu pháp sử dụng chất chủ vận TLR được tin là có triển vọng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là u hắc tố, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tế bào nền, ung thư biểu mô tế bào thận, u tủy, viêm mũi dị ứng, bệnh hen suyễn, COPD, viêm loét đại tràng, xơ gan, và nhiễm virus như HBV, các virus *Flaviviridae*, HCV, HPV, RSV, SARS, HIV, hoặc virus cúm.

Phương pháp điều trị nhiễm virus *Flaviviridae* bằng chất chủ vận TLR đặc biệt có triển vọng. Các virus thuộc họ *Flaviviridae* chứa ít nhất ba gen phân biệt bao gồm các *pestivirus*, *flavivirus*, và các *hepacivirus* (Calisher, *et al.*, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Trong khi các *pestivirus* gây ra nhiều bệnh ở động vật có giá trị kinh tế như virus gây tiêu chảy ở bò (BVDV-Bovine Viral Diarrhea Virus), virus gây sốt kinh điển ở lợn (SCFV-Classical Swine Fever Virus, dịch tả lợn) và virus gây bệnh biên giới ở cừu (BDV-Border Disease of Sheep), tầm quan trọng của chúng với bệnh ở người ít được biết (Moennig, V., *et al.*, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Các *Flavivirus* chịu trách nhiệm về các bệnh quan trọng ở người như sốt xuất huyết và sốt vàng trong khi *hepacivirus* gây nhiễm virus viêm gan siêu vi C ở người. Các bệnh quan trọng khác do nhiễm virus gây ra bởi họ *Flaviviridae* bao gồm virus West Nile (WNV), virus viêm não Nhật Bản (JEV-Japanese Encephalitis Virus), virus viêm não do ve truyền, virus Junjin, virus viêm não Murray Valley, virus viêm não ST Louis, virus gây sốt xuất huyết Omsk và virus Zika. Như vậy, các bệnh do nhiễm virus thuộc họ *Flaviviridae* gây ra các tổn thất lớn về số người tử vong, sự hoành hành của bệnh tật và tổn thất về kinh tế trên khắp thế giới. Do đó, có một sự cần thiết trong việc phát triển các phương pháp điều trị hữu hiệu đối với nhiễm virus *Flaviviridae*.

Virus viêm gan siêu vi C (HCV) là nguyên nhân dẫn đầu gây bệnh gan mạn tính trên toàn thế giới (Boyer, N. *et al.* J Hepatol. 32:98-112, 2000) do đó một mục tiêu quan trọng của các nghiên cứu chống virus hiện nay là hướng đến phát triển các phương pháp cải tiến để điều trị nhiễm HCV mạn tính ở người (Di Besceglie, A.M. và Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., *et al.*, J. Med. Chem. **2005**, 48, 1-20; Maradpour, D.; *et al.*, Nat. Rev. Micro. **2007**, 5(6), 453-463). Một số phương pháp điều trị HCV được tổng hợp bởi Bymocl *et al.* trong tài liệu Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000). Hiện nay, có hai hợp chất kháng virus chính là ribavirin, một chất tương tự nucleosit, và interferon-alpha (α) (IFN), các chất này hữu ích để điều trị nhiễm HCV mạn tính ở người. Ribavirin độc lập không có hiệu lực làm giảm mức ARN virus, có độc tính cao, và được biết là gây thiếu máu. Tổ hợp của IFN và ribavirin đã được thông báo là có hiệu lực trong việc kiểm soát viêm gan siêu vi C mạn tính (Scott, L. J., *et al.* Drugs **2002**, 62, 507-556) nhưng ít hơn một nửa số bệnh nhân được nhận phương pháp điều trị này thể hiện kết quả bền vững.

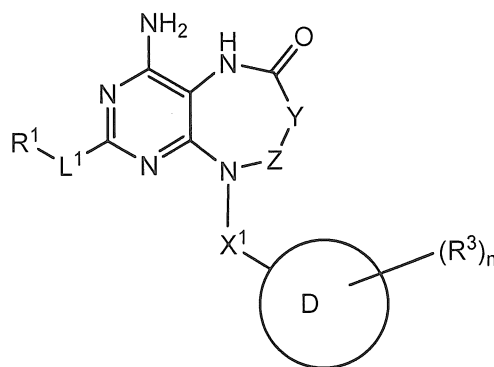
HCV được phát hiện bởi cơ chế nhận biết virus bẩm sinh mà gây ra đáp ứng IFN nhanh (Dustin, *et al.*, Annu. Rev. Immunol. **2007**, 25, 71-99). Có khả năng các nguồn gốc của IFN là, ít nhất, các tế bào gan bị nhiễm và đặc biệt là các tế bào đuôi gai bạch cầu (pDC-plasmacytoid Dendritic Cell) mà biểu hiện ở mức cao các thụ thể TLR7 và tiết ra lượng lớn IFN. Horsmans, *et al.* (Hepatology, **2005**, 42, 724-731), đã chứng minh rằng liệu trình điều trị 7 ngày bằng chất chủ vận TLR7 isatoribin làm giảm nồng độ virus trong huyết tương ở các bệnh nhân bị nhiễm

HCV. Lee, *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 1828-1833), đã chứng minh rằng sự kích thích TLR7 có thể sinh ra sự miễn dịch với HCV bằng cả cơ chế IFN và cơ chế độc lập IFN. Các cơ chế này cũng bộc lộ rằng TLR7 được biểu hiện ở các tế bào gan thông thường cũng như các tế bào gan bị nhiễm HCV. Các kết quả kết hợp này ủng hộ kết luận rằng sự kích thích các thụ thể TLR7, như là thông qua việc cung cấp chất chủ vận TLR7, là một cơ chế hữu hiệu để điều trị hiệu quả nhiễm HCV tự nhiên. Với sự cần thiết các phương pháp điều trị nhiễm HCV hiệu quả hơn, có một sự cần thiết để phát triển các chất chủ vận TLR7 an toàn và có hiệu lực điều trị.

Các pteridin-6,7-dion liên quan về cấu trúc đã được bộc lộ bởi Breault, *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 6100-6103. Các purineone liên quan về cấu trúc đã được bộc lộ trong tài liệu EP 1 939 201 A1, WO 2006/117670 A1, và WO 2008/101867 A1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



hợp chất có công thức II

hoặc đồng phân hỗn hợp; hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Y-Z là $-\text{CR}^4\text{R}^5-$, $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}^4\text{R}^5-$, $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$, $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, hoặc $-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$;

L^1 là $-\text{NR}^8-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)-$ hoặc liên kết đồng hóa trị;

R^1 là alkyl, alkyl được thế, haloalkyl, alkenyl, alkenyl được thế, alkynyl, alkynyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, carboxycyl, carboxycyl được thế, carboxycylalkyl, carboxycylalkyl được thế, heteroxycyl, heteroxycyl được thế, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroarylalkyl, heteroarylalkyl được thế, carboxycylheteroalkyl, carboxycylheteroalkyl được thế, heteroxycylheteroalkyl,

heteroxyclylheteroalkyl được thế, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, heteroarylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl được thế.

X^1 là alkylen, alkylen được thế, heteroalkylen, heteroalkylen được thế, alkenylen, alkenylen được thế, alkynylen, alkynylen được thế, carboxycylen, carboxycylen được thế, heteroxycylen, heteroxycylen được thế, $-NR^8$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-S(O)$ -, $S(O)_2$ -, hoặc một liên kết;

D là carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế đã nêu được thế bằng một hoặc hai nhóm $-L^2-NR^6R^7$; hoặc

D là heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế đã nêu bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử N;

mỗi L^2 độc lập là alkylen, alkylen được thế, heteroalkylen, heteroalkylen được thế, hoặc một liên kết đồng hóa trị;

mỗi R^3 độc lập là halogen, xyano, azido, nitro, alkyl, alkyl được thế, hydroxyl, amino, heteroaryl, heteroaryl được thế, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, $-CHO$, $-C(O)OR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^8$, carboxyclyl, carboxyclyl được thế, carboxyclylalkyl, carboxyclylalkyl được thế, alkenyl, alkenyl được thế, alkynyl, alkynyl được thế, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-N(R^9)S(O)_2R^8$, $-N(R^9)S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2NR^9R^{10}$;

n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, haloalkyl, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, carboxyclyl, carboxyclyl được thế, carboxyclylalkyl, carboxyclylalkyl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroarylalkyl, heteroarylalkyl được thế, carboxyclylheteroalkyl, carboxyclylheteroalkyl được thế, heteroxyclylheteroalkyl, heteroxyclylheteroalkyl được thế, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, heteroarylheteroalkyl, hoặc heteroarylheteroalkyl được thế, xyano, azido, OR^8 , $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$; hoặc

R^4 và R^5 được mang cùng với nguyên tử C mà chúng cùng gắn vào tạo thành một vòng hydrocacbon, vòng hydrocacbon được thế, dị vòng hoặc dị vòng được thế; hoặc

R^4 và R^5 khi ở trên cùng một nguyên tử C, được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là $-C(O)$ - hoặc $-C(NR^8)$ -; hoặc

hai R^4 hoặc hai R^5 trên các nguyên tử cacbon cạnh nhau khi được mang cùng với các nguyên tử C mà chúng gắn vào tạo thành vòng hydrocacbon, vòng hydrocacbon được thế, dị vòng hoặc dị vòng được thế có từ 3 đến 6 cạnh;

mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, alkenyl, alkenyl được thế, alkynyl, alkynyl được thế, haloalkyl, haloalkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, carboxycyl, carboxycyl được thế, carboxycylalkyl, carboxycylalkyl được thế, heteroxycyl, heteroxycyl được thế, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroarylalkyl, heteroarylalkyl được thế, carboxycylheteroalkyl, carboxycylheteroalkyl được thế, heteroxycylheteroalkyl, heteroxycylheteroalkyl được thế, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, heteroarylheteroalkyl, hoặc heteroarylheteroalkyl được thế, $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2NR^9R^{10}$; hoặc

R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng cùng gắn vào tạo thành dị vòng được thế hoặc dị vòng không được thế, dị vòng này có thể chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử khác nữa được chọn từ N, O, P hoặc S; hoặc

R^7 được mang cùng với L^2 , và nguyên tử N mà chúng cùng gắn vào, tạo thành dị vòng được thế hoặc dị vòng không được thế có từ 3 đến 8 cạnh, dị vòng này có thể chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử khác nữa được chọn từ N, O, S hoặc P;

R^8 là H, alkyl, alkyl được thế, haloalkyl, alkenyl, alkenyl được thế, alkynyl, alkynyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, carboxycyl, carboxycyl được thế, carboxycylalkyl, carboxycylalkyl được thế, heteroxycyl, heteroxycyl được thế, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroarylalkyl, heteroarylalkyl được thế, carboxycylheteroalkyl, carboxycylheteroalkyl được thế, heteroxycylheteroalkyl, heteroxycylheteroalkyl được thế, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, heteroarylheteroalkyl, hoặc heteroarylheteroalkyl được thế; và

mỗi R^9 và R^{10} độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, alkenyl, alkenyl được thế, alkynyl, alkynyl được thế, haloalkyl, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, carboxycyl, carboxycyl được thế, carboxycylalkyl, carboxycylalkyl được thế, heteroxycyl, heteroxycyl được thế, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroarylalkyl, heteroarylalkyl được thế, carboxycylheteroalkyl, carboxycylheteroalkyl được thế, heteroxycylheteroalkyl, heteroxycylheteroalkyl được thế, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, heteroarylheteroalkyl, hoặc heteroarylheteroalkyl được thế; hoặc

R^9 và R^{10} được mang cùng với nguyên tử N mà chúng cùng gắn vào, tạo thành dị vòng được thế hoặc dị vòng không được thế;

trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl được thế, alkynyl được thế, heteroalkyl được thế, carboxycyl được thế, carboxycylalkyl được thế, heteroxycyl được thế, heteroxycylalkyl được thế, arylalkyl được thế, heteroarylalkyl được thế, carboxycylheteroalkyl được thế, heteroxycylheteroalkyl được thế, arylheteroalkyl được thế, heteroarylheteroalkyl được thế, alkylen được thế, heteroalkylen được thế, alkenylen được thế, alkynylen được thế, carboxycylen được thế, hoặc heteroxycylen được thế được thế độc lập bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -halogen, -R, -O⁻, =O, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -N(+)R₃, =NR, -C(halogen)₃, -CR(halogen)₂, -CR₂(halogen), -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -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)₂NR, -S(=O)R, -NRS(=O)₂R, -NRS(=O)₂NRR, -NRS(=O)₂OR, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(O)(OR)(OR), -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; trong đó mỗi R độc lập là H, alkyl; xycloalkyl, aryl, arylalkyl, hoặc heteroxycyl.

Trong khi không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, các tác giả của sáng chế hiện tin rằng các hợp chất có công thức II là các chất chủ vận của TLR7 và cũng có thể là chất chủ vận của các TLR khác.

Hợp chất có công thức II theo sáng chế có thể được dùng để điều trị nhiễm virus bao gồm bước cung cấp một lượng có hiệu lực trị liệu. Các hợp chất được cung cấp cho người cần trị bệnh, như người bị nhiễm virus thuộc họ *Flaviviridae*, như virus viêm gan siêu vi C. Tình trạng nhiễm virus có thể là nhiễm HCV cấp tính hoặc mạn tính. Các kết quả điều trị là làm giảm gánh nặng do virus hoặc thanh thải ARN.

Một hướng khác của sáng chế bao gồm quy trình bào chế dược phẩm điều trị nhiễm virus có chứa một hợp chất có công thức II. Trong một phương án, nhiễm virus là nhiễm HCV cấp tính hoặc mạn tính. Trong một phương án, dược phẩm có tác dụng làm giảm gánh nặng do virus hoặc thanh thải ARN.

Trong một hướng khác, dược phẩm điều trị để điều trị nhiễm virus thuộc họ *Flaviviridae* được đề xuất bao gồm bước cung cấp một lượng có hiệu lực trị liệu một hợp chất có công thức II cho bệnh nhân cần điều trị. Hợp chất có công thức II được cung cấp cho người cần điều trị, như người bị nhiễm các virus thuộc họ *Flaviviridae*. Trong một phương án khác, hợp chất có công thức II được cung cấp cho người cần điều trị, như người bị nhiễm virus HCV. Trong một phương án, dược phẩm có tác dụng làm giảm gánh nặng do virus hoặc thanh thải ARN ở bệnh nhân.

Trong một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được dùng cho điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh gây ra do nhiễm virus, trong đó nhiễm virus gây ra do một loại virus được chọn từ nhóm bao gồm virus gây sốt xuất huyết, virus gây sốt vàng, virus West Nile, virus viêm não Nhật Bản, virus viêm não do ve truyền, virus Junjin, virus gây viêm não Murray Valley, virus gây viêm não ST Louis, virus gây sốt xuất huyết Omsk, virus gây tiêu chảy ở bò, virus Zika và virus gây viêm gan siêu vi C; bằng cách cung cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu lực trị liệu một hợp chất có công thức II, hoặc một muối được dụng của nó.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm chứa một hợp chất có công thức II để điều trị nhiễm virus thuộc họ *Flaviviridae*. Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất một hợp chất có công thức II để sử dụng trong điều trị nhiễm virus *Flaviviridae*. Trong một phương án, nhiễm virus *Flaviviridae* là nhiễm HCV cấp tính hoặc mạn tính. Trong một phương án tác dụng của hợp chất là làm giảm gánh nặng do virus hoặc thanh thải ARN ở bệnh nhân.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm chứa một hợp chất của sáng chế để điều trị hoặc ngăn ngừa HCV.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất hợp phần được dụng chứa một hợp chất có công thức II và một hoặc nhiều chất mang được dụng hoặc tá được. Hợp phần được dụng của hợp chất có công thức II có thể còn chứa thêm một hoặc nhiều hợp chất trị liệu khác. Một hoặc nhiều hợp chất trị liệu khác có thể, nhưng không chỉ giới hạn là, các chất được chọn từ nhóm bao gồm: các interferon, ribavirin hoặc các chất tương tự với nó, các chất ức chế HCV NS3 proteaza (NS - Nonstructural protein - Protein không cấu trúc), các chất ức chế alpha-glucosidaza 1, các chất bảo vệ gan, các chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit của HCV NS5A polymeraza, các chất ức chế không nucleotit của HCV NS5B polymeraza, các chất ức chế HCV NS5A, các chất chủ vận TLR7, các chất ức chế xyclopholin, các chất ức chế HCV IRES (IRES-internal ribosome entry site-vị trí bám ribosom bên trong), các chất cải thiện được động học, và các thuốc khác để điều trị HCV, hoặc các hỗn hợp của các chất trên.

Trong một hướng khác, tổ hợp, hợp phần hoặc chế phẩm được dụng chứa một lượng có hiệu lực một hợp chất có công thức II, và một hợp chất thứ hai có tính chất kháng HCV được đề xuất để điều trị hoặc ngăn ngừa các triệu chứng hoặc tác động của nhiễm HCV ở động vật bị nhiễm.

Trong một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức II và các muối được dụng của nó và tất cả các dạng chất triệt quang (raxemat), chất đồng phân đối ảnh, chất đồng

phân không đối quang, chất đồng phân hỗn hợp, dạng đa hình, dạng đa hình giả và dạng vô định hình của hợp chất này.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất các qui trình và các hợp chất trung gian mới được bộc lộ ở đây mà hữu ích để tổng hợp các hợp chất có công thức II.

Trong các hướng khác, sáng chế đề xuất các quy trình mới để tổng hợp, phân tích, tách, phân lập, tinh chế, xác định tính chất, và thử nghiệm các hợp chất có công thức II.

Sáng chế bao gồm sự kết hợp của các hướng và phương án, cũng như các phương án ưu tiên, như được mô tả ở đây xuyên suốt bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thực hiện tham chiếu chi tiết đến các yêu cầu bảo hộ của sáng chế, các ví dụ của nó được minh họa kèm theo các cấu trúc và công thức. Khi sáng chế sẽ được mô tả cùng với các điểm yêu cầu bảo hộ được đánh số, nó sẽ được hiểu rằng chúng không được dùng với ý định để giới hạn sáng chế trong các yêu cầu bảo hộ này. Ngược lại, sáng chế được dự định bao gồm tất cả các sự lựa chọn, các biến đổi, và các phương án tương đương, mà có thể được bao gồm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ.

Tất cả các tài liệu tham khảo được đưa toàn văn vào đây theo lối viện dẫn cho tất cả các mục đích.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, L^1 là $-NR^8-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là $-S-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là $-N(R^8)C(O)-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là $-S(O)-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là $-S(O)_2-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là một liên kết đồng hóa trị. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là $-C(O)N(R^8)-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là $-N(R^8)(SO_2)-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, L^1 là $-S(O)_2N(R^8)-$.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, R^1 là alkyl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, R^1 là alkyl được thế. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, R^1 là heteroalkyl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, R^1 là heteroalkyl được thế.

Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là alkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là alkylen được thế. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là heteroalkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là heteroalkylen được thế. Trong một phương án khác của hợp chất có

công thức II, X^1 là C_1 - C_6 alkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là C_1 - C_6 alkylen được thế. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen được thế. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, X^1 là $-CH_2-$.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, D là carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, D là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử N. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, D là carboxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó carboxyclyl hoặc heteroxyclyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, D là heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử N. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, D là heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, trong đó heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế này tùy ý là pyridinyl được thế, piperidinyl được thế, piperazinyl được thế hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyll được thế.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, D là carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, trong đó carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$ và R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, heteroalkyl, hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Trong một phương án của hợp chất có công thức II, D là carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$ và R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm một vòng hoặc hai vòng, no hoặc no từng phần, hoặc không no có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 0 đến 3 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, hoặc S. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, D là carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$ và R^7 được mang cùng với L^2 , và N mà chúng cùng gắn vào, tạo thành dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, dị vòng này có thể chứa 1 hoặc nhiều dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, S hoặc P.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-CR^4R^5-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-CR^4R^5-CR^4R^5-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là CR^4R^5 , trong đó mỗi R^4 hoặc R^5 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-CH_2-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-(CH_2)_2-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-C(O)-$.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là CR^4R^5- hoặc $-CR^4R^5-CR^4R^5-$ và D là carboxycycl, carboxycycl được thế, heteroxycycl hoặc heteroxycycl được thế, trong đó carboxycycl, carboxycycl được thế, heteroxycycl hoặc heteroxycycl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là carboxycycl có từ 3 đến 12 cạnh hoặc heteroxycycl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó carboxycycl hoặc heteroxycycl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, heteroalkyl, hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycycl được thế hoặc không được thế. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm vòng một vòng hoặc hai vòng, no, no từng phần, hoặc không no có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 0 đến 3 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, R^7 được mang cùng với L^2 , và nguyên tử N mà chúng cùng gắn vào, tạo thành dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, dị vòng này có thể chứa 1 hoặc nhiều dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, S hoặc P. Trong một hướng khác của phương án này, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$ hoặc $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, heteroxycyclalkyl, heteroxycyclalkyl được thế, carboxycyclalkyl hoặc carboxycyclalkyl được thế.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-CR^4R^5-$ hoặc $-CR^4R^5-CR^4R^5-$ và D là heteroxycycl hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycycl hoặc heteroaryl này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử N. Trong một hướng khác của phương án này, D tùy ý là pyridinyl được thế, piperidinyl được thế, piperazinyl được thế hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl được thế. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$ hoặc $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế,

heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl được thế, carboxycylalkyl hoặc carboxycylalkyl được thế.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-CR^4R^5-$, trong đó mỗi R^4 hoặc R^5 độc lập là H hoặc $-CH_3$ và D là carboxycyl, carboxycyl được thế, heteroxycyl hoặc heteroxycyl được thế, trong đó carboxycyl, carboxycyl được thế, heteroxycyl hoặc heteroxycyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là carboxycyl có từ 3 đến 12 cạnh hoặc heteroxycyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó carboxycyl hoặc heteroxycyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, heteroalkyl, hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành heteroxycyl được thế hoặc không được thế. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm vòng một vòng hoặc hai vòng, no, no từng phần, hoặc không nó có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 0 đến 3 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, R^7 được mang cùng với L^2 , và nguyên tử N mà chúng cùng gắn vào, tạo thành dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, dị vòng nafyc ó thể chứa 1 hoặc nhiều dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, S hoặc P. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế có từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$ hoặc $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl được thế, carboxycylalkyl hoặc carboxycylalkyl được thế.

Trong một hướng của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-CR^4R^5-$, trong đó mỗi R^4 hoặc R^5 độc lập là H hoặc $-CH_3$ và D là heteroxycyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycyl hoặc heteroaryl này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử N. Trong một hướng khác của phương án này, D tùy ý là pyridinyl được thế, piperidinyl được thế, piperazinyl được thế hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl được thế. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$ hoặc $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl được thế, carboxycylalkyl, hoặc carboxycylalkyl được thế.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là $-CR^4R^5-$, trong đó R^4 và R^5 được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là $-C(O)-$ và D là carboxycyl, carboxycyl được thế, heteroxycyl hoặc heteroxycyl được thế, trong đó carboxycyl,

carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là carboxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó carboxyclyl hoặc heteroxyclyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, heteroalkyl, hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm vòng một vòng hoặc hai vòng, no, no từng phần, hoặc không no có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 0 đến 3 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, R^7 được mang cùng với L^2 , và nguyên tử N mà chúng cùng gắn vào, tạo thành dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, dị vòng này có thể chứa 1 hoặc nhiều dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, S hoặc P. Trong một hướng khác của phương án này, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$ hoặc $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, carboxyclylalkyl hoặc carboxyclylalkyl được thế.

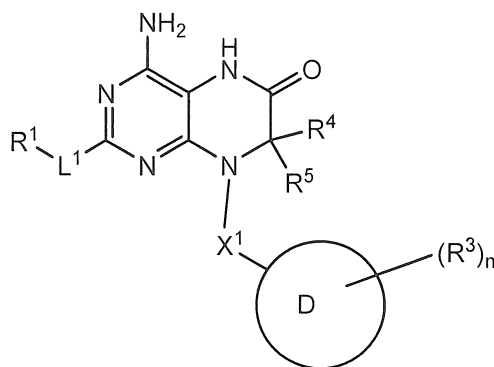
Trong một phương án của hợp chất có công thức II, $-Y-Z-$ là $-CR^4R^5-$, trong đó R^4 và R^5 được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là $-C(O)-$ và D là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử N. Trong một hướng khác của phương án này, D tùy ý là pyridinyl được thế, piperidinyl được thế, piperazinyl được thế hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl được thế. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$ hoặc $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, carboxyclylalkyl hoặc carboxyclylalkyl được thế.

Trong một phương án khác của hợp chất có công thức II, $-Y-Z-$ là $-CH_2CH_2-$ và D là carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó carboxyclyl, carboxyclyl được thế, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là carboxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó carboxyclyl hoặc heteroxyclyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong

một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, heteroalkyl, hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành heterocyclyl được thế hoặc không được thế. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm vòng một vòng hoặc hai vòng, no, no từng phần, hoặc không nó có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 0 đến 3 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, R^7 được mang cùng với L^2 , và nguyên tử N mà chúng cùng gắn vào, tạo thành dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, dị vòng này có thể chứa 1 hoặc nhiều dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, S hoặc P. Trong một hướng khác của phương án này, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là -NH- hoặc -O-. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heterocyclalkyl, heterocyclalkyl được thế, carboxycylalkyl hoặc carboxycylalkyl được thế.

Trong một phương án của hợp chất có công thức II, -Y-Z- là -CH₂CH₂- và D là heterocyclyl hoặc heteroaryl, trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử N. Trong một hướng khác của phương án này, D tùy ý là pyridinyl được thế, piperidinyl được thế, piperazinyl được thế hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl được thế. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là -NH- hoặc -O-. Trong một hướng khác của phương án này, R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heterocyclalkyl, heterocyclalkyl được thế, carboxycylalkyl hoặc carboxycylalkyl được thế.

Trong một phương án, hợp chất có công thức II được biểu diễn bởi công thức Ia:



hợp chất có công thức Ia

hoặc đồng phân hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

L^1 là -NH- hoặc -O-;

R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heterocyclalkyl, heterocyclalkyl được thế, carboxyclalkyl hoặc carboxyclalkyl được thế;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc R^4 và R^5 được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là $-C(O)-$;

X^1 là C_1 - C_6 alkylen, C_1 - C_6 heteroalkylen hoặc C_1 - C_6 heteroalkylen được thế;

D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$; hoặc

D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl;

n là 0 hoặc 1;

R^3 là halogen, xyano, alkyl, carboxycl, carboxyclalkyl, haloalkyl, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-CHO$;

L^2 là C_1 - C_6 alkylen hoặc một liên kết đồng hóa trị;

mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl; hoặc

R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S.

Trong một phương án của hợp chất có công thức Ia, mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, R^4 và R^5 được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là $-C(O)-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, L^1 là $-O-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, L^1 là $-NH-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, X^1 là C_1 - C_6 alkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen được thế. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, X^1 là $-CH_2-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, L^2 là $-CH_2-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức Ia, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S.

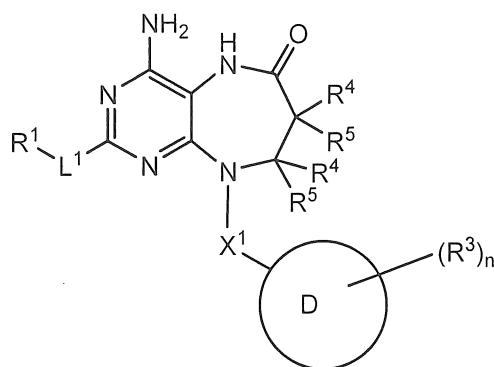
Trong một phương án của hợp chất có công thức Ia, mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc $-CH_3$ và D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, L^2 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$.

Trong một phương án của hợp chất có công thức Ia, mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc $-CH_3$ và D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1-C_6 alkylen. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1-C_6 heteroalkylen. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1-C_6 heteroalkylen được thế. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$.

Trong một phương án của hợp chất có công thức Ia, R^4 và R^5 được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là $-C(O)-$ và D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, L^2 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$.

Trong một phương án của hợp chất có công thức Ia, R^4 và R^5 được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là $-C(O)-$ và D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1-C_6 alkylen. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1-C_6 heteroalkylen. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1-C_6 heteroalkylen được thế. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$.

Trong một phương án, hợp chất có công thức II được biểu diễn bởi công thức IIa:



hợp chất có công thức IIa

hoặc đồng phân hữ biến, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

L^1 là -NH- hoặc -O-;

R^1 là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, carboxyclylalkyl hoặc carboxyclylalkyl được thế;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc R^4 và R^5 trên cùng một nguyên tử C khi được mang cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào là -C(O)-;

X^1 là C_1 - C_6 alkylen, C_1 - C_6 heteroalkylen hoặc C_1 - C_6 heteroalkylen được thế;

D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$; hoặc

D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl;

n là 0 hoặc 1;

R^3 là halogen, xyano, alkyl, carboxyclyl, carboxyclylalkyl, haloalkyl, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ hoặc -CHO;

L^2 là C_1 - C_6 alkylen hoặc một liên kết đồng hóa trị;

mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl; hoặc

R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S.

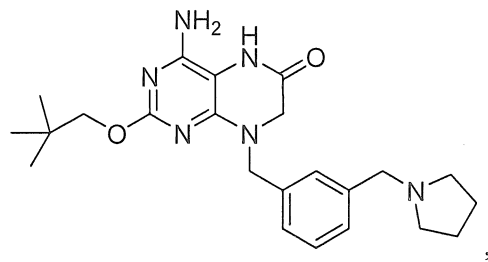
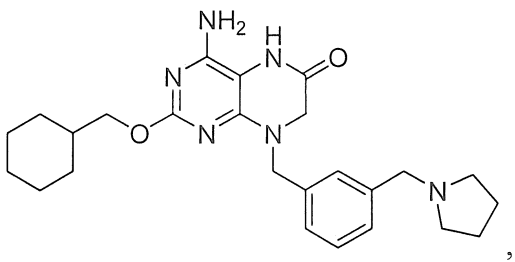
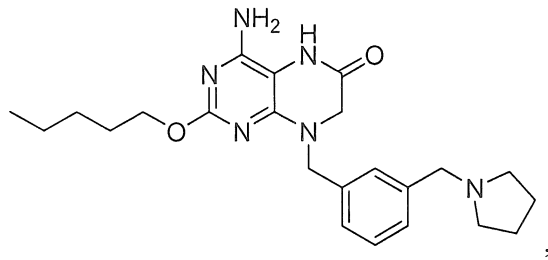
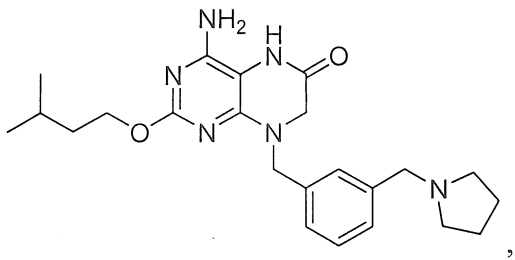
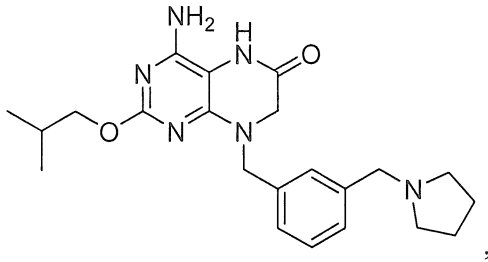
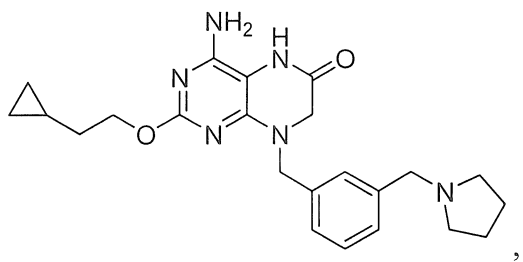
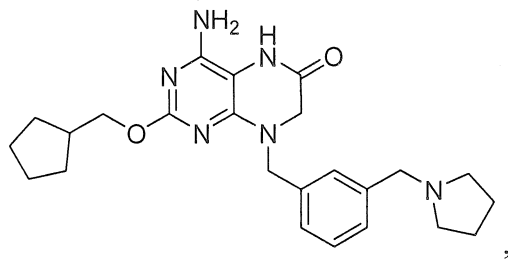
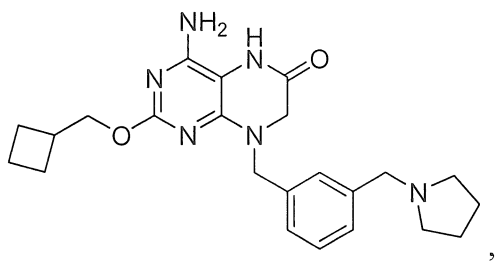
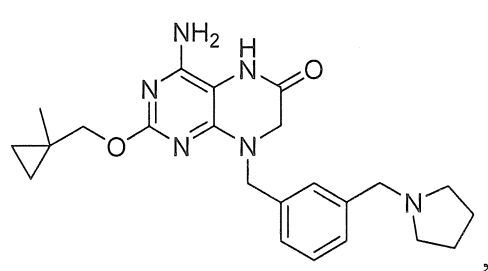
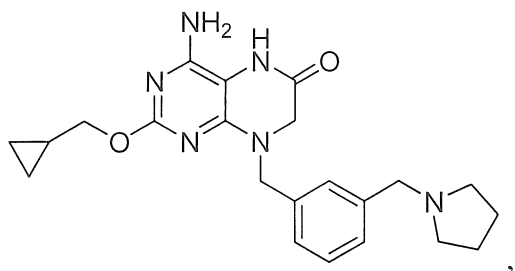
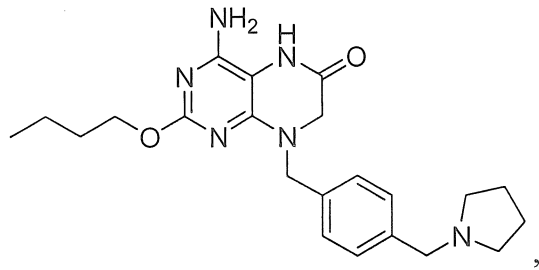
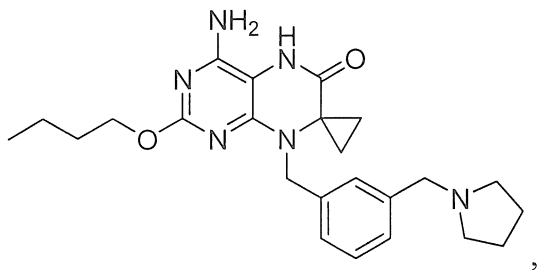
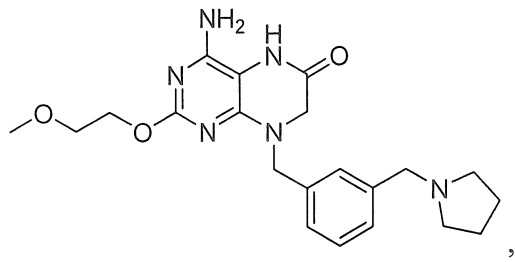
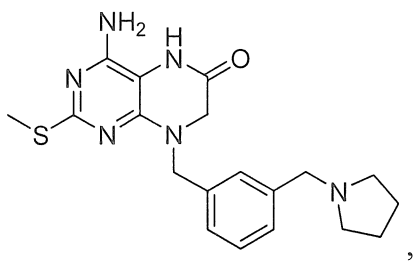
Trong một phương án của hợp chất có công thức IIa, mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, mỗi R^4 và R^5 là H. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, L^1 là -O-. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, L^1 là -NH-. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, X^1 là C_1 - C_6 alkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa,

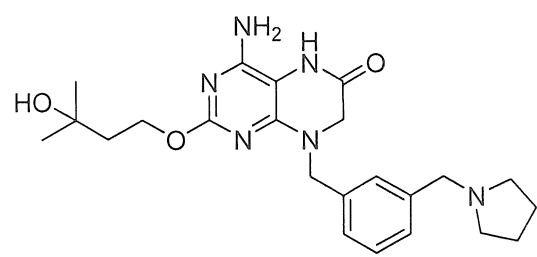
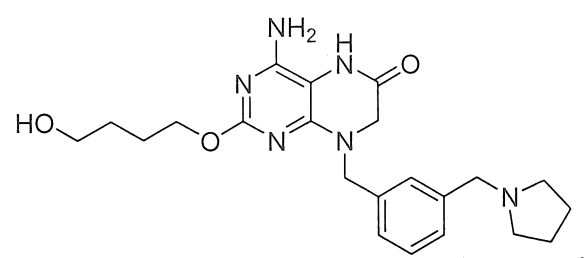
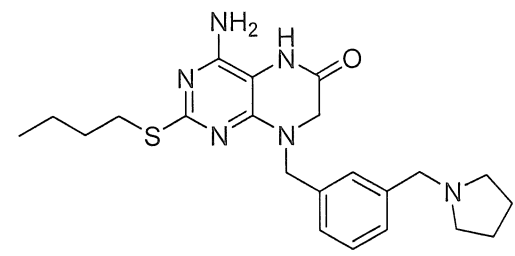
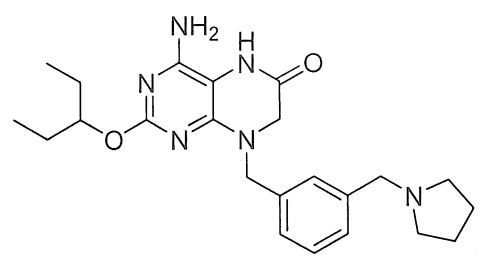
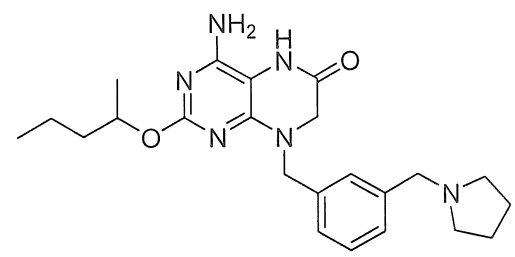
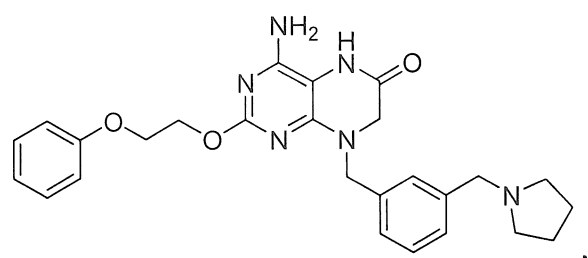
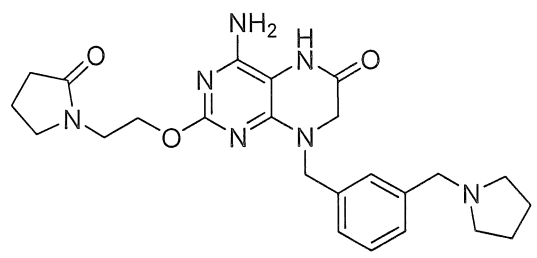
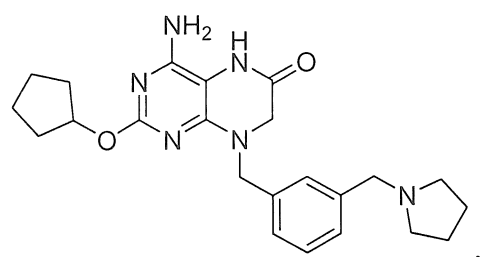
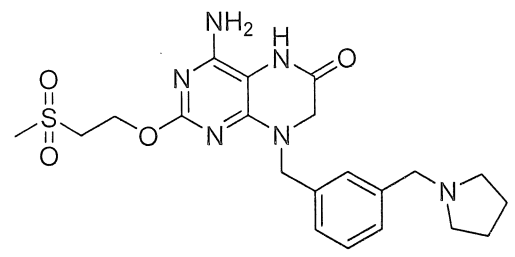
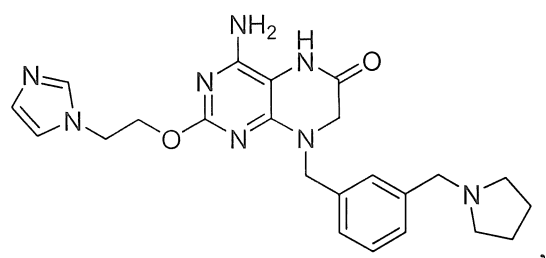
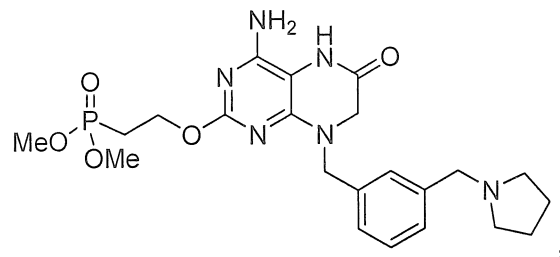
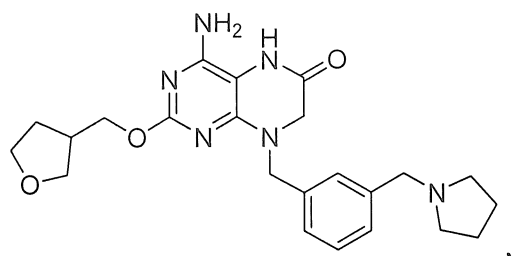
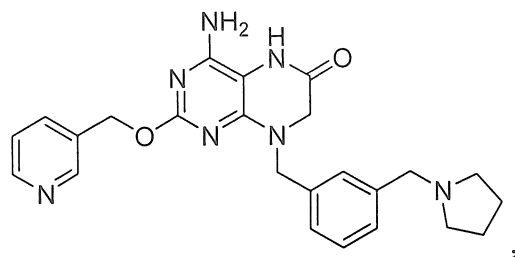
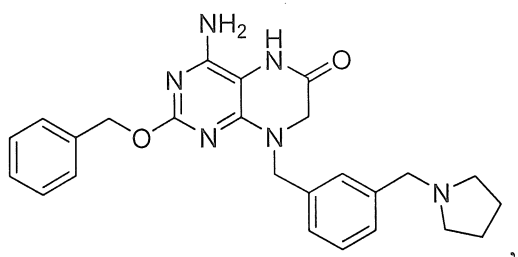
X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen được thế. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, X^1 là $-CH_2-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, L^2 là $-CH_2-$. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án khác của hợp chất có công thức IIa, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S.

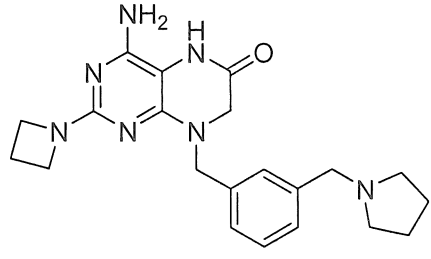
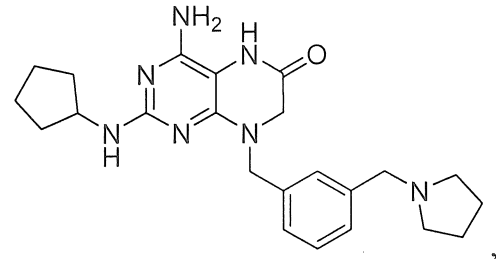
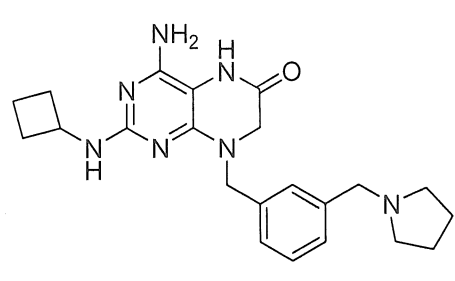
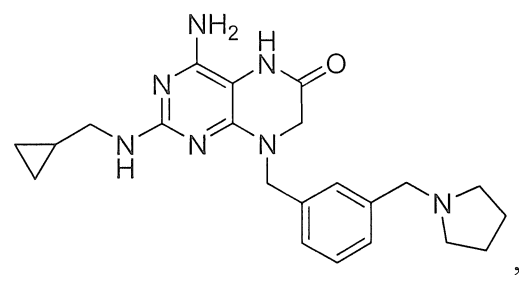
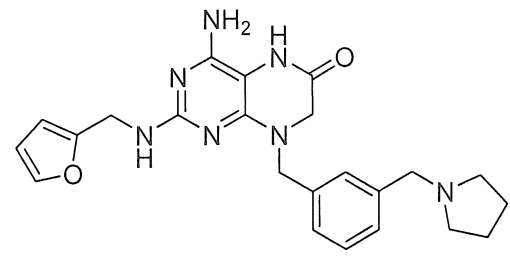
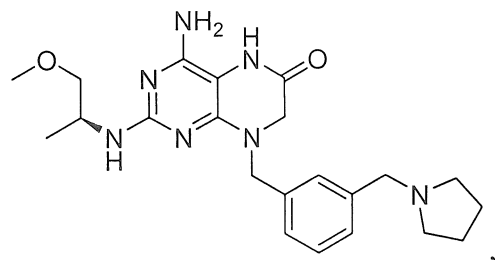
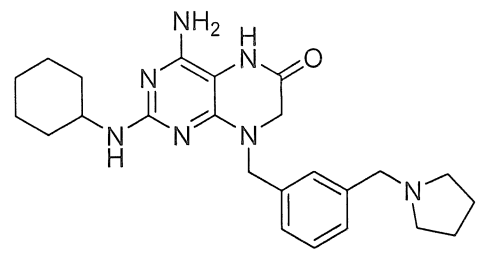
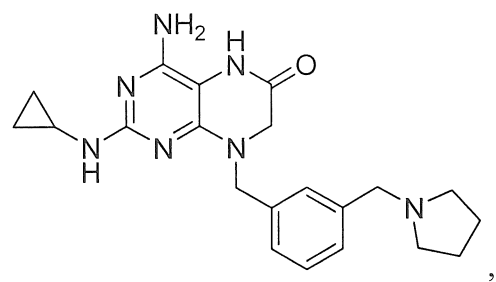
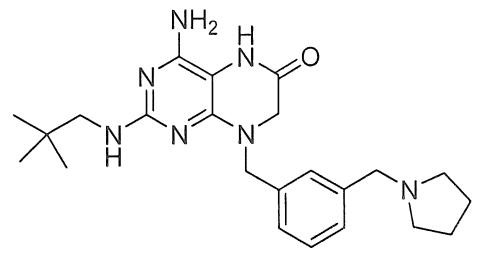
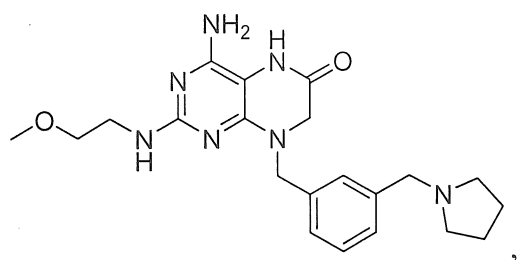
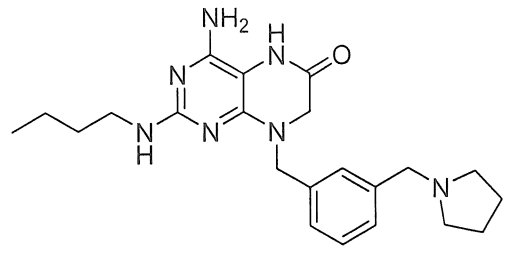
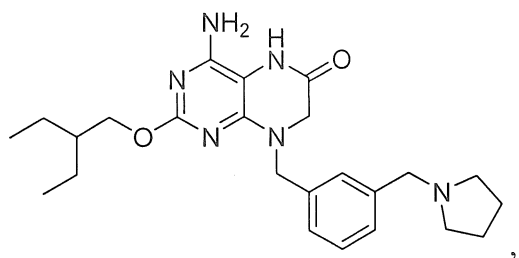
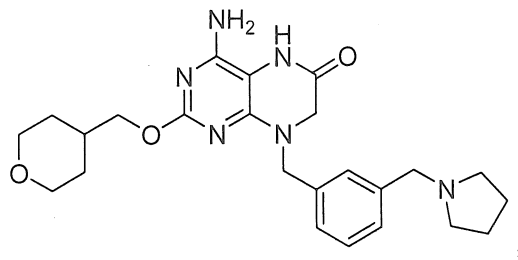
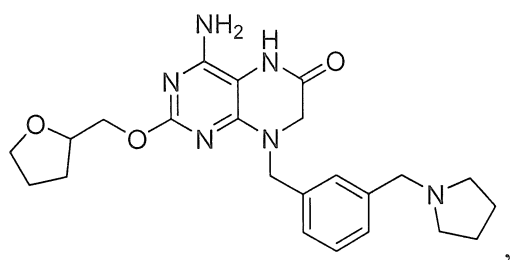
Trong một phương án của hợp chất có công thức IIa, mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc $-CH_3$ và D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl này được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$. Trong một hướng khác của phương án này, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc heteroaryl. Trong một hướng khác của phương án này, R^6 và R^7 được mang cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S. Trong một hướng khác của phương án này, L^2 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$.

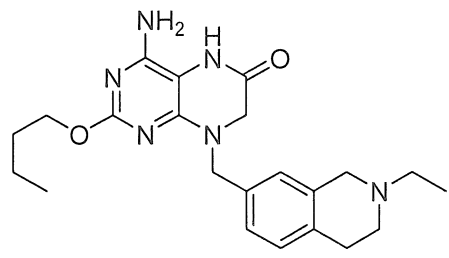
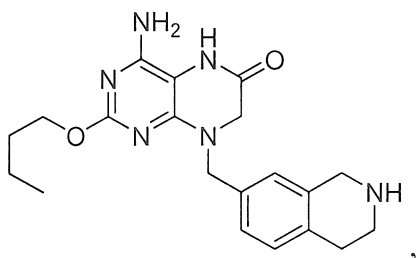
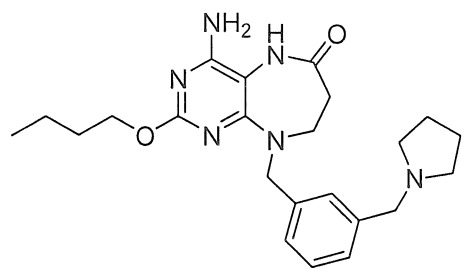
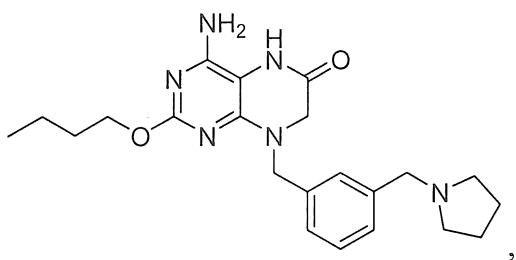
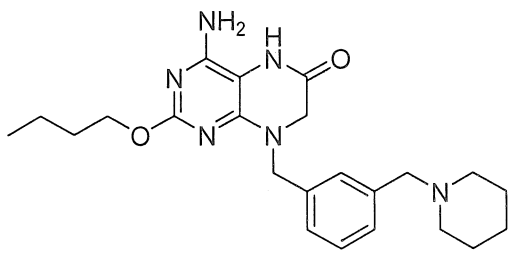
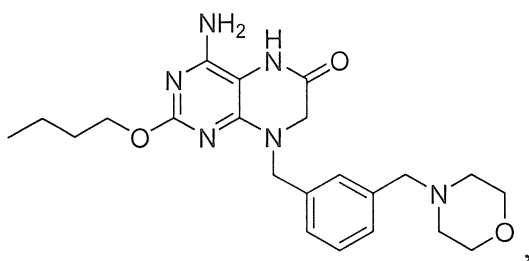
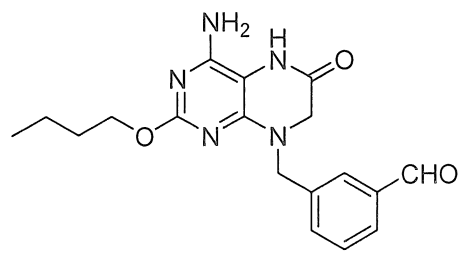
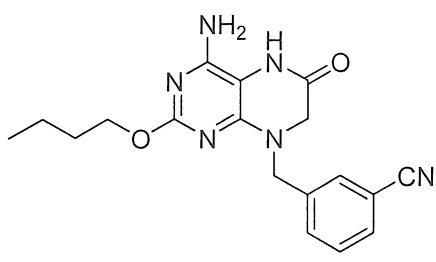
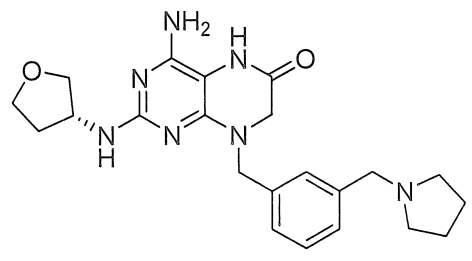
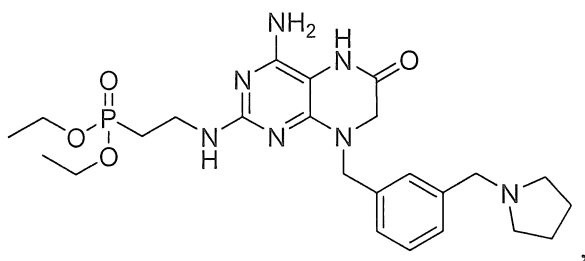
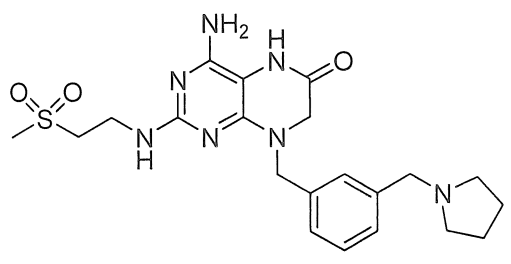
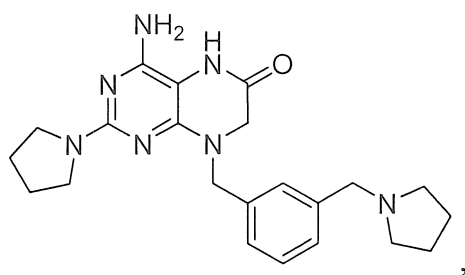
Trong một phương án của hợp chất có công thức IIa, mỗi R^4 và R^5 độc lập là H hoặc CH_3 và D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là $-CH_2-$. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1 - C_6 alkylen. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen. Trong một hướng khác của phương án này, X^1 là C_1 - C_6 heteroalkylen được thế. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-O-$. Trong một hướng khác của phương án này, L^1 là $-NH-$.

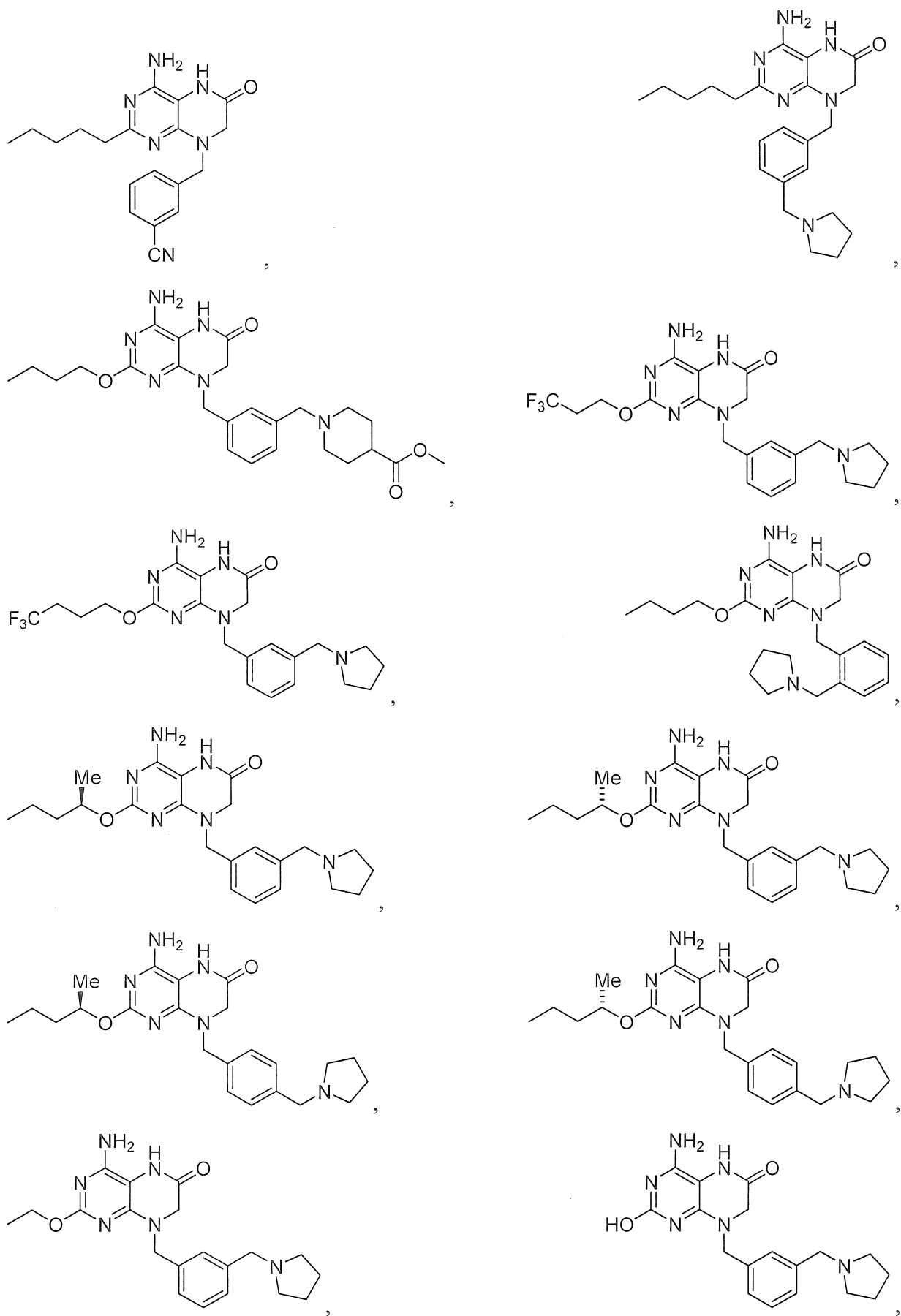
Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức II được chọn từ nhóm bao gồm:

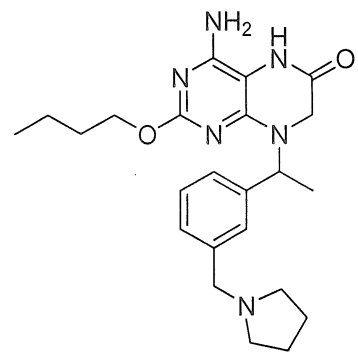
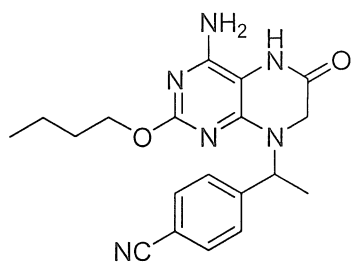
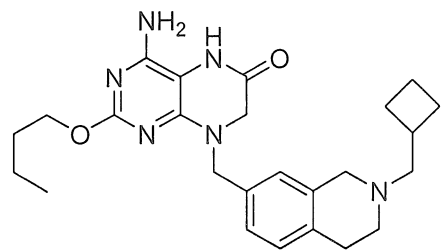
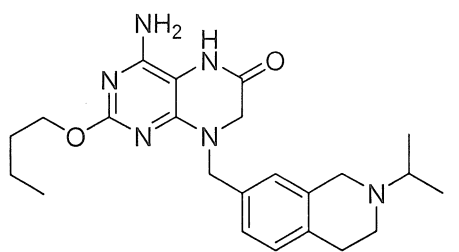
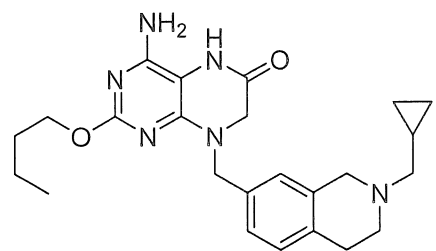
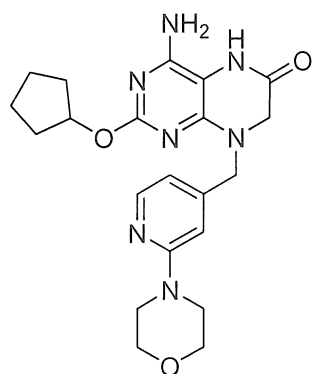
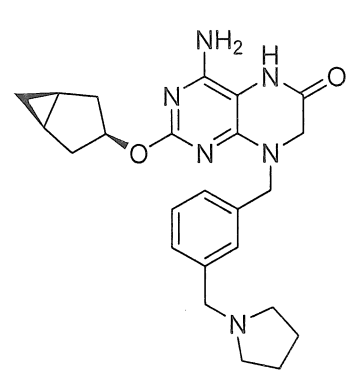
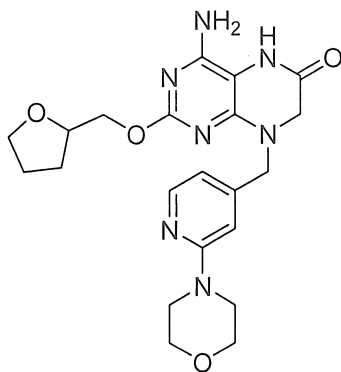
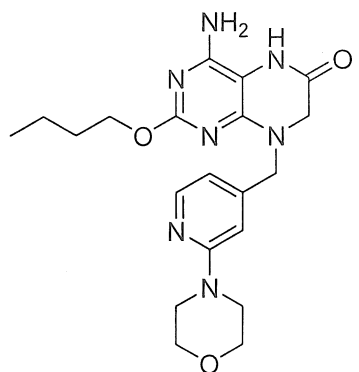
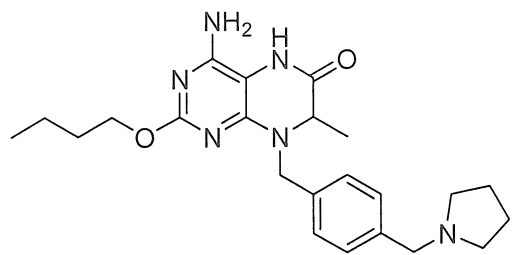
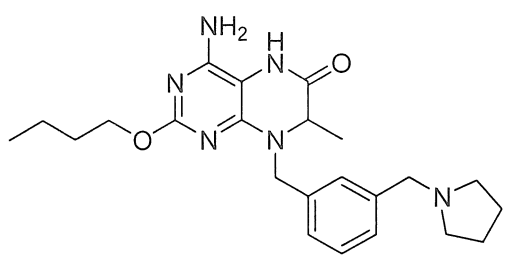


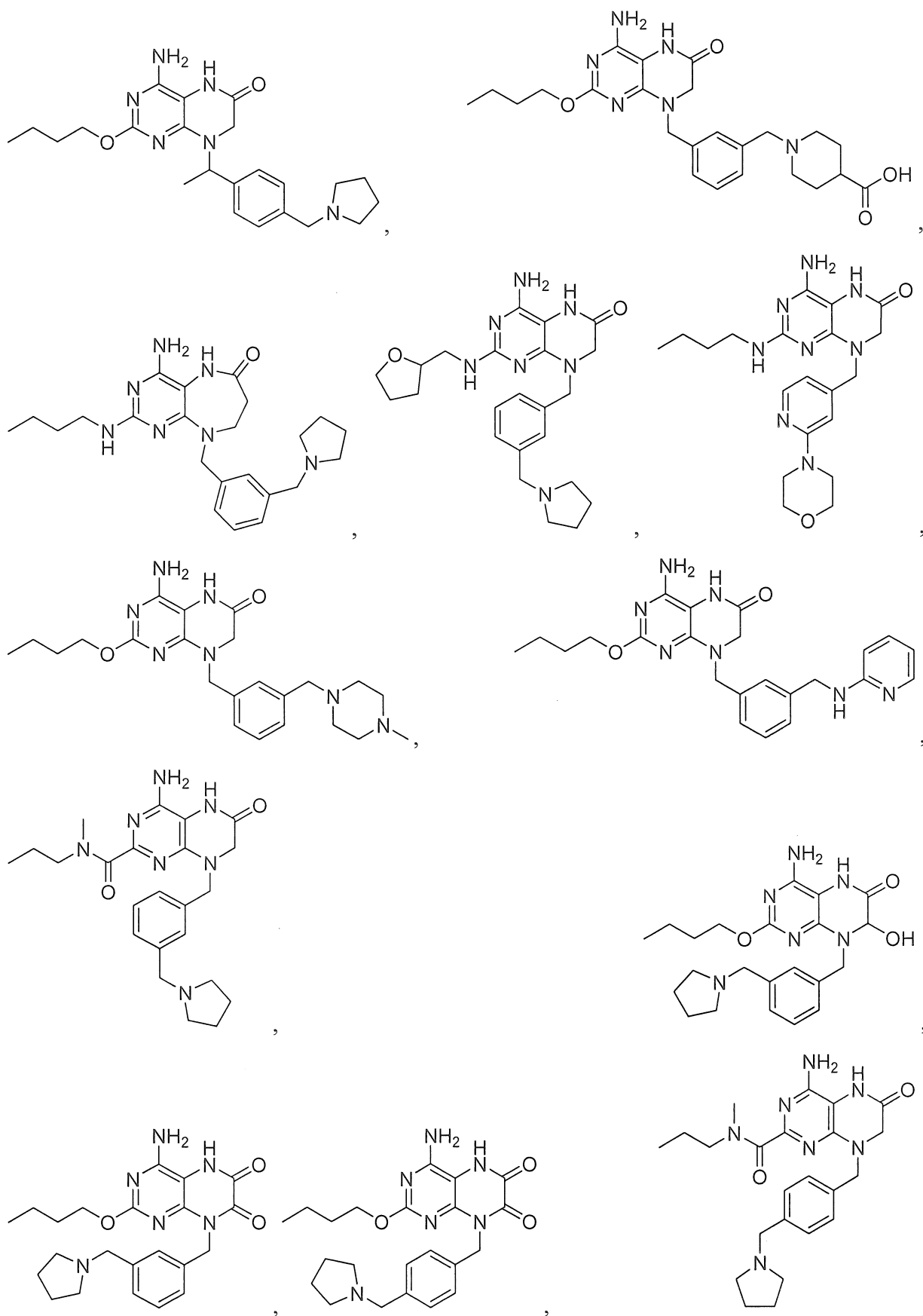


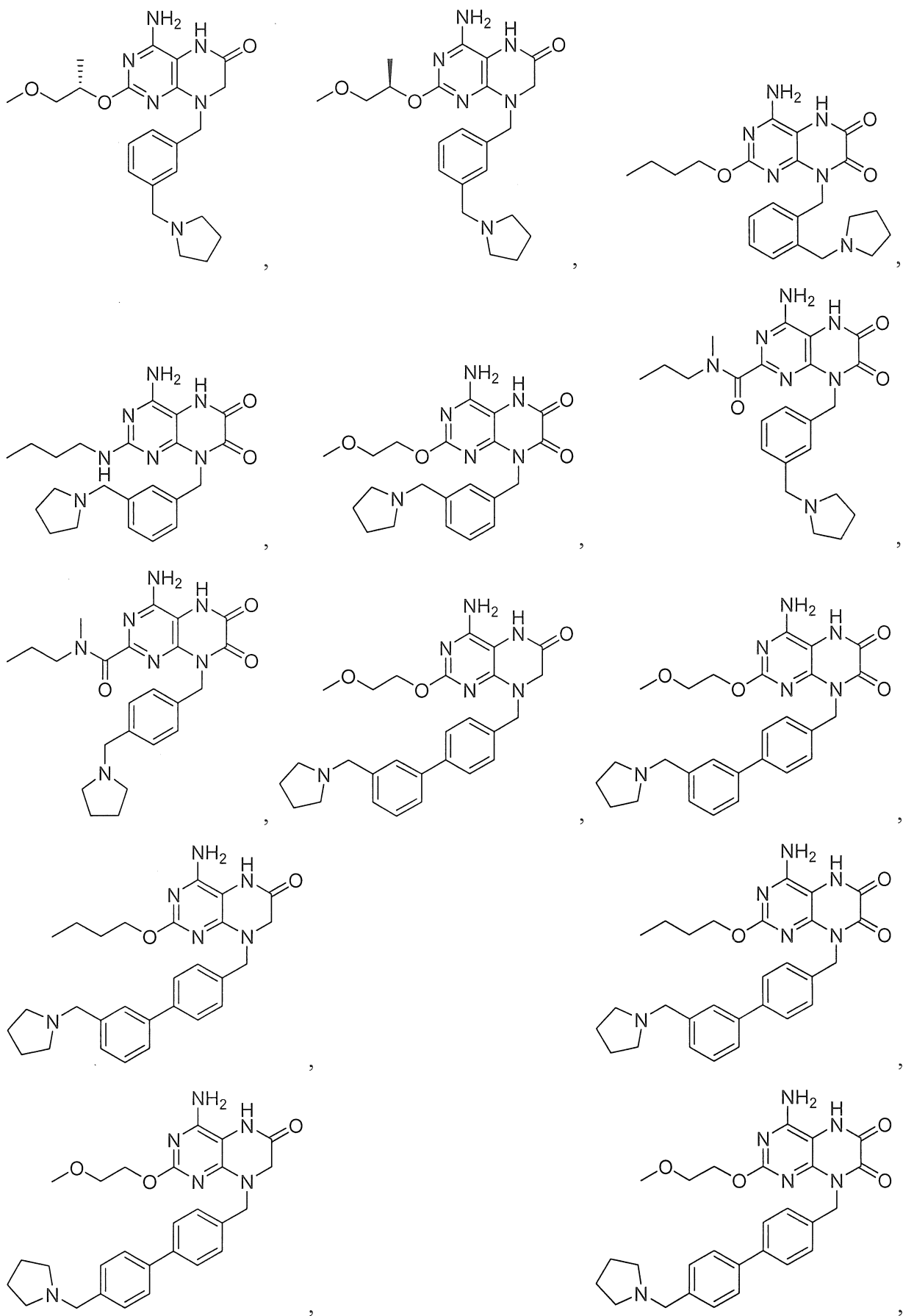


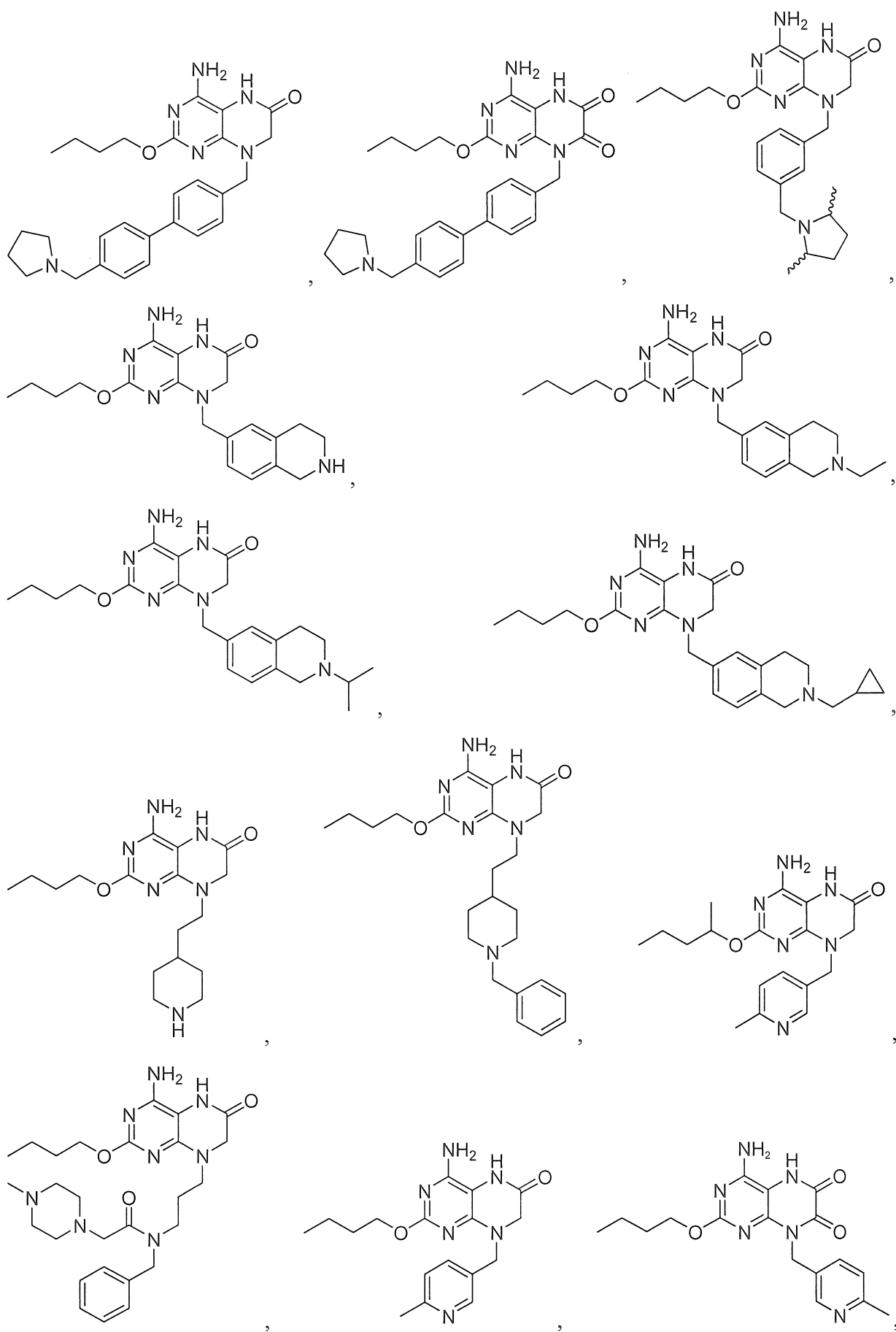


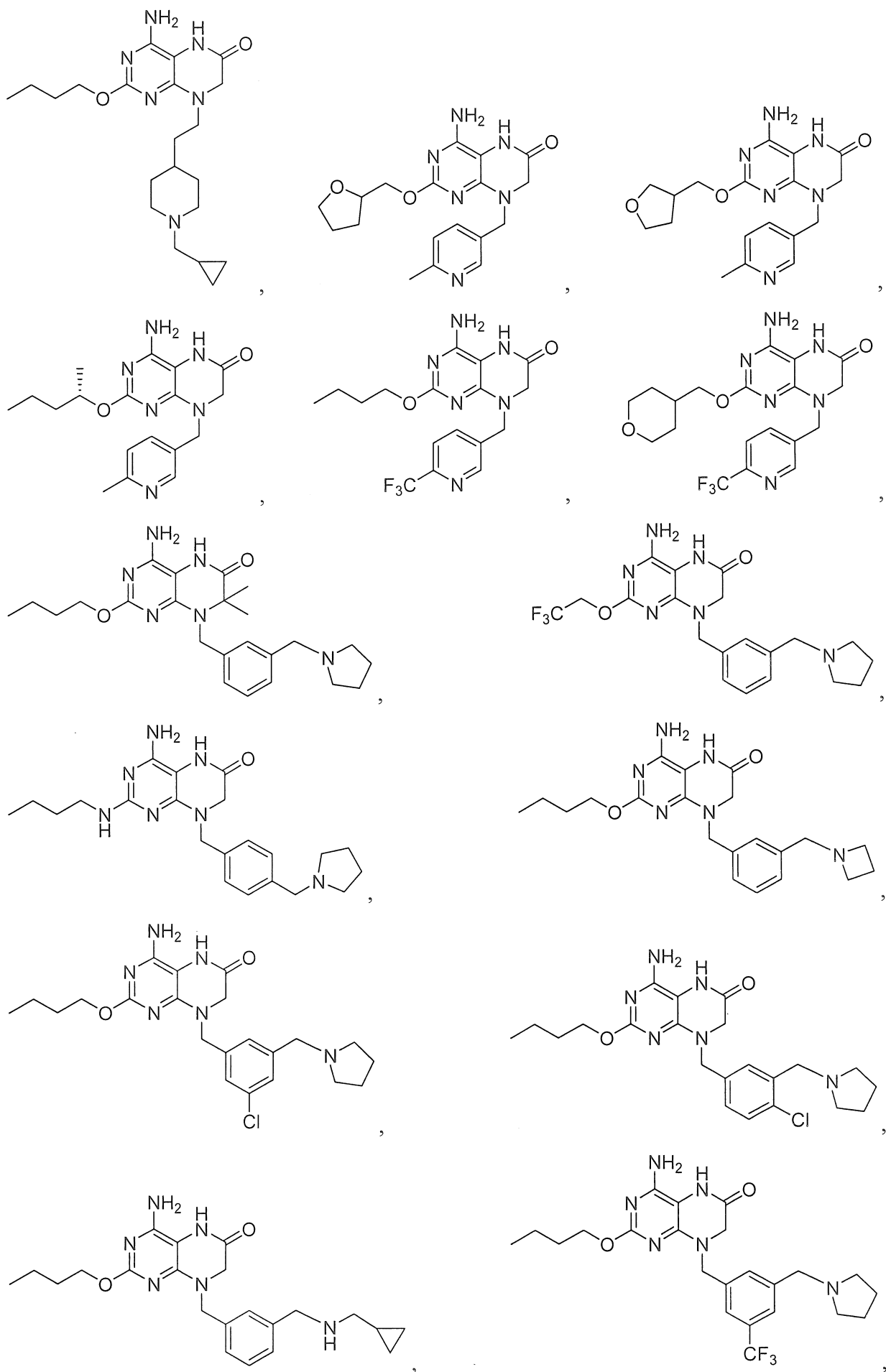


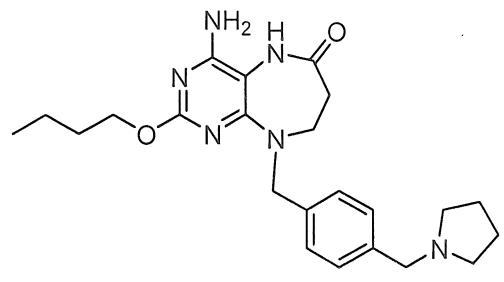
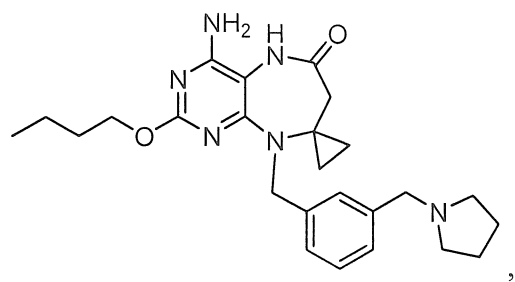
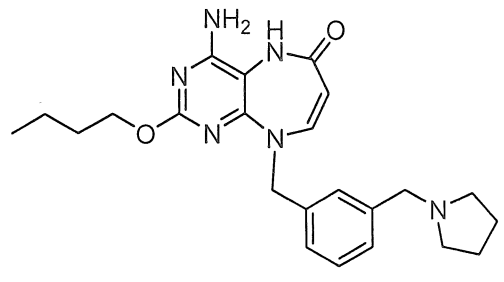
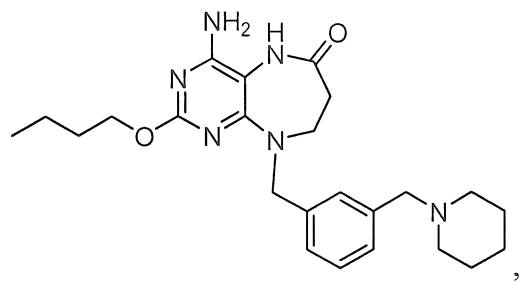
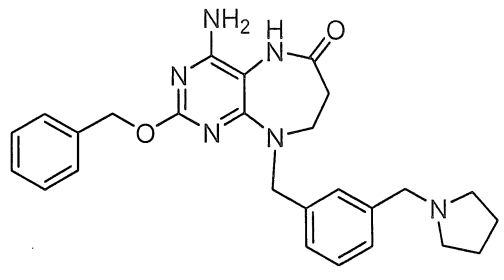
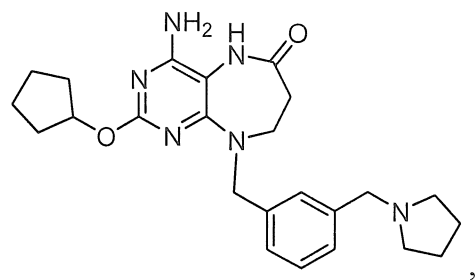
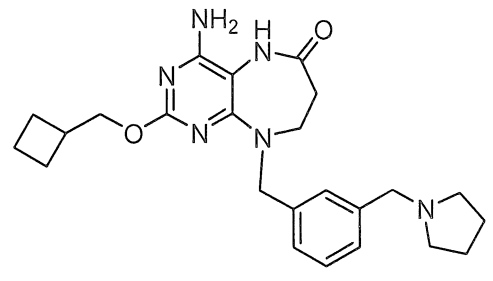
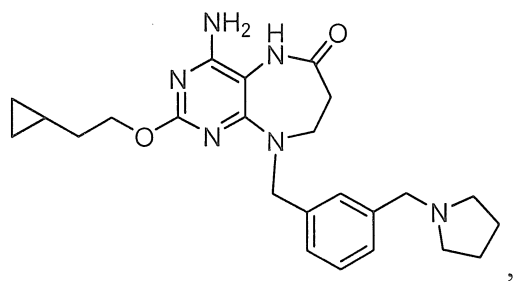
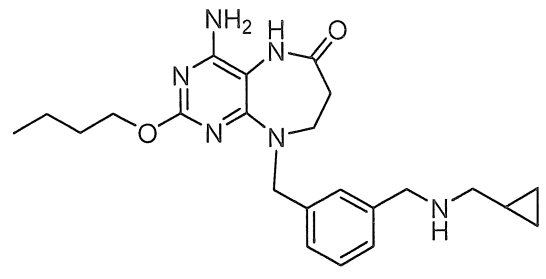
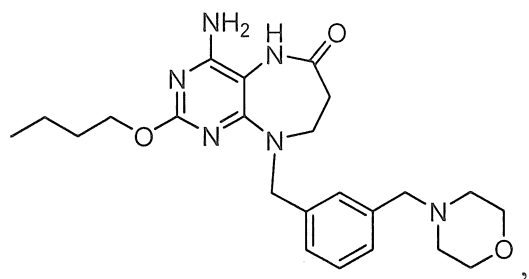
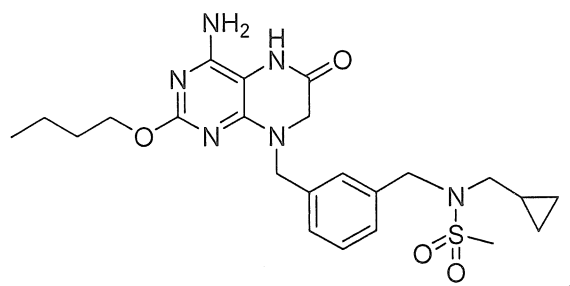
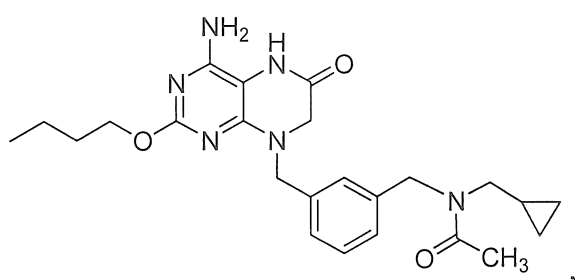


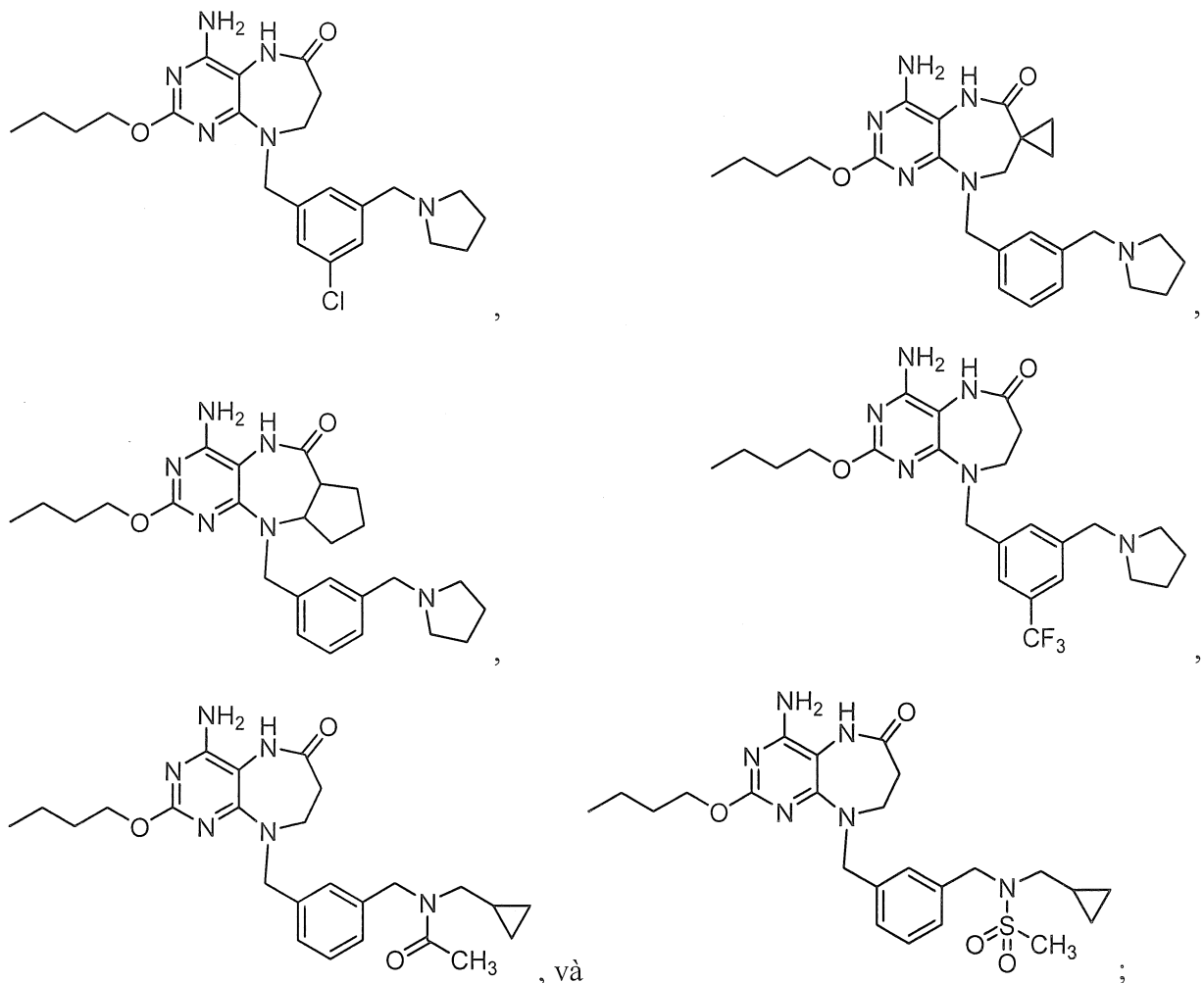












hoặc các đồng phân hỗn hợp; hoặc muối được dụng của nó.

Các định nghĩa

Trừ khi được phát biểu khác đi, các thuật ngữ và cụm từ như được sử dụng ở đây được dùng với nghĩa như sau đây. Thực tế rằng một thuật ngữ hoặc cụm từ đặc biệt không được định nghĩa một cách chính xác nên không được liên quan với tính không rõ ràng hoặc thiếu rõ ràng, nhưng tốt hơn là các thuật ngữ ở đây được sử dụng trong ý nghĩa thông thường của chúng. Khi tên thương mại được sử dụng ở đây, chủ đơn dự định để bao gồm một cách độc lập sản phẩm có tên thương mại và (các) dược chất của sản phẩm có tên thương mại.

Thuật ngữ “điều trị”, và các thuật ngữ tương đương với nó, khi được sử dụng trong ngữ cảnh để điều trị bệnh, có nghĩa là làm chậm hoặc làm ngừng sự tiến triển của bệnh tật, hoặc làm giảm nhẹ ít nhất một triệu chứng của bệnh, tốt hơn là làm giảm nhẹ nhiều hơn một triệu chứng của bệnh. Ví dụ, phương pháp điều trị nhiễm virus viêm gan siêu vi C có thể bao gồm làm giảm gánh nặng do virus HCV ở người bị nhiễm HCV, và/hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh vàng da ở người bị nhiễm HCV.

Như được sử dụng ở đây, “một hợp chất của sáng chế” hoặc “một hợp chất có công thức Ia hoặc công thức II hoặc công thức IIa” có nghĩa là một hợp chất có công thức Ia hoặc II

hoặc IIa, bao gồm các dạng khác của chúng như, dạng được solvat hóa, dạng được hydrat hóa, dạng được este hóa, hoặc các hợp chất dẫn xuất có hoạt tính sinh lý học của chúng. Các hợp chất của sáng chế cũng bao gồm các dạng đồng phân hỗn hợp của chúng, ví dụ, các “enol” đồng phân hỗn hợp như được mô tả ở đây. Tương tự, đối với các hợp chất trung gian phân lập được, cụm từ “một hợp chất có công thức (số)” có nghĩa là một hợp chất có công thức đó và các dạng khác của nó.

“Alkyl” là hydrocacbon có các nguyên tử cacbon bậc một, bậc hai, bậc ba hoặc các nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_1 - C_{20} alkyl), từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon (có nghĩa là C_1 - C_{10} alkyl), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (có nghĩa là C_1 - C_6 alkyl). Các ví dụ về các nhóm alkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n -Pr, n -propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i -Pr, i -propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n -Bu, n -butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i -Bu, i -butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s -Bu, s -butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t -Bu, t -butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n -pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), và octyl ($-(CH_2)_7CH_3$).

“Alkoxy” có nghĩa là một nhóm có công thức $-O$ -alkyl, trong đó nhóm alkyl như định nghĩa ở trên, được gắn vào phân tử gốc thông qua một nguyên tử O. Phần alkyl của nhóm alkoxy có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_1 - C_{20} alkoxy), từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_1 - C_{12} alkoxy), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_1 - C_6 alkoxy). Các ví dụ về các nhóm alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, metoxy ($-O-CH_3$ hoặc $-OMe$), etoxy ($-O-CH_2CH_3$ hoặc $-OEt$), t-butoxy ($-O-C(CH_3)_3$ hoặc $-OtBu$), và các nhóm tương tự.

“Haloalkyl” là một nhóm alkyl, như được định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử H của nhóm alkyl được thay thế bằng một nguyên tử halogen. Phần alkyl của nhóm haloalkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_1 - C_{20} haloalkyl), từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_1 - C_{12} haloalkyl), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (có nghĩa là C_1 - C_6 haloalkyl). Các ví dụ về các nhóm haloalkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, và các nhóm tương tự.

“Alkenyl” là hydrocacbon có các nguyên tử cacbon bậc một, bậc hai, bậc ba hoặc các nguyên tử cacbon trong vòng với ít nhất một vị trí là liên kết không no, có nghĩa là liên kết đôi cacbon-cacbon lai hóa sp^2 . Ví dụ, nhóm alkenyl có thể có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_2 - C_{20} alkenyl), từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_2 - C_{12} alkenyl), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_2 - C_6 alkenyl). Các ví dụ về các nhóm alkenyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, etylen, vinyl ($-CH=CH_2$), allyl ($-CH_2CH=CH_2$), xyclopentenyl ($-C_5H_7$), và 5-hexenyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

“Alkynyl” là hydrocacbon có các nguyên tử cacbon bậc một, bậc hai, bậc ba hoặc các nguyên tử cacbon trong vòng với ít nhất một vị trí là liên kết không no, có nghĩa là, liên kết ba cacbon-cacbon lai hóa sp . Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_2 - C_{20} alkynyl), từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_2 - C_{12} alkynyl), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (có nghĩa là, C_2 - C_6 alkynyl). Các ví dụ về các nhóm alkynyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, axetylenic ($-C\equiv CH$), propargyl ($-CH_2C\equiv CH$), và các nhóm tương tự.

“Alkylen” đề cập đến gốc hydrocacbon no, mạch phân nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai trung tâm gốc hóa trị một thu được bằng cách tách loại hai nguyên tử H từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkan gốc. Ví dụ, nhóm alkylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các gốc alkylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, metylen ($-CH_2-$), 1,1-etylen ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etylen ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propylen ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propylen ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propylen ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butylen ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), và các gốc tương tự.

“Alkenylen” đề cập đến gốc hydrocacbon không no, mạch phân nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai trung tâm gốc hóa trị một thu được bằng cách tách loại hai nguyên tử H từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alken gốc. Ví dụ, nhóm alkenylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các gốc alkenylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, 1,2-etylen ($-CH=CH-$).

“Alkynylen” đề cập đến gốc hydrocacbon không no, mạch phân nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai trung tâm gốc hóa trị một thu được bằng cách tách loại hai nguyên tử H từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkyn gốc. Ví dụ, nhóm alkynylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các gốc alkynylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, axetylen ($-C\equiv C-$), propargyl ($-CH_2C\equiv C-$), và 4-pentynyl ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$).

“Aminoalkyl” đề cập đến gốc alkyl không vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay nguyên tử cacbon lai hóa sp^3 , được thay thế bằng một gốc amino.

“Amidoalkyl” đề cập đến gốc alkyl không vòng trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay nguyên tử cacbon lai hóa sp^3 , được thay thế bằng một nhóm $-NR^aCOR^b$, trong đó R^a là H hoặc alkyl và R^b là alkyl, alkyl được thế, aryl, hoặc aryl được thế như được định nghĩa ở đây, ví dụ, $-(CH_2)_2-NHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_3-NH-C(O)-CH_3$, và các gốc tương tự.

“Aryl” có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm hóa trị một thu được bằng cách tách loại một nguyên tử H từ một nguyên tử cacbon độc thân của hệ thống vòng thơm gốc. Ví dụ, nhóm aryl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các gốc bắt nguồn từ benzen (ví dụ, phenyl), benzen được thế, naphtalen, anthraxen, biphenyl, và các gốc tương tự.

“Arylen” đề cập đến gốc aryl như được định nghĩa ở trên có hai trung tâm gốc hóa trị một thu được bằng cách tách loại hai nguyên tử H từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của aryl gốc. Các gốc arylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, phenylen.

“Arylalkyl” đề cập đến gốc alkyl không vòng trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay nguyên tử cacbon lai hóa sp^3 , được thay thế bằng một gốc aryl. Các nhóm arylalkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, naphthylmetyl, 2-naphtylethan-1-yl, naphhtobenzyl, 2-naphtophenyletan-1-yl, và các gốc tương tự. Nhóm arylalkyl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Arylalkenyl” đề cập đến gốc alkenyl không vòng trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay nguyên tử cacbon lai hóa sp^3 , nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon lai hóa sp^2 , được thay thế bằng một gốc aryl. Phần aryl của arylalkenyl có thể bao gồm, ví dụ, bất kỳ nhóm aryl nào được bộc lộ ở đây, và phần alkenyl của arylalkenyl có thể bao gồm, ví dụ, bất kỳ nhóm alkenyl nào được bộc lộ ở đây. Nhóm arylalkenyl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkenyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Arylalkynyl” đề cập đến gốc alkynyl không vòng trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay nguyên tử cacbon lai hóa sp^3 , nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon lai hóa sp , được thay thế bằng một

gốc aryl. Phần aryl của arylalkynyl có thể bao gồm, ví dụ, bất kỳ nhóm aryl nào được bộc lộ ở đây, và phần alkynyl của arylalkynyl có thể bao gồm, ví dụ, bất kỳ nhóm alkynyl nào được bộc lộ ở đây. Nhóm arylalkynyl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkynyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Halogen” đề cập đến F, Cl, Br hoặc I.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “haloalkyl” đề cập đến nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen. Các ví dụ về các nhóm “haloalkyl” mạch phân nhánh hoặc mạch thẳng như được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, và t-butyl được thế độc lập bằng một hoặc nhiều halogen, ví dụ, F, Cl, Br và I. Thuật ngữ “haloalkyl” nên được hiểu là bao gồm các nhóm thế như các nhóm perfluoroalkyl như $-CF_3$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “haloalkoxy” đề cập đến nhóm $-OR^a$, trong đó R^a là nhóm haloalkyl như được định nghĩa ở đây. Các nhóm haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các nhóm $-O(CH_2)F$, $-O(CH)F_2$, và $-OCF_3$.

Thuật ngữ “được thế” khi đi kèm với alkyl, aryl, arylalkyl, carboxycyl, heteroxycyl, và các nhóm khác được sử dụng ở đây, ví dụ, “alkyl được thế”, “aryl được thế”, “arylalkyl được thế”, “heteroxycyl được thế”, và “carboxycyl được thế” có nghĩa là một nhóm, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycyl, carboxycyl tương ứng, trong đó mỗi một hoặc nhiều nguyên tử H độc lập được thế bằng một nhóm thế không phải là H. Các nhóm thế điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, $-X$, $-R$, $-O-$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S-$, $-NR_2$, $-N(+)R_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CRX_2$, $-CR_2X$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NRC(=O)R$, $-NRC(=O)OR$, $-NRC(=O)NRR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)NRR$, $-OC(=O)OR$, $-C(=O)R$, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-NRS(=O)_2R$, $-NRS(=O)_2NRR$, $-NRS(=O)_2OR$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(O)(OR)(OR)$, $-C(=O)R$, $-C(=S)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=S)OR$, $-C(=O)SR$, $-C(=S)SR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=S)NRR$, $-C(=NR)NRR$, $-NRC(=NR)NRR$, trong đó mỗi X độc lập là một halogen: F, Cl, Br, hoặc I; và mỗi R độc lập là H, alkyl, xycloalkyl, aryl, arylalkyl, dị vòng, hoặc nhóm bảo vệ hoặc gốc tiền được chất. Các nhóm hóa trị hai cũng có thể được thế một cách tương tự.

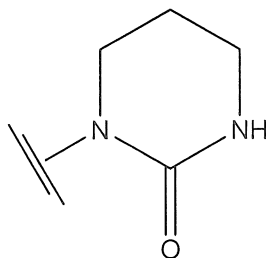
Các chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng khi các gốc như “alkyl”, “aryl”, “heteroxycyl”, v.v, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, chúng có thể được đề cập một cách khác là “alkylen”, “arylen”, “heteroxycylen”, v.v (có nghĩa, biểu thị rằng ít nhất một trong các nguyên tử H của gốc “alkyl”, “aryl”, “heteroxycyl” ban đầu đã được thay thế bằng (các) nhóm thế được chỉ định). Khi các gốc như “alkyl”, “aryl”, “heteroxycyl”, v.v được đề cập ở đây là “được thế” hoặc được biểu diễn một cách sơ lược là được thế (hoặc tùy ý được

thể, ví dụ, khi số lượng nhóm thế trong khoảng từ 0 đến một số nguyên dương), khi đó các thuật ngữ “alkyl”, “aryl”, “heteroxyclyl”, v.v được hiểu là có thể hoán vị được với “alkylen”, “arylen”, “heteroxyclylen”, v.v.

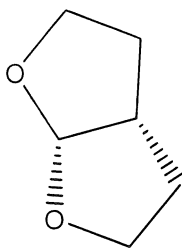
“Heteroalkyl” đề cập đến nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng một dị nguyên tử, như, O, N hoặc S. Ví dụ, nếu nguyên tử cacbon của nhóm alkyl gắn vào phân tử gốc, được thay thế bằng một dị nguyên tử (ví dụ, O, N hoặc S), các nhóm heteroalkyl tạo thành tương ứng là, nhóm alkoxy (ví dụ, $-\text{OCH}_3$, v.v), nhóm amin (ví dụ, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, và tương tự), hoặc nhóm thioalkyl (ví dụ, $-\text{SCH}_3$). Nếu nguyên tử cacbon không nằm ở đầu mút của nhóm alkyl không gắn vào phân tử gốc, được thay thế bằng một dị nguyên tử (ví dụ, O, N hoặc S), các nhóm heteroalkyl tạo thành tương ứng là, alkyl ete (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, v.v), alkyl amin (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, và các nhóm tương tự), hoặc thioalkyl ete (ví dụ, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Nếu nguyên tử cacbon ở đầu mút của nhóm alkyl được thay thế bằng một dị nguyên tử (ví dụ, O, N, hoặc S), các nhóm heteroalkyl tạo thành tương ứng là, nhóm hydroxyalkyl (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), nhóm aminoalkyl (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), hoặc nhóm alkyl thiol (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Nhóm heteroalkyl có thể có, ví dụ, từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalkyl có nghĩa là nhóm heteroalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heteroxyclyl” như được sử dụng ở đây bao gồm, bằng ví dụ và không chỉ giới hạn là, các dị vòng được mô tả trong tài liệu Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là các chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; tài liệu The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), cụ thể là các tập 13, 14, 16, 19, và 28; và tài liệu J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Trong một phương án cụ thể của sáng chế, “dị vòng” bao gồm một “vòng hydrocacbon” như được định nghĩa ở đây, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng một dị nguyên tử (ví dụ, O, N, P, hoặc S). Các thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heteroxyclyl” bao gồm các vòng no, vòng no một phần, và vòng thơm (có nghĩa là, dị vòng thơm). Các dị vòng bao gồm các vòng một vòng, hai vòng và nhiều vòng thơm và không thơm, có thể là liên hợp, bắc cầu, hoặc spiro. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dị vòng” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là “heteroaryl”.

Các heteroxyclyl được thể bao gồm, ví dụ, các vòng heterocyclic được thể bằng bất kỳ nhóm thế nào được bộc lộ ở đây bao gồm các nhóm carbonyl. Ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn là, nhóm heteroxyclyl được thể bằng carbonyl là:



Các ví dụ về các dị vòng bao gồm, bằng ví dụ, và không chỉ giới hạn là, pyridyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl được oxi hóa ở lưu huỳnh, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphtalenyl, indolyl, indolenyl, quinoliny, isoquinoliny, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, azetidiny, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, decahydroquinoliny, octahydroisoquinoliny, azociny, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thienyl, thianthrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathinyl, 2H-pyrrolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indoliziny, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, phtalazinyl, naphtyridinyl, quinoxaliny, quinazoliny, xinnoliny, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, β -carboliny, phenanthridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenanthroliny, phenazinyl, phenothiazinyl, furazanyl, phenoxazinyl, isochromanyl, chromanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, pyrazolidinyl, pyrazoliny, piperazinyl, indoliny, isoindoliny, quinuclidiny, morpholiny, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl, benzoxazoliny, isatinoyl, và bis-tetrahydrofuranyl:



Bằng ví dụ và không chỉ giới hạn là, các dị vòng liên kết cacbon được liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrrol hoặc tetrahydropyrrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị

trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin. Điển hình hơn là, các dị vòng liên kết cacbon bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, hoặc 5-thiazolyl.

Bằng ví dụ và không chỉ giới hạn là, các dị vòng liên kết nitơ được liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β -carbolin. Điển hình hơn, các dị vòng liên kết nitơ bao gồm 1-aziridyl, 1-azetedy, 1-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, và 1-piperidinyl.

“Heteroxycylen” đề cập đến heteroxycyl, như được định nghĩa ở đây, thu được bằng cách thay thế một nguyên tử H từ một nguyên tử cacbon hoặc dị nguyên tử của heteroxycyl, bằng một hóa trị mở. Tương tự, “heteroarylen” đề cập đến heteroxycylen thơm.

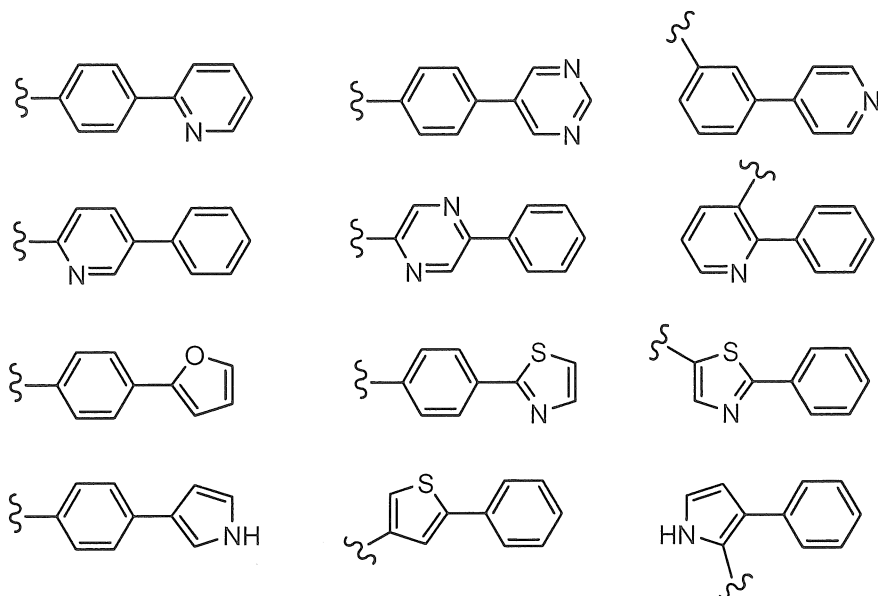
“Heteroxycylalkyl” đề cập đến gốc alkyl không vòng, trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay cacbon lai hóa sp^3 , được thay thế bằng một gốc heteroxycyl (có nghĩa là, gốc heteroxycyl-alkylen). Các nhóm heteroxycyl alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, heteroxycyl- CH_2 -, 2-(heteroxycyl)etan-1-yl, và các nhóm tương tự, trong đó phần “heteroxycyl” bao gồm bất kỳ nhóm heteroxycyl nào được mô tả ở trên, bao gồm các nhóm được bộc lộ trong tài liệu Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng nhóm heteroxycyl có thể được gắn vào phần alkyl của heteroxycyl alkyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-dị nguyên tử, với điều kiện là nhóm tạo thành bền về mặt hóa học. Nhóm heteroxycyl alkyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, phần alkyl của nhóm arylalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc heteroxycyl có từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các heteroxycylalkyl bao gồm, bằng ví dụ và không chỉ giới hạn là, các dị vòng chứa S, O và/hoặc N 5 cạnh như thiazolylmetyl, 2-thiazolyletan-1-yl, imidazolylmetyl, oxazolylmetyl, thiadiazolylmetyl, và các nhóm tương tự, các dị vòng chứa S, O, và/hoặc N 6 cạnh như piperidinylmetyl, piperazinylmetyl, morpholinylmetyl, pyridinylmetyl, pyridizylmetyl, pyrimidylmetyl, pyrazinylmetyl, và các nhóm tương tự.

“Heteroxycylalkenyl” đề cập đến gốc alkenyl không vòng, trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay cacbon lai hóa sp^3 , nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon lai hóa sp^2 , được thay thế bằng một gốc heteroxycyl (có nghĩa là, gốc heteroxycyl-alkenylen). Phần heteroxycyl của nhóm

heteroxyclyl alkenyl bao gồm bất kỳ nhóm heteroxyclyl nào được mô tả ở đây, bao gồm các nhóm được mô tả trong tài liệu Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, và phần alkenyl của nhóm heteroxyclyl alkenyl bao gồm bất kỳ nhóm alkenyl nào được bộc lộ ở đây. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkenyl của heteroxyclyl alkenyl thông qua liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-dị nguyên tử, với điều kiện là nhóm tạo thành bền về mặt hóa học. Nhóm heteroxyclyl alkenyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, phần alkenyl của nhóm heteroxyclyl alkenyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl có từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Heteroxyclylalkynyl” đề cập đến gốc alkynyl không vòng, trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hay cacbon lai hóa sp^3 , nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon lai hóa sp , được thay thế bằng một gốc heteroxyclyl (có nghĩa là, gốc heteroxyclyl-alkenylen). Phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclyl alkenyl bao gồm bất kỳ nhóm heteroxyclyl nào được mô tả ở đây, bao gồm các nhóm được mô tả trong tài liệu Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, và phần alkynyl của nhóm heteroxyclyl alkynyl bao gồm bất kỳ nhóm alkynyl nào được bộc lộ ở đây. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkynyl của heteroxyclyl alkynyl thông qua liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-dị nguyên tử, với điều kiện là nhóm tạo thành bền về mặt hóa học. Nhóm heteroxyclyl alkynyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, phần alkynyl của nhóm heteroxyclyl alkynyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl có từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Heteroaryl” đề cập đến nhóm heteroxyclyl thơm hóa trị một có ít nhất một dị nguyên tử trong vòng. Các ví dụ, nhưng không giới hạn, về các dị nguyên tử thích hợp mà có thể được bao gồm trong vòng thơm là O, S, và N. Các ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn, về các vòng heteroaryl bao gồm tất cả các nhóm được liệt kê trong định nghĩa về “heteroxyclyl”, bao gồm pyridinyl, pyrrolyl, oxazolyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, carbazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazyl, và các nhóm tương tự. Heteroaryl cũng bao gồm các heteroxyclyl thơm hóa trị một chứa một gốc aryl và một nhóm heteroaryl. Các ví dụ, và không chỉ giới hạn, về các heteroaryl này là:



“Vòng hydrocacbon” hoặc “carboxycyl” đề cập đến vòng thơm no hoặc no từng phần có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon như là vòng đơn, từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon như là nhị vòng, và có tới khoảng 20 nguyên tử cacbon là đa vòng. Các vòng hydrocacbon đơn vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng, điển hình hơn là có từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng. Các vòng hydrocacbon nhị vòng có từ 7 đến 12 nguyên tử trong vòng, ví dụ, được sắp xếp thành hệ thống hai vòng (4,5), (5,5), (5,6) hoặc (6,6), hoặc 9 hoặc 10 nguyên tử trong vòng được sắp xếp thành hệ thống hai vòng (5,6) hoặc (6,6). Các vòng hydrocacbon bao gồm các vòng đơn, nhị vòng, và đa vòng thơm và không thơm, có thể là liên hợp, bắc cầu, hoặc spiro. Các ví dụ, nhưng không phải để giới hạn, về các vòng hydrocacbon đơn vòng bao gồm các nhóm cycloalkyl như cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 1-cyclopent-1-enyl, 1-cyclopent-2-enyl, 1-cyclopent-3-enyl, cyclohexyl, 1-cyclohex-1-enyl, 1-cyclohex-2-enyl, 1-cyclohex-3-enyl hoặc các nhóm aryl như phenyl, và các nhóm tương tự. Như vậy, “vòng hydrocacbon” như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là “aryl”, “phenyl”, và “biphenyl”.

“Carboxycylen” đề cập đến carboxycyl hoặc vòng hydrocacbon như định nghĩa ở trên có hai trung tâm gốc hóa trị một thu được bằng cách tách loại hai nguyên tử H từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của carboxycyl gốc. Các gốc carboxycylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, phenylen. Như vậy, “carboxycylen”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, “arylen”.

“Carboxycylalkyl” đề cập đến gốc alkyl không vòng, trong đó một trong các nguyên tử H liên kết với một nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon ở đầu mút hoặc nguyên tử cacbon lai hóa sp^3 , được thay thế bằng một gốc carboxycyl như được định nghĩa ở trên. Các nhóm carboxycylalkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là các nhóm arylalkyl như benzyl, 2-phenyletan-1-yl, naphthylmetyl, 2-naphtyletan-1-yl, naphthobenzyl,

2-naphthophenyletan-1-yl hoặc các nhóm xycloalkylalkyl như xyclopropylmetyl, xyclobutyletyl, xyclohexylmetyl và các nhóm tương tự. Nhóm arylalkyl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkylalkyl có thể có từ 4 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Arylheteroalkyl” đề cập đến heteroalkyl như được định nghĩa ở đây, trong đó một nguyên tử H, mà có thể gắn vào nguyên tử cacbon hoặc dị nguyên tử, đã được thay thế bằng một nhóm aryl như được định nghĩa ở đây. Các nhóm aryl có thể liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm heteroalkyl, hoặc với dị nguyên tử của nhóm heteroalkyl, miễn sao nhóm arylheteroalkyl tạo thành bền về mặt hóa học. Ví dụ, nhóm arylheteroalkyl có thể có công thức tổng quát -alkylen-O-aryl, -alkylen-O-alkylen-aryl, -alkylen-NH-aryl, -alkylen-NH-alkylen-aryl, -alkylen-S-aryl, -alkylen-S-alkylen-aryl, và các nhóm tương tự. Ngoài ra, bất kỳ gốc alkylen nào trong các công thức tổng quát này có thể được thế tiếp bằng bất kỳ nhóm thế nào như được định nghĩa hoặc làm ví dụ ở đây.

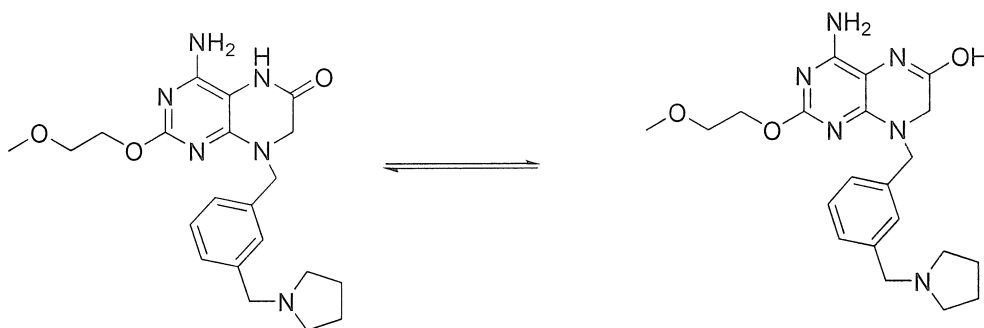
“Heteroarylalkyl” đề cập đến nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một nguyên tử H đã được thay thế bằng một nhóm heteroaryl như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ không giới hạn về các heteroaryl alkyl bao gồm, -CH₂-pyridinyl, -CH₂-pyrrolyl, -CH₂-oxazolyl, -CH₂-indolyl, -CH₂-isoindolyl, -CH₂-purinyl, -CH₂-furanyl, -CH₂-thienyl, -CH₂-benzofuranyl, -CH₂-benzothiophenyl, -CH₂-carbazolyl, -CH₂-imidazolyl, -CH₂-thiazolyl, -CH₂-isoxazolyl, -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-isothiazolyl, -CH₂-quinolyl, -CH₂-isoquinolyl, -CH₂-pyridazyl, -CH₂-pyrimidyl, -CH₂-pyrazyl, -CH(CH₃)-pyridinyl, -CH(CH₃)-pyrrolyl, -CH(CH₃)-oxazolyl, -CH(CH₃)-indolyl, -CH(CH₃)-isoindolyl, -CH(CH₃)-purinyl, -CH(CH₃)-furanyl, -CH(CH₃)-thienyl, -CH(CH₃)-benzofuranyl, -CH(CH₃)-benzothiophenyl, -CH(CH₃)-carbazolyl, -CH(CH₃)-imidazolyl, -CH(CH₃)-thiazolyl, -CH(CH₃)-isoxazolyl, -CH(CH₃)-pyrazolyl, -CH(CH₃)-isothiazolyl, -CH(CH₃)-quinolyl, -CH(CH₃)-isoquinolyl, -CH(CH₃)-pyridazyl, -CH(CH₃)-pyrimidyl, -CH(CH₃)-pyrazyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” đi kèm với một gốc cụ thể của hợp chất có các công thức của sáng chế, ví dụ, nhóm aryl tùy ý được thế, đề cập đến một gốc có 0, 1, hoặc nhiều nhóm thế.

Như sẽ được hiểu rõ bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, các hợp chất của sáng chế có khả năng tồn tại dưới dạng được solvat hóa hoặc được hydrat hóa. Phạm vi của sáng chế bao gồm các dạng này. Ngoài ra, như sẽ được hiểu rõ bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, các hợp chất có thể có khả năng được este hóa. Phạm vi của sáng chế bao gồm các este và các hợp chất dẫn xuất hoạt động sinh lý học khác. Phạm vi của sáng chế cũng bao

gồm các dạng đồng phân hỗ biến, được gọi là “các enol” đồng phân hỗ biến như được mô tả ở đây. Ngoài ra, phạm vi của sáng chế bao gồm các dạng tiền dược chất của hợp chất được mô tả ở đây.

“Este” có nghĩa là bất kỳ este nào của hợp chất, trong đó bất kỳ nhóm chức -COOH nào của phân tử hợp chất này được thay thế bằng nhóm chức -C(O)OR, hoặc trong đó bất kỳ nhóm chức -OH nào của phân tử hợp chất này được thay thế bằng nhóm chức -OC(O)R, trong đó gốc R của este là bất kỳ nhóm chứa cacbon nào mà tạo thành gốc este bền, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl và các hợp chất dẫn xuất được thế của nó. Các este cũng có thể bao gồm các este - như được mô tả ở trên - của các enol đồng phân hỗ biến, ví dụ, như nêu dưới đây:



Thuật ngữ “este của nó” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là các este được dụng của nó.

Thuật ngữ “tiền dược chất” như được sử dụng ở đây đề cập đến hợp chất bất kỳ mà khi được cung cấp cho hệ thống sinh lý thì sản sinh ra dược chất, có nghĩa là, hoạt chất, là kết quả của (các) phản ứng hóa học tức thời, (các) phản ứng hóa học được xúc tác bằng enzym, phản ứng quang phân, và/hoặc (các) phản ứng hóa học chuyển hóa. Như vậy, tiền dược chất là một chất tương tự được biến đổi đồng hóa trí hoặc dạng tiềm tàng của hợp chất có hoạt tính trị liệu.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng các nhóm thế và các gốc khác của các hợp chất có công thức I hoặc II nên được chọn để tạo ra hợp chất bền thích hợp để cung cấp một hợp chất hữu ích về mặt dược dụng, mà có thể được bào chế vào trong hợp phần dược dụng ổn định có thể chấp nhận được. Các hợp chất có công thức I hoặc II có tính ổn định như vậy được dự liệu là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Như sẽ được hiểu rõ bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, các hợp chất của sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng. Phạm vi của sáng chế bao gồm các dạng này. Ngoài ra, như sẽ được hiểu rõ bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, các hợp chất có khả năng được este hóa. Phạm vi của sáng chế bao gồm các este và các hợp chất dẫn xuất hoạt động sinh lý học khác. Phạm vi của sáng chế cũng bao gồm các dạng đồng phân

hỗ biến, được gọi là “các enol” đồng phân hỗ biến như được mô tả ở đây. Ngoài ra, phạm vi của sáng chế bao gồm các dạng tiền được chất của hợp chất được mô tả ở đây.

Một hợp chất có công thức Ia, IIa, hoặc II và các muối được dụng của chúng có thể tồn tại dưới dạng các vô định hình hoặc dạng đa hình giả khác nhau. Như được sử dụng ở đây, hiện tượng đa hình tinh thể có nghĩa là khả năng một hợp chất dạng tinh thể tồn tại dưới các cấu trúc tinh thể khác nhau. Hiện tượng đa hình thường xảy ra như một đáp ứng với sự thay đổi về nhiệt độ, áp suất, hoặc cả hai yếu tố này. Hiện tượng đa hình cũng có thể là kết quả của các biến đổi trong quá trình kết tinh. Các dạng đa hình có thể được phân biệt bởi các tính chất vật lý khác nhau được biết trong lĩnh vực này như các mẫu nhiễu xạ tia X, độ hòa tan, và điểm nóng chảy. Hiện tượng đa hình tinh thể có thể là kết quả của các sai khác trong quá trình đóng gói tinh thể (hiện tượng đa hình đóng gói) hoặc các sai khác về đóng gói giữa các dạng có hình dạng khác nhau của cùng một phân tử (hiện tượng đa hình hình dạng). Như được sử dụng ở đây, hiện tượng đa hình giả tinh thể có nghĩa là khả năng của dạng hydrat hoặc solvat của một hợp chất tồn tại dưới các cấu trúc tinh thể khác nhau. Các dạng đa hình giả của sáng chế có thể tồn tại do sự sai khác trong quá trình đóng gói tinh thể (hiện tượng đa hình giả đóng gói) hoặc do sự sai khác về đóng gói giữa các dạng có hình dạng khác nhau của cùng một phân tử (hiện tượng đa hình giả hình dạng). Sáng chế này bao gồm tất cả các dạng đa hình và dạng đa hình giả của các hợp chất có công thức I-II và các muối được dụng của chúng.

Một hợp chất có công thức Ia, IIa, hoặc II và các muối được dụng của nó cũng có thể tồn tại dưới dạng chất rắn vô định hình. Như được sử dụng ở đây, chất rắn vô định hình là chất rắn trong đó không có sự sắp xếp tầm xa của các vị trí các nguyên tử trong chất rắn. Định nghĩa này áp dụng cả khi kích cỡ tinh thể là 2 nanomet hoặc nhỏ hơn. Ngoài ra, các dung môi, có thể được sử dụng để tạo ra các dạng vô định hình của sáng chế. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng vô định hình của các hợp chất có công thức Ia, IIa, hoặc II và các muối được dụng của chúng.

Các hợp chất của sáng chế được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng, hoặc nói cách khác có thể có khả năng tồn tại dưới dạng các chất đồng phân lập thể phức tạp. Phạm vi của sáng chế bao gồm các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể cũng như các chất đồng phân đối ảnh được tinh chế hoặc các hỗn hợp được làm giàu đồng phân đối ảnh/đồng phân không đối quang. Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là các hợp chất đồng phân riêng lẻ của các hợp chất được biểu diễn bởi các công thức của sáng chế, cũng như bất kỳ hỗn hợp được làm cân bằng toàn bộ hoặc một phần của chúng. Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất đồng phân riêng lẻ của các hợp chất được biểu diễn bởi các công thức nêu trên như là các hỗn hợp với các hợp chất đồng phân của chúng, trong đó một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng được nghịch chuyển.

Thuật ngữ “bất đối xứng” đề cập đến các phân tử có tính chất không trùng khít với ảnh gương của chúng, trong khi thuật ngữ “đối xứng” đề cập đến các phân tử mà trùng khít với ảnh gương của chúng.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” đề cập đến các hợp chất có cấu tạo hóa học giống nhau, nhưng khác nhau về sự sắp xếp của các nguyên tử hoặc nhóm trong không gian.

“Chất đồng phân không đối quang” đề cập đến một chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng và toàn bộ các phân tử không phải là ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các tính chất vật lý khác nhau, ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, tính chất phổ, và hoạt tính. Các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể tách ra trong các quá trình phân tích có độ phân giải cao như điện di hoặc sắc ký.

“Chất đồng phân đối ảnh” đề cập đến hai chất đồng phân lập thể của một hợp chất mà không phải là ảnh gương của nhau.

Các định nghĩa và quy ước về hóa lập thể được sử dụng ở đây nói chung theo tài liệu S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và tài liệu Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại dưới dạng hoạt động quang học, có nghĩa là, chúng có khả năng làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Khi mô tả một chất hoạt động quang học, các tiền tố D và L hoặc R và S được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử về (các) trung tâm bất đối xứng của nó. Các tiền tố d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ hướng quay của ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất, với (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc d là quay phải. Đối với một cấu trúc hóa học nhất định, các hợp chất đồng phân lập thể này là giống nhau trừ khi chúng là các ảnh gương của nhau. Một chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được đề cập như là một hợp chất đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp của các đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp đối hình. Hỗn hợp có tỷ lệ 50:50 các chất đồng phân đối ảnh được đề cập đến như là hỗn hợp triệt quang hay raxemat, nó có thể xảy ra khi không có sự chọn lọc lập thể hoặc đặc trưng lập thể trong một phản ứng hoặc quá trình hóa học. Thuật ngữ “hỗn hợp triệt quang” và “raxemat” đề cập đến một hỗn hợp đẳng mol của hai loại đồng phân đối ảnh, không có hoạt tính quang học.

Sáng chế bao gồm muối hoặc solvat của các hợp chất được mô tả ở đây, bao gồm các tổ hợp của chúng như là solvat hoặc muối. Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng được solvat hóa, ví dụ, được hydrat hóa, cũng như dạng không được solvat hóa, và sáng chế bao gồm tất cả các dạng này.

Diễn hình, nhưng không tuyệt đối, các muối của sáng chế là các muối được dụng. Các muối được bao gồm trong thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối không độc của các hợp chất của sáng chế.

Các ví dụ về các muối được dụng thích hợp bao gồm các muối cộng axit vô cơ như clorua, bromua, sulfat, phosphat, và nitrat; các muối cộng axit hữu cơ như axetat, galactarat, propionat, succinat, lactat, glycolat, malat, tartrat, xitrat, maleat, fumarat, metansulfonat, p-toluensulfonat, và ascorbat; các muối với axit amin như aspartat và glutamat; các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như muối magie và muối canxi; các muối amoni; các muối bazơ hữu cơ như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối dicyclohexylamin, và muối N,N'-dibenzyletylendiamin; và các muối với các axit amin có tính bazơ như muối lysin và muối arginin. Các muối có thể trong một số trường hợp là hydrat hoặc solvat với rượu etylic.

Các nhóm bảo vệ

Trong ngữ cảnh của sáng chế, các nhóm bảo vệ bao gồm các gốc tiền được chất và các nhóm bảo vệ hóa học.

Các nhóm bảo vệ sẵn có, được biết và sử dụng rộng rãi, và tùy ý được sử dụng để ngăn các phản ứng phụ với nhóm được bảo vệ trong suốt quá trình phản ứng, có nghĩa là, các con đường và phương pháp để tổng hợp các hợp chất của sáng chế. Đối với hầu hết các trường hợp, quyết định liên quan đến các nhóm để bảo vệ, khi thực hiện bảo vệ, và bản chất của nhóm bảo vệ hóa học “PG - Protecting Group” sẽ phụ thuộc vào hóa học của phản ứng được bảo vệ chống lại (ví dụ, axit, bazơ, oxi hóa, khử hoặc các điều kiện khác) và hướng dự kiến của phản ứng tổng hợp. Các nhóm bảo vệ không cần phải là, và thường không là, giống nhau nếu hợp chất được thể bằng nhiều nhóm bảo vệ. Nói chung, nhóm bảo vệ sẽ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức như nhóm carboxyl, hydroxyl, thio, hoặc amino và do đó ngăn các phản ứng phụ hoặc nói cách khác để làm tăng hiệu suất tổng hợp. Bước loại bảo vệ để thu các nhóm tự do không bị bảo vệ sẽ phụ thuộc vào hướng tổng hợp dự kiến và các điều kiện phản ứng được tính toán, và có thể xảy ra ở bước bất kỳ được xác định bởi kỹ thuật viên.

Nhiều nhóm chức của các hợp chất của sáng chế có thể được bảo vệ. Ví dụ, các nhóm bảo vệ cho các nhóm -OH (là nhóm hydroxyl, axit carboxylic, axit phosphonic, hoặc các nhóm chức khác) bao gồm “các nhóm tạo ete hoặc este”. Các nhóm tạo ete hoặc este có khả năng đóng vai trò các nhóm bảo vệ trong các sơ đồ tổng hợp được nêu ở đây. Tuy nhiên, một số nhóm bảo vệ hydroxyl và thio không phải là nhóm bảo vệ tạo ete cũng không phải là nhóm bảo vệ tạo este, như sẽ được hiểu bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, và được bao gồm với các amit, được thảo luận dưới đây.

Một số lượng lớn các nhóm bảo vệ hydroxyl và nhóm bảo vệ tạo amit và các phản ứng phân cắt hóa học tương ứng được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) (“Greene”). Xem cả tài liệu Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), mà được đưa toàn văn vào đây theo lối viện dẫn. Đặc biệt là Chương 1, các nhóm bảo vệ: Tổng quan, trang 1-20, Chương 2, các nhóm bảo vệ hydroxyl, trang 21-94, Chương 3, các nhóm bảo vệ diol, trang 95-117, Chương 4, các nhóm bảo vệ carboxyl, trang 118-154, Chương 5, các nhóm bảo vệ carbonyl, trang 155-184. Với các nhóm bảo vệ cho axit carboxylic, axit phosphonic, axit phosphonat, axit sulfonic và các nhóm bảo vệ khác cho các axit xem trong tài liệu của Greene như nêu dưới đây. Các nhóm này bao gồm, bằng ví dụ và không giới hạn là, các este, amit, hydrazit, và các nhóm tương tự.

Các nhóm bảo vệ tạo ete và este

Các nhóm tạo este bao gồm: (1) các nhóm tạo este phosphonat, như este phosphonamidat, este phosphothioat, este phosphonat, và phosphon-bis-amidat; (2) các nhóm tạo este carboxyl, và (3) các nhóm tạo este sulfua, như sulfonat, sulfat, và sulfinat.

Các chất chuyển hóa của các hợp chất của sáng chế

Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là các sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của các hợp chất được mô tả ở đây. Các sản phẩm này có thể là sản phẩm của, ví dụ, phản ứng oxi hóa, phản ứng khử, phản ứng thủy phân, phản ứng amin hóa, phản ứng este hóa và các phản ứng tương tự của hợp chất được cung cấp, chủ yếu là do các quá trình chuyển hóa nhờ enzym. Theo đó, sáng chế bao gồm các hợp chất được sinh ra do quá trình bao gồm tiếp xúc hợp chất của sáng chế với động vật có vú trong một khoảng thời gian đủ để thu được sản phẩm chuyển hóa của nó. Các sản phẩm này thường được xác định bằng cách tổng hợp một hợp chất được đánh dấu phóng xạ (ví dụ, C^{14} hoặc H^3) của sáng chế, cung cấp nó toàn thân với liều có thể phát hiện được (ví dụ, lớn hơn khoảng 0,5mg/kg) cho động vật như chuột thân lớn, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc cho người, để một thời gian để xảy ra chuyển hóa (thường là từ 30 giây đến 30 giờ) và phân lập các sản phẩm chuyển hóa của nó từ nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh lý khác. Các sản phẩm này dễ dàng được phân lập nhờ chúng được đánh dấu (các chất khác được phân lập bằng cách sử dụng các kháng thể có khả năng liên kết với các biểu vị (epitope) tồn tại trong chất chuyển hóa. Cấu trúc của các chất chuyển hóa được xác định bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng phân tích MS hoặc NMR. Nói chung, việc phân tích các chất chuyển hóa được thực hiện theo cách giống với các nghiên cứu về chuyển hóa thuốc thông thường được biết rõ bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Các sản phẩm chuyển hóa, miễn là chúng khác không được tìm thấy *in vivo*, là hữu ích trong các thử nghiệm chẩn đoán để định liều

trị liệu các hợp chất của sáng chế ngay cả khi nếu bản thân chúng không có hoạt tính chống nhiễm trùng.

Các hợp chất có công thức Ia hoặc II hoặc IIa

Các định nghĩa và nhóm thế đối với nhiều loại và phân loại của các hợp chất của sáng chế được mô tả và minh họa ở đây. Sẽ được hiểu rõ bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực rằng bất kỳ sự kết hợp nào của các định nghĩa và nhóm thế được mô tả ở đây không phải là kết quả ở các loại hoặc hợp chất không hoạt động. “Các loại hoặc hợp chất không hoạt động” có nghĩa là các cấu trúc hợp chất mà vi phạm các nguyên tắc khoa học xác đáng (ví dụ như, một nguyên tử cacbon nối với nhiều hơn bốn liên kết đồng hóa trị) hoặc các hợp chất quá không bền để cho phép phân lập và bào chế vào các dạng liều được dụng.

Các chế phẩm được dụng

Các hợp chất của sáng chế được bào chế với các chất mang và tá dược thông thường, mà sẽ được chọn theo thực hành thông thường. Các viên nén sẽ chứa các tá dược, chất làm trơn, chất độn, chất kết dính và các chất tương tự. Các chế phẩm trong nước được bào chế dưới dạng vô trùng, và khi được dự định để cung cấp theo đường khác đường miệng thường sẽ là đẳng trương. Tất cả các chế phẩm sẽ tùy ý chứa các tá dược như các tá dược được nêu trong sổ tay tá dược (Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)), tài liệu này được đưa toàn văn vào đây theo lối viện dẫn. Các tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxi hóa khác, các tác nhân tạo chelat (phức cằng cua) như EDTA, các carbohydrat như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic, và các chất tương tự. Độ pH của các chế phẩm nằm trong khoảng từ 3 đến 11, nhưng thường trong khoảng từ 7 đến 10.

Khi các hoạt chất được cung cấp độc lập, có thể tốt hơn là trình bày chúng dưới dạng các chế phẩm được dụng. Các chế phẩm này của sáng chế, cả để sử dụng trong thú y và cho người, chứa ít nhất một hoạt chất, cùng với một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được và tùy ý các hợp chất trị liệu khác. (Các) chất mang phải là “chấp nhận được” với nghĩa là phải tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không độc về sinh lý học với đối tượng nhận.

Các chế phẩm chứa các chất này thích hợp đối với các đường cung cấp đã đề cập. Các chế phẩm có thể dễ thuận tiện được trình bày dưới dạng liều đơn vị và có thể được bào chế theo bất kỳ phương pháp nào được biết trong lĩnh vực bào chế. Các kỹ thuật và các chế phẩm thường được tìm thấy trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), được đưa toàn văn vào đây theo lối viện dẫn. Các phương pháp này bao gồm bước phối trộn hoạt chất với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, các chế phẩm được bào chế bằng cách phối trộn đồng đều và kỹ hoạt chất với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được nghiền mịn hoặc cả hai, nếu cần thiết, tạo hình sản phẩm.

Các chế phẩm của sáng chế thích hợp để cung cấp theo đường miệng có thể được trình bày thành các đơn vị rời rạc như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi viên chứa một lượng xác định hoạt chất; dưới dạng bột hoặc cốm; dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng là nước hoặc không phải nước; hoặc dưới dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc nhũ tương nước trong dầu. Hoạt chất cũng có thể được cung cấp dưới dạng viên thuốc to, thuốc tê hoặc bột nhão.

Viên nén được bào chế bằng cách dập hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Các viên nén được dập có thể được bào chế bằng cách dập trong một thiết bị thích hợp hoạt chất dưới dạng chảy tự do như bột hoặc cốm, tùy ý được trộn với chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén được đúc có thể được bào chế bằng cách đúc trong một thiết bị thích hợp hỗn hợp của hoạt chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trợ. Các viên nén có thể tùy ý được bọc hoặc khóa và tùy ý được bào chế để cung cấp sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát hoạt chất.

Để cung cấp cho mắt hoặc các mô hõ khác, ví dụ, miệng hoặc da, các chế phẩm tốt hơn là được sử dụng dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem bôi dùng tại chỗ chứa (các) hoạt chất với lượng trong khoảng, ví dụ, từ 0,075 đến 20% (trọng lượng/trọng lượng) (bao gồm (các) hoạt chất trong khoảng từ 0,1% đến 20% với gia số là 0,1% trọng lượng/trọng lượng như 0,6% trọng lượng/trọng lượng, 0,7% trọng lượng/trọng lượng. v.v), tốt hơn là từ 0,2 đến 20% trọng lượng/trọng lượng và tốt nhất là từ 0,5 đến 10% trọng lượng/trọng lượng. Khi được bào chế thành thuốc mỡ, các hoạt chất có thể được sử dụng với chất nền thuốc mỡ là parafin hoặc chất nền trộn lẫn được với nước. Ưu tiên, các hoạt chất có thể được bào chế thành dạng kem với chất nền là dầu trong nước.

Nếu cần thiết, pha nước của nền thuốc kem có thể chứa, ví dụ, ít nhất 30% trọng lượng/trọng lượng của rượu đa chức, có nghĩa là, rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG 400) và các hỗn hợp của chúng. Các chế phẩm dùng tại chỗ có thể, khi cần thiết, chứa một hợp chất làm tăng độ hấp thụ hoặc khả năng thấm của hoạt chất qua da hoặc các vùng bị viêm nhiễm. Ví dụ về các chất làm tăng khả năng thấm qua da này bao gồm dimetyl sulfoxit và các chất tương tự có liên quan.

Pha dầu của nhũ tương của sáng chế có thể được cấu thành từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Khi pha này có thể chứa chỉ một chất nhũ hóa (nói khác đi, được biết như là chất tạo nhũ tương), nó tốt hơn là chứa hỗn hợp của ít nhất một chất nhũ hóa với một chất béo và một loại dầu hoặc cả chất béo và dầu. Tốt hơn, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa dầu đóng vai trò là chất ổn định. Cũng được ưu tiên là nó bao gồm cả dầu

và chất béo. Đồng thời, (các) chất nhũ hóa có hoặc không có (các) chất ổn định tạo thành chất gọi là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và chất béo tạo thành chất gọi là chất nền thuốc mỡ nhũ hóa, nó tạo thành pha phân tán trong dầu của các chế phẩm dạng kem.

Các chất tạo nhũ tương và chất ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong chế phẩm của sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu cetostearylic, rượu bezylic, rượu myristylic, glyxeryl mono-stearat và natri lauryl sulfat.

Việc lựa chọn các loại dầu hoặc chất béo thích hợp với chế phẩm trên cơ sở đạt được các tính chất thẩm mỹ mong muốn. Chế phẩm dạng kem tốt hơn nên là sản phẩm không gây nhờn, không nhuộm màu và có thể rửa được có độ đậm đặc thích hợp để tránh chảy ra khỏi ống hoặc đồ chứa khác. Các este alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, đơn chức hoặc hai chức như di-isoadipat, isoxetyl stearat, propylen glycol dieste của các axit béo của dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp các este mạch thẳng hoặc mạch nhánh được biết là Crodamol CAP có thể được sử dụng, ba este sau cùng được ưu tiên. Các este này có thể được sử dụng độc lập hoặc phối hợp phụ thuộc vào các tính chất mong muốn. Ưu tiên, các lipit có điểm chảy cao như parafin mềm trắng và/hoặc parafin lỏng hoặc dầu khoáng được sử dụng.

Các chế phẩm được dụng theo sáng chế chứa một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng và tùy ý các hợp chất trị liệu khác. Các chế phẩm được dụng chứa hoạt chất có thể dưới bất kỳ dạng nào thích hợp đối với phương pháp cung cấp dự kiến. Khi sử dụng theo đường miệng, ví dụ, viên nén, viên nhện, viên ngậm, nhũ dịch trong nước hoặc dầu, bột phân tán hoặc cốm, nhũ tương, viên nhộng cứng hoặc mềm, sirô hoặc cồn ngọt có thể được bào chế. Các hợp phần dự định để sử dụng theo đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ được biết trong lĩnh vực sản xuất các hợp phần được dụng và các hợp phần này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu, và chất bảo quản, để cung cấp một chế phẩm có thể chấp nhận được. Viên nén chứa hoạt chất trong hỗn hợp với tá dược được dụng không độc thích hợp để sản xuất các viên nén là chấp nhận được. Các tá dược có thể là, ví dụ, các chất pha loãng trợ, như canxi hoặc natri carbonat, lactoza, lactoza monohydrat, natri croscarmelloza, povidon, canxi hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và chất làm rải, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, như xenluloza, zenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc gôm acacia; các chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc (bột hoạt thạch). Viên nén có thể không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm kỹ thuật bao vỏ capxun để làm chậm sự phân rải và hấp thu trong đường dạ dày-ruột non và nhờ đó cung cấp tác động được duy trì trong thời gian dài. Ví dụ, chất làm trễ thời gian phân rải như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat độc lập hoặc với sáp có thể được sử dụng.

Các chế phẩm để sử dụng theo đường miệng cũng có thể được trình bày dưới dạng viên nhộng được bao gelatin cứng trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc viên nhộng được bao gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dạng dầu, như dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Các hỗn dịch trong nước của sáng chế chứa các chất hoạt động trong hỗn hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất hỗn dịch trong nước. Các tá dược như vậy bao gồm chất tạo huyền phù, như natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacan, và gôm acacia, và các chất phân tán hoặc chất thấm ướt như các phosphatit xuất hiện tự nhiên (ví dụ, lexithin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ, polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với một rượu béo mạch dài (ví dụ, heptadecaetylenoxyetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen dioxit với este một phần thu được từ một axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat). Hỗn dịch trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo vệ như etyl hoặc n-propyl p-hydroxy-benzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc saccharin.

Các hỗn dịch trong dầu có thể được bào chế bằng cách huyền phù hóa hoạt chất trong dầu thực vật, như dầu lạc, dầu ôliu, dầu mè, hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Các hỗn dịch dùng theo đường miệng có thể chứa chất làm đậm đặc, như sáp ong, parafin lỏng hoặc rượu xetylic. Các chất làm ngọt, như các chất nêu ở đây, và các chất tạo hương vị có thể được thêm vào để tạo ra chế phẩm ngon miệng. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Các loại bột và hạt phân tán được của sáng chế thích hợp để bào chế hỗn dịch trong nước bằng cách thêm nước tạo ra hỗn hợp của hoạt chất với chất phân tán hoặc chất thấm ướt, chất tạo huyền phù, và một hoặc nhiều chất bảo vệ. Các chất phân tán hoặc thấm ướt và chất tạo huyền phù được lấy làm ví dụ là các chất được bộc lộ ở trên. Các tá dược khác, ví dụ, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo màu, cũng có thể được sử dụng.

Các hợp phần dược dụng của sáng chế cũng có thể ở dưới dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, như dầu ôliu, hoặc dầu lạc, dầu khoáng, như parafin lỏng, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất tạo nhũ tương thích hợp bao gồm các loại gôm xuất hiện tự nhiên, như gôm acacia và gôm tracagan, các phosphatit xuất hiện tự nhiên, như lexithin đậu nành, các este hoặc este một phần thu được từ các axit béo và hexitol anhydrit, như sorbitan monooleat, và các sản phẩm ngưng tụ của các este một phần này với etylen oxit, như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các nhũ tương này cũng có thể chứa chất làm ngọt và chất tạo hương vị. Các sirô và cồn ngọt cũng có thể được bào chế với chất làm ngọt, như glyxerol,

sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu.

Các chế phẩm được dụng của sáng chế có thể ở dưới dạng chế phẩm tiêm được vô trùng, như hỗn dịch trong nước hoặc dầu tiêm được vô trùng. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này sử dụng các chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp mà đã được đề cập ở đây. Chế phẩm tiêm được vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi chấp nhận được toàn thân không độc, như dung dịch trong 1,3-butan-diol hoặc được bào chế dưới dạng bột đông khô. Trong số các chất mang và dung môi chấp nhận được, có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng cũng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Cho mục đích này, dầu không bay hơi thơm bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc di-glyxerit. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được sử dụng tương tự để bào chế các chế phẩm tiêm được.

Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều đơn vị sẽ thay đổi phụ thuộc vào vật chủ được điều trị và đặc biệt là phương pháp cung cấp. Ví dụ, chế phẩm giải phóng theo thời gian chỉ định để cung cấp theo đường miệng cho người có thể chứa khoảng từ 1 đến 1000mg hoạt chất được phối hợp với một lượng thích hợp và thuận lợi chất mang, lượng này có thể thay đổi trong khoảng từ 5 đến 95% tổng các thành phần (trọng lượng/trọng lượng). Hợp phần được dụng có thể được bào chế để cung cấp các lượng đo được dễ dàng để cung cấp. Ví dụ, dung dịch nước dự định để tiêm trong tĩnh mạch có thể chứa từ khoảng 3 đến 500µg hoạt chất trong 1ml dung dịch sao cho có thể truyền một thể tích thích hợp với tốc độ khoảng 30ml/giờ.

Các chế phẩm thích hợp để cung cấp cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt, trong đó hoạt chất được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi thích hợp, đặc biệt là dung môi nước đối với hoạt chất. Hoạt chất tốt hơn có mặt trong các chế phẩm này với nồng độ từ 0,5 đến 20%, tốt hơn là từ 0,5 đến 10%, đặc biệt là khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng.

Các chế phẩm thích hợp để cung cấp tại chỗ trong miệng bao gồm các viên ngậm chứa hoạt chất trong chất nền được tạo hương vị, thường là sucroza và acacia hoặc tracagan; thuốc viên thơm chứa hoạt chất trong chất nền tro như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acacia; và nước súc miệng chứa hoạt chất trong chất mang lỏng thích hợp.

Các chế phẩm để cung cấp qua ruột thẳng có thể được trình bày dưới dạng thuốc đạn với chất nền thích hợp bao gồm bơ cacao hoặc salixylat.

Các chế phẩm thích hợp để cung cấp trong phổi hoặc qua mũi có cỡ hạt, ví dụ, trong khoảng từ 0,1 đến 500 μ m (bao gồm các cỡ hạt trong khoảng từ 0,1 đến 500 μ m với gia số như 0.5 μ m, 1 μ m, 30 μ m, 35 μ m, v.v), chế phẩm này được cung cấp bằng cách hít nhanh thông qua đường mũi hoặc bằng cách hít qua miệng để tới các túi phế nang. Các chế phẩm thích hợp đối với việc cung cấp bằng son khí hoặc bột khô có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường và có thể được cung cấp cùng với các hợp chất trị liệu khác như các hợp chất được sử dụng ở đây để điều trị hoặc dự phòng các bệnh lây nhiễm được mô tả ở đây.

Các chế phẩm thích hợp để cung cấp theo đường âm đạo có thể được trình bày dưới dạng thuốc đạn, tampon, thuốc kem, gel, bột nhão, bột hoặc chế phẩm thuốc bom chứa ngoài hoạt chất là các chất mang được biết trong lĩnh vực này là thích hợp.

Các chế phẩm thích hợp để cung cấp toàn thân bao gồm các dung dịch tiêm được vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước mà có thể chứa các chất chống oxi hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và chất hòa tan mà tạo cho chế phẩm đẳng trương với máu của đối tượng nhận dự kiến; và các hỗn dịch vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước mà có thể chứa các chất tạo huyền phù và chất làm đậm đặc.

Các chế phẩm được trình bày trong các đồ chứa một liều hoặc nhiều liều, ví dụ, các ống thuốc tiêm hoặc lọ nhỏ được bịt kín, và có thể được bảo quản ở tình trạng lạnh-khô (đông khô) chỉ cần thêm chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch và hỗn dịch để tiêm ngay lúc dùng được bào chế từ bột, cốm và viên nén vô trùng trong các loại được mô tả ở trên. Các chế phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là các chế phẩm chứa liều theo ngày hoặc liều nhỏ theo ngày đơn vị hoạt chất, như được nêu trên đây, hoặc một phần thích hợp của nó.

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần được đề cập cụ thể ở trên, các chế phẩm của sáng chế có thể chứa các chất khác thường dùng trong lĩnh vực này có liên quan đến loại chế phẩm thảo luận, ví dụ, các chế phẩm thích hợp để cung cấp theo đường miệng có thể bao gồm các chất tạo hương vị.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được bào chế để cung cấp sự giải phóng có kiểm soát hoạt chất để cho phép cấp liều ít thường xuyên hoặc để cải thiện dược động học hoặc độc tính của hoạt chất. Theo đó, sáng chế cũng đề xuất các hợp phần chứa một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế được bào chế để giải phóng được duy trì hoặc có kiểm soát.

Liều có hiệu lực hoạt chất phụ thuộc vào ít nhất là bản chất của tình trạng được điều trị, độc tính, dù hợp chất được sử dụng để phòng ngừa (liều thấp hơn) hay để chống lại bệnh hoặc tình trạng bệnh hoạt động, phương pháp cung cấp và chế phẩm được dùng, và sẽ được xác định bởi kỹ thuật viên sử dụng các nghiên cứu liều tăng dần thông thường. Liều có hiệu lực có thể

được mong muốn là trong khoảng từ 0,0001 đến 10mg/kg thể trọng trong một ngày, điển hình là từ 0,001 đến 1mg/kg thể trọng trong một ngày, điển hình hơn là từ 0,01 đến 1mg/kg thể trọng trong một ngày, điển hình hơn nữa là từ 0,05 đến 0,5mg/kg thể trọng trong một ngày. Ví dụ, liều theo ngày có thể sử dụng cho người lớn thể trọng khoảng 70kg sẽ nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 100mg, hoặc từ 0,1mg đến 25mg, hoặc từ 0,4mg đến 4mg, và có thể ở dưới dạng liều đơn hoặc liều đa.

Trong một phương án khác nữa, sáng chế bộc lộ các hợp phần được dung chứa một hợp chất có công thức I hoặc II hoặc muối được dung của nó, và chất mang hoặc tá dược được dung.

Đường cung cấp

Một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế (được đề cập ở đây là các hoạt chất) được cung cấp bằng đường bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Các đường thích hợp bao gồm đường miệng, ruột thẳng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm khoang miệng hoặc dưới lưỡi), âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạch và ngoài màng cứng), và các đường tương tự. Sẽ được hiểu rõ rằng, đường cung cấp được ưu tiên có thể thay đổi, ví dụ, theo tình trạng của đối tượng nhận. Một lợi thế của các hợp chất của sáng chế là chúng sinh khả dụng theo đường miệng và có thể được cấp liều theo đường miệng.

Liệu pháp phối hợp

Trong một phương án, các hợp chất của sáng chế được sử dụng phối hợp với một thành phần hoặc hợp chất có hoạt tính trị liệu khác.

Trong một phương án, các tổ hợp của các hợp chất có công thức Ia, hoặc IIa và các hợp chất trị liệu khác có thể được chọn để điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm virus, ví dụ, nhiễm HBV, HCV, hoặc HIV.

Các hợp chất trị liệu hữu ích đối với HBV bao gồm các chất ức chế enzym phiên mã ngược như lamivudin (Epivir®), adefovir (Hepsera®), tenofovir (Viread®), telbivudin (Tyzeka®), entecavir (Baraclude®), và Clevudine®. Các hợp chất trị liệu khác hữu ích bao gồm các chất điều biến miễn dịch, như interferon alpha-2b (Intron A®), interferon alpha-2a được gắn với phân tử polyetylen glycol (Pegasys®), interferon alpha 2a (Roferon®), interferon alpha N1, prednison, prednisolon, Thymalfasin®, chất chủ vận thụ thể axit retinoic, 4-metylbelliferon, Alamifovir®, Metacavir®, Albuferon®, chất chủ vận của các TLR (ví dụ, chất chủ vận TLR-7), và các xytokin.

Liên quan đến việc phương pháp điều trị HCV, các thành phần hoạt động trị liệu khác hoặc các hợp chất trị liệu khác là các interferon, ribavirin hoặc các chất tương tự với nó, các chất ức chế HCV NS3 proteaza, các chất ức chế alpha-glucosidaza 1, các chất bảo vệ gan, các chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit của HCV NS5B polymeraza, các chất ức chế không nucleosot của HCV NS5B polymeraza, các chất ức chế HCV NS5A, các chất chủ vận TLR-7, các chất ức chế cyclophilin, các chất ức chế HCV IRES, chất chất cải thiện được động học và các thuốc khác để điều trị HCV, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các tổ hợp của các hợp chất thường được chọn trên cơ sở tình trạng bệnh được điều trị, hoạt tính chéo của các thành phần và các tính chất dược lý của tổ hợp. Ví dụ, khi điều trị tình trạng viêm nhiễm (ví dụ, HCV), các hợp phần của sáng chế được phối hợp với các hoạt chất khác (như các chất được mô tả ở đây).

Các hoạt chất và thành phần thích hợp mà có thể được phối hợp với các hợp chất có công thức I hoặc II hoặc muối của chúng, có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) các interferon được chọn từ nhóm bao gồm rIFN-alpha 2b được gắn với phân tử polyetylen glycol (PEG-Intron), rIFN-alpha 2a được gắn với phân tử polyetylen glycol (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A), rIFN-alpha 2a (Roferon-A), interferon alpha (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-n1 (Wellferon), interferon alpha-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alpha-2b (Albuferon), IFN alpha-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferon alpha-2b được glycosyl hóa (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda-1 được gắn với phân tử polyetylen glycol (PEGylated IL-29), belerofon, và các hỗn hợp của các chất này;

(2) ribavirin và các chất tương tự với nó được chọn từ nhóm bao gồm ribavirin (Rebetol, Copegus), taribavirin (Viramidin), và các hỗn hợp của các chất này;

(3) các chất ức chế HCV NS3 proteaza được chọn từ nhóm bao gồm boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, và các hỗn hợp của các chất này;

(4) các chất ức chế alpha-glucosidaza 1 được chọn từ nhóm bao gồm celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, và các hỗn hợp của các chất này;

(5) các chất bảo vệ gan được chọn từ nhóm bao gồm IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibinin, MitoQ, và các hỗn hợp của các chất này;

(6) các chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit của HCV NS5B polymeraza được chọn từ nhóm bao gồm R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabin (NM-283), MK-0608, và các hỗn hợp của các chất này;

(7) các chất ức chế không nucleosit của HCV NS5B polymeraza được chọn từ nhóm bao gồm PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, và các hỗn hợp của các chất này;

(8) các chất ức chế HCV NS5A được chọn từ nhóm bao gồm AZD-2836 (A-831), A-689, và các hỗn hợp của các chất này;

(9) các chất chủ vận TLR-7 được chọn từ nhóm bao gồm ANA-975, SM-360320, và các hỗn hợp của các chất này;

(10) các chất ức chế xyclophilin được chọn từ nhóm bao gồm DEBIO-025, SCY-635, NIM811, và các hỗn hợp của các chất này;

(11) các chất ức chế HCV IRES được chọn từ nhóm bao gồm MCI-067;

(12) các chất cải thiện được động học được chọn từ nhóm bao gồm BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxythromycin, và các hỗn hợp của các chất này; và

(13) các thuốc khác để điều trị HCV được chọn từ nhóm bao gồm thymosin alpha 1 (Zadaxin), nitazoxanit (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanit, VX-497 (merimepodib), và các hỗn hợp của các chất này.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất trị liệu khác để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome-Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải) và/hoặc một hoặc nhiều bệnh khác ở người bị nhiễm AIDS (ví dụ, nhiễm vi khuẩn và/hoặc nấm, các bệnh truyền nhiễm khác như nhiễm viêm gan siêu vi B hoặc viêm gan siêu vi C, hoặc bệnh ung thư như bệnh ung thư mô liên kết Kaposi). (Các) hợp chất trị liệu khác có thể được bào chế đồng thời với một hoặc nhiều muối của sáng chế (ví dụ, được bào chế đồng thời trong một viên nén).

Các ví dụ về các hợp chất trị liệu này bao gồm các chất có hiệu lực để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus, ký sinh trùng hoặc vi khuẩn, hoặc các tình trạng bệnh liên quan, hoặc để điều trị khối u hoặc các tình trạng có liên quan, bao gồm 3'-azido-3'-deoxythymidin (zidovudin, AZT), 2'-deoxy-3'-thiacytidin (3TC), 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydroadenosin (D4A),

2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidin (D4T), carbovir (carboxylic 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydroguanosin), 3'-azido-2',3'-dideoxyuridin, 5-florothymidin, (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridin (BVDU), 2-clodeoxyadenosin, 2-deoxycoformycin, 5-flouracil, 5-flouridin, 5-flor-2'-deoxyuridin, 5-triflometyl-2'-deoxyuridin, 6-azauridin, axit 5-florotic, metotrexat, triaxetyluridin, 1-(2'-deoxy-2'-flo-1- β -arabinosyl)-5-iodocytidin (FIAC), tetrahydroimidazo(4,5, 1-jk)-(1,4)-benzodiazepin-2(1H)-thion (TIBO), 2'-nor-xylicGMP, 6-metoxypurin arabinosit (ara-M), 6-metoxypurin arabinosit 2'-O-valerat; cytosin arabinosit (ara-C), các 2',3'-dideoxynucleosit như 2',3'-dideoxycytidin (ddC), 2',3'-dideoxyadenosin (ddA) và 2',3'-dideoxyinosin (ddI); các nucleosit không vòng như axyclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, HPMPC, PMEA, PMEG, PMPA, PMPDAP, FPMPC, HPMPA, HPMPDAP, (2R, 5R)-9- $\rightarrow$ tetrahydro-5-(phosphonometoxy)-2-furanyladenin, (2R, 5R)-1- $\rightarrow$ tetrahydro-5-(phosphonometoxy)-2-furanylthymine; các hợp chất chống virus khác bao gồm ribavirin (adenin arabinosit), 2-thio-6-azaridin, tubercidin, axit aurintricarboxylic, 3-deazaneoplanocin, neoplanocin, rimantidin, adamantin, và foscarnet (tri-natri phosphonoformat); các chất chống khuẩn khác bao gồm các floquinolon chống khuẩn (ciprofloxacin, pefloxacin và các chất tương tự); các chất kháng sinh chống khuẩn aminoglycosit (streptomycin, gentamicin, amikacin và các chất tương tự); các chất ức chế β -lactamaza (cephalosporins, penicillins và các chất tương tự); các chất chống khuẩn khác bao gồm tetracyclin, isoniazid, rifampin, cefoperazon, clarithromycin và azithromycin, antiparasit hoặc các chất chống nấm khác bao gồm pentamidin (1,5-bis(4'-aminophenoxy)pentan), 9-deaza-inosin, sulfametoxazol, sulfadiazin, quinapyramin, quinin, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, Amphotericin B, 5-florocytosin, clotrimazol, hexadexylphosphocholin và nystatin; các chất ức chế sự bài tiết của thận như probenecid; các chất ức chế vận chuyển nucleosit như dipyridamol, diltiazem và nitrobenzylthioinosin, các chất điều biến miễn dịch như FK506, cyclosporin A, thymosin α -1; các cytokin bao gồm TNF và TGF- β ; các interferon bao gồm IFN- α , IFN- β , và IFN- γ ; các interleukin bao gồm nhiều interleukin, các nhân tố kích thích cụm đại thực bào/bạch cầu hạt bao gồm GM-CSF, G-CSF, M-CSF, các chất đối kháng cytokin bao gồm các kháng thể kháng TNF, các kháng thể kháng interleukin, các thụ thể interleukin hòa tan, các chất ức chế protein kinaza C và các chất tương tự.

Các ví dụ về các hợp chất hoặc các thành phần trị liệu thích hợp mà có thể được phối hợp với các hợp chất của sáng chế, và có hoạt tính chống HIV, bao gồm 1) các chất ức chế HIV proteaza, ví dụ, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexnavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, and GW640385X, DG17, PPL-100, 2) chất ức chế enzym phiên

mã ngược của HIV không nucleotit, ví dụ, capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, và TMC-120, TMC-278 (rilpivirin), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) chất ức chế enzym phiên mã ngược của HIV nucleosit, ví dụ, zidovudin, emtricitabin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvucitabin, alovudin, MIV-210, racivir (-FTC), D-d4FC, emtricitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, fosaltvudin tidoxil, apricitabin (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudin, abacavir + lamivudin + zidovudin, zidovudin + lamivudin, 4) chất ức chế enzym phiên mã ngược của HIV nucleotit, ví dụ, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin + efavirenz, và adefovir, 5) chất ức chế HIV intergraza, ví dụ, curcumin, các hợp chất dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các hợp chất dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicaffeoylquinic, các hợp chất dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, các hợp chất dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit caffeic, các hợp chất dẫn xuất của este phenetyl của axit caffeic, tyrphostin, các hợp chất dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các hợp chất dẫn xuất của quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, và L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) chất ức chế gp41, ví dụ, enfuvirtit, sifuvirtit, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, và REP 9, 7) chất ức chế CXCR4, ví dụ, AMD-070, 8) chất ức chế sự xâm nhập, ví dụ, SP01A, TNX-355, 9) chất ức chế gp120, ví dụ, BMS-488043 và BlockAide/CR, 10) chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, ví dụ, immunitin, 10) chất ức chế CCR5, ví dụ, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, và maraviroc, 11) interferon, ví dụ, rIFN-alpha 2b được gắn với phân tử polyetylen glycol, rIFN-alpha 2a được gắn với phân tử polyetylen glycol, rIFN-alpha 2b, IFN alpha-2b XL, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên hợp, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta được gắn với phân tử polyetylen glycol, interferon alpha miệng, feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmun, IFN-omega with DUROS, và albuferon, 12) các chất tương tự ribavirin, ví dụ, rebetol, copegus, levovirin, VX-497, và viramidin (taribavirin), 13) các chất ức chế NS5a, ví dụ, A-831 và A-689, 14) các chất ức chế NS5b polymeraza, ví dụ, NM-283, valopicitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HIV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, và XTL-2125, 15) các chất ức chế NS3 proteaza, ví dụ, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, và BILN-2065, 16) các chất ức chế alpha-glucosidaza 1, ví dụ, MX-3253 (celgosivir) và UT-231B, 17) các chất bảo vệ gan, ví dụ IDN-6556, ME 3738, MitoQ, và LB-84451, 18) các chất ức chế HIV không nucleosit, ví dụ, các hợp chất dẫn xuất benzimidazol, các hợp chất dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, và các hợp chất dẫn xuất phenylalanin, 19) các thuốc khác để điều trị HIV, ví dụ, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C,

EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanit, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribin), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, và NIM811, 20) các chất cải thiện được động học, ví dụ, BAS-100 và SPI452, 21) các chất ức chế RNAza, ví dụ, ODN-93 và ODN-112, 22) các chất chống HIV khác, ví dụ, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, và PA-1050040.

Bằng ví dụ tiếp nữa, danh sách sau đây bộc lộ các chất chống virus HIV khác, với số Patent Mỹ tương ứng của chúng, được tập hợp ở đây để tham khảo về phương pháp tổng hợp các chất chống virus này, mà có thể được phối hợp với các hợp chất của sáng chế.

Ví dụ về các chất chống HIV và số Patent

Ziagen (Abacavir sulfat, US 5,034,394)
 Epzicom (Abacavir sulfat/lamivudin, US 5,034,394)
 Hepsara (Adefovir dipivoxil, US 4,724,233)
 Agenerase (Amprenavir, US 5,646,180)
 Reyataz (Atazanavir sulfat, US 5,849,911)
 Rescriptor (Delavirdine mesilat, US 5,563,142)
 Hivid (Dideoxycytidine; Zalcitabin, US 5,028,595)
 Videx (Dideoxyinosine; Didanosin, US 4,861,759)
 Sustiva (Efavirenz, US 5,519,021)
 Emtriva (Emtricitabin, US 6,642,245)
 Lexiva (Canxi Fosamprenavir, US 6,436,989)
 Virudin; Triapten; Foscavir (Natri Foscarnet, US 6,476,009)
 Crixivan (Indinavir sulfat, US 5,413,999)
 Epivir (Lamivudin, US 5,047,407)
 Combivir (Lamivudin/Zidovudin, US 4,724,232)
 Aluviran (Lopinavir)
 Kaletra (Lopinavir/ritonavir, US 5,541,206)
 Viracept (Nelfinavir mesilat, US 5,484,926)
 Viramune (Nevirapin, US 5,366,972)
 Norvir (Ritonavir, US 5,541,206)
 Invirase; Fortovase (Saquinavir mesilat, US 5,196,438)
 Zerit (Stavudin, US 4,978,655)
 Truvada (Tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin, US 5,210,085)
 Aptivus (Tipranavir)

Retrovir (Zidovudin; Azidothymidin, US 4,724,232).

Khi rối loạn là ung thư, sự kết hợp với ít nhất một liệu pháp chống ung thư được dự tính. Cụ thể, trong liệu pháp chống ung thư, sự kết hợp với chất chống khối u khác (bao gồm tác nhân hóa trị liệu, hooc môn, kháng thể) được dự tính cũng như sự kết hợp với liệu pháp phẫu thuật và xạ trị. Như vậy, các liệu pháp phối hợp theo sáng chế bao gồm việc cung cấp ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc một muối hoặc solvat của nó, và việc sử dụng ít nhất một phương pháp điều trị ung thư khác. Tốt hơn, các liệu pháp phối hợp theo sáng chế bao gồm việc cung cấp ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc một muối hoặc solvat của nó, và ít nhất một dược chất khác, tốt hơn là chất chống khối u. (Các) hợp chất có công thức (I) và (các) dược chất khác có thể được cung cấp đồng thời hoặc riêng rẽ, và, khi được cung cấp riêng rẽ, có thể cung cấp cùng lúc hoặc lần lượt theo bất kỳ thứ tự nào (bao gồm cung cấp vào các ngày khác nhau theo liệu trình điều trị) và theo đường bất kỳ thuận tiện. Lượng (các) hợp chất có công thức II và (các) dược chất khác và sự phối hợp thời gian tương đối để cung cấp sẽ được chọn để thu được hiệu lực phối hợp mong muốn.

Trong một phương án, liệu pháp chống ung thư khác là ít nhất một chất chống khối u khác. Bất kỳ chất chống khối u nào có hoạt tính chống lại khối u dễ mắc được điều trị có thể được sử dụng trong tổ hợp. Các chất chống khối u điển hình hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các chất chống vi cấu trúc hình ống như các diterpenoit và các vinca alkaloit; các phức chất phối trí platin; các chất alkyl hóa như mù tạc nitơ, oxazaphosphorin, alkylsulfonat, nitrosoourea, và triazen; các chất kháng sinh như anthracyclin, actinomycin và bleomycin; các chất ức chế topoisomeraza II như apipodophyllotoxin; các chất chống chuyển hóa như purin và các chất tương tự pyrimidin và các hợp chất chống folat; các chất ức chế topoisomeraza I như camptothecin; các hooc môn và các chất tương tự hooc môn; các chất ức chế con đường truyền tín hiệu; các chất ức chế sự tạo mạch không thụ thể tyrosin kinaza; các tác nhân hóa trị liệu; các chất proapoptotic; và các chất ức chế phát tín hiệu chu kỳ tế bào.

Các chất chống vi cấu trúc hình ống hoặc chất chống nguyên phân là các chất đặc hiệu pha chống lại các vi cấu trúc hình ống của các tế bào khối u trong giai đoạn M hoặc giai đoạn nguyên phân của chu kỳ tế bào. Các ví dụ về các chất chống vi cấu trúc hình ống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các diterpenoit và các vinca alkaloit.

Các diterpenoit, thu được từ tự nhiên, là các chất chống ung thư đặc hiệu pha mà hoạt động ở giai đoạn G₂/M của chu kỳ tế bào. Các diterpenoit được tin là làm ổn định tiểu đơn vị β -tubulin của các vi cấu trúc hình ống, bằng cách gắn với protein này. Sự phân giải của protein xuất hiện sau đó bị ức chế với sự nguyên phân bị kìm hãm và kế tiếp là sự chết tế bào. Các ví

dự về diterpenoit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, paclitaxel và chất tương tự nó docetaxel.

Paclitaxel, 5 β ,20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hydroxytax-1 1-en-9-on 4,10- diaxetat 2-benzoat 13-este với (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserin; là sản phẩm diterpen tự nhiên được phân lập từ cây thủy tùng Thái bình dương *Taxus brevifolia* và nó có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm TAXOL®. Nó là một chất thuộc họ taxan của terpen. Paclitaxel đã được ứng dụng trong thực hành lâm sàng để điều trị chống ung thư buồng trứng ở Mỹ (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991 ; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111 :273,1989) và để điều trị ung thư vú (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). Nó là một hợp chất tiềm năng để điều trị ung thư da (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) và ung thư biểu bì đầu và cổ (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Hợp chất này cũng thể hiện khả năng để điều trị bệnh thận đa nang (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), ung thư phổi và sốt rét. Điều trị cho các bệnh nhân bằng paclitaxel gây ra sự triệt tủy xương (multiple cell lineages, Ignoff, RJ. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide_A 1998) liên quan đến thời gian cấp liều trên nồng độ tối hạn (50nM) (Kearns, CM. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)- N-carboxy-3-phenylisoserin,N-te/f-butyl este, 13-este với 5 β - 20-epoxy-1 ,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-1 1-en-9-one 4-axetat 2-benzoat, trihydrat; có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm TAXOTERE®. Docetaxel được đề nghị để điều trị ung thư vú. Docetaxel là một hợp chất dẫn xuất bán tổng hợp của paclitaxel, được tổng hợp bằng cách sử dụng tiền chất tự nhiên là 10-deaxetyl-baccatin III, được chiết từ lá của cây thủy tùng Châu Âu.

Các vinca alkaloit là các chất chống khối u đặc hiệu pha thu được từ cây dừa cạn. Các vinca alkaloit tác động ở giai đoạn M (nguyên phân) của chu kỳ tế bào bằng cách liên kết đặc hiệu với tubulin. Như vậy, phân tử liên kết với tubulin không thể polyme hóa thành vi cấu trúc hình ống. Sự nguyên phân được tin là bị kìm hãm trong pha giữa với sự chết tế bào tiếp theo. Các ví dụ về vinca alkaloit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, vinblastin, vincristin, và vinorelbin.

Vinblastin, vincalkebblastin sulfat, có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm VELBAN®. Mặc dù, nó có khả năng chỉ định như một liệu pháp tuyến tính thứ hai với nhiều khối u rắn, nó chủ yếu được chỉ định để điều trị ung thư tinh hoàn và nhiều bệnh u lym pho bao gồm bệnh Hodgkin; và u lym pho thuộc lym pho bào và thuộc mô bào. Sự triệt tủy xương là tác dụng phụ hạn chế liều của vinblastin. Vincristin, vincalkebblastin, 22-oxo-, sulfat, có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm ONCOVIN®. Vincristin được chỉ định để điều trị ung thư

máu cấp tính và cũng được tìm thấy trong các phác đồ điều trị u lympho ác tính Hodgkin hoặc không Hodgkin. Tác dụng gây rụng tóc và tác dụng trên hệ thần kinh là tác dụng phụ phổ biến nhất của vincristin và tác dụng hiếm gặp hơn là tác dụng gây triệt tủy xương và gây viêm niêm mạc đường tiêu hóa.

Vinorelbin, 3',4'-didehydro -4'-deoxy-C'-norvincal leukoblastin [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutanedioat (1:2) (muối)], có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm của vinorelbin tartrat (NAVELBINE®), là một vinca alkaloid bán tổng hợp. Vinorelbin được chỉ định là chất độc lập hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác, như cisplatin, để điều trị nhiều khối u rắn, đặc biệt là ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú di căn, và ung thư tuyến tiền liệt kháng hormone. Triệt tủy xương là tác dụng phụ phổ biến nhất hạn chế liều của vinorelbin.

Các phức chất phối trí platin là các chất chống ung thư không đặc hiệu pha, chúng tương tác với ADN. Các phức chất platin xâm nhập vào tế bào khối u, trải qua, ngấm nước và tạo liên kết ngang cùng sợi và khác sợi với ADN gây ra các tác dụng sinh lý ngược với khối u. Các ví dụ về các phức chất phối trí platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, oxaliplatin, cisplatin và carboplatin. Cisplatin, cis-diamminedichloroplatin, có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm PLATINOL®. Cisplatin chủ yếu được chỉ định để điều trị ung thư tinh hoàn di căn và ung thư buồng trứng di căn và ung thư bàng quang tiến triển. Carboplatin, platin, diammin [1,1-cyclobutan-dicarboxylat(2-)-O,O'], có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm PARAPLATIN®. Carboplatin chủ yếu được chỉ định trong điều trị tuyến tính lần đầu hoặc lần thứ hai với ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển.

Các chất alkyl hóa là các chất chống ung thư không đặc hiệu pha và có ái lực với điện tử mạnh. Điển hình, các chất alkyl hóa tạo thành cầu nối đồng hóa trị, bằng cách alkyl hóa, với ADN thông qua gốc ái nhân của phân tử ADN như các nhóm phosphat, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl, và imidazol. Sự alkyl hóa làm mất chức năng của axit nucleic dẫn đến sự chết tế bào. Các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, mù tạc nitơ như cyclophosphamid, melphalan, và chlorambucil; các alkyl sulfonat như busulfan; các nitrosourea như carmustin; và các triazen như dacarbazin. Cyclophosphamid, 2-[bis(2-cloetyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxit monohydrat, có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén CYTOXAN®. Cyclophosphamid được chỉ định làm tác nhân độc lập hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác, để điều trị u lympho ác tính, u đa tủy, và u máu. Melphalan, 4-[bis(2-cloetyl)amino]-L-phenylalanin, có mặt trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén ALKERAN®. Melphalan được chỉ định để điều trị làm giảm nhẹ bệnh u đa tủy và ung thư biểu mô buồng trứng không phẫu thuật được. Triệt tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến của melphalan. Chlorambucil, axit 4-[bis(2-

cloetyl)amino]benzenbutanoic, có trên thị trường dưới dạng viên nén LEUKERAN®. Clorambucil được chỉ định để điều trị làm giảm nhẹ u lympho máu mạn tính, và u lympho ác tính như sarcoma lympho, u lympho có nang lớn, và bệnh Hodgkin. Busulfan, 1,4-butandiol dimetansulfonat, có mặt trên thị trường dưới dạng viên nén MYLERAN®. Busulfan được chỉ định để điều trị làm giảm nhẹ bệnh bạch cầu nguyên bào lympho mạn tính. Carmustin, 1,3-[bis(2-cloetyl)-1-nitrosourea, có mặt trên thị trường dưới dạng các lọ thuốc đơn của chất được đóng gói là BiCNU®. Carmustin được chỉ định để điều trị làm giảm nhẹ như một hợp chất độc lập hoặc kết hợp với các chất trị liệu khác để điều trị u não, u đa tủy, bệnh Hodgkin, và u lympho không phải Hodgkin. Dacarbazin, 5-(3,3-dimetyl-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamit, có trên thị trường dưới dạng các lọ nhỏ độc lập chứa hợp chất này là DTIC-Dome®. Dacarbazin được chỉ định để điều trị u hạch tố ác tính di căn và kết hợp với các chất khác để điều trị tuyến tính lần thứ hai bệnh Hodgkin.

Các thuốc kháng sinh chống tạo hình mới là các chất không đặc hiệu pha, mà liên kết hoặc xen vào với ADN. Diễn hình, tác động này tạo ra các phức ADN ổn định hoặc sự đứt gãy sợi, nó làm mất chức năng thông thường của axit nucleic dẫn đến sự chết tế bào. Các ví dụ về chất kháng sinh chống tạo hình mới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các actinomycin như dactinomycin, các anthracyclin như daunorubicin và doxorubicin; và các bleomycin. Dactinomycin, cũng được biết là Actinomycin D, có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm COSMEGEN®. Dactinomycin được chỉ định để điều trị u Wilms và sarcoma cơ vân. Daunorubicin, (8S-cis)-8-acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacendion hydrochlorua, có trên thị trường dưới dạng thuốc tiêm hạt mỡ DAUNOXOME® hoặc dạng thuốc tiêm CERUBIDINE®. Daunorubicin được chỉ định để làm giảm sự cảm ứng trong điều trị u máu không phải u lympho cấp tính và HIV tiến triển đi kèm ung thư mô liên kết Kaposi. Doxorubicin, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl, 7,8,9, 10-tetrahydro-6, 8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacendion hydrochlorua, có trên thị trường dưới dạng tiêm RUBEX® hoặc ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicin được chỉ định chủ yếu để điều trị bệnh bạch cầu cấp lympho và bệnh bạch cầu cấp tủy, nhưng cũng là một thành phần hữu ích để điều trị một số khối u rắn và u lympho. Bleomycin, hỗn hợp của các chất kháng sinh glycopeptit gây độc tế bào được phân lập từ một chủng *Streptomyces verticillus*, có trên thị trường là BLENOXAN E®. Bleomycin được chỉ định để điều trị làm giảm, như một chất độc lập hoặc phối hợp với các chất khác, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, u lympho, và ung thư biểu mô tinh hoàn.

Các chất ức chế topoisomerase bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các epipodophyllotoxin. Epipodophyllotoxin là chất chống khối u đặc hiệu pha thu được từ cây

mandrake (một loài cây độc có quả vàng). Epipodophyllotoxin thường tác động lên các tế bào ở giai đoạn S và G₂ của chu kỳ tế bào bằng cách tạo ra phức bậc ba với topoisomeraza II và ADN gây ra sự đứt gãy sợi. Các sợi gãy tích tụ lại và sau đó tế bào bị chết. Các ví dụ về các epipodophyllotoxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, etoposít và teniposit. Etoposít, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-O-(R)-etyliden-β-D-glucopyranosit], có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm hoặc viên nang VePESID® và được biết rộng rãi là VP-16. Etoposít được chỉ định là chất độc lập hoặc trong tổ hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác để điều trị ung thư tinh hoàn và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Teniposit, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-O-(R)-thenyliden-β-D-glucopyranosit], có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm VUMON® và được biết rộng rãi là VM-26. Teniposit được chỉ định làm chất độc lập hoặc trong tổ hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác để điều trị u máu ác tính ở trẻ em.

Các chất chống chuyển hóa khối u là các chất chống khối u đặc hiệu pha mà tác động ở giai đoạn S (tổng hợp ADN) của chu kỳ tế bào bằng cách ức chế sự tổng hợp ADN hoặc bằng cách ức chế tổng hợp bazơ purin hoặc pyrimidin và do đó ức chế tổng hợp ADN. Do đó, giai đoạn S không tiếp diễn và dẫn đến sự chết tế bào. Các ví dụ về các chất chống khối u chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, flouracil, metotrexat, cytarabin, mecaptopurin, thioguanin, và gemcitabin. 5-flouracil, 5-flo-2,4-(1H,3H) pyrimidinedion, có trên thị trường là flouracil. Việc cung cấp 5-flouracil dẫn đến ức chế tổng hợp thymidylat và cũng được kết hợp vào cả ARN và ADN. Kết quả thường là sự chết tế bào. 5-flouracil được chỉ định như chất độc lập hoặc trong tổ hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác để điều trị ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư ruột thẳng, ung thư dạ dày và ung thư tụy. Các chất tương tự flopyrimidin khác bao gồm 5-flo deoxyuridin (floxuridin) và 5-flodeoxyuridin monophosphat.

Cytarabin, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2 (I H)-pyrimidinon, có trên thị trường là CYTOSAR-U® và được biết rộng rãi là Ara-C. Cytarabin được tin là ức chế đặc hiệu pha tế bào bằng cách ức chế sự kéo dài chuỗi ADN do sự kết hợp với đầu mút của cytarabin vào trong chuỗi ADN đang kéo dài. Cytarabin được chỉ định là chất độc lập hoặc trong tổ hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác để điều trị u máu ác tính. Các chất tương tự cytidin khác bao gồm 5-azacytidin và 2',2'-diflodeoxycytidin (gemcitabin). Mercaptopurin, 1,7-dihydro-6H-purin-6-thion monohydrat, có trên thị trường là PURINETHOL®. Mercaptopurin ức chế đặc hiệu pha tế bào ở giai đoạn S bằng cách ức chế tổng hợp ADN do một cơ chế chưa xác định được. Mercaptopurin được chỉ định như chất độc lập hoặc trong tổ hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác để điều trị u máu ác tính. Một chất tương tự mercaptopurin hữu ích là azathiopurin. Thioguanin, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purin-6-thion, có trên thị trường là TABLOID®. Thioguanin ức chế đặc hiệu pha tế bào ở giai đoạn S bằng cách ức chế tổng hợp ADN do một cơ chế chưa xác định được. Thioguanin được chỉ định như chất độc lập hoặc trong tổ hợp với

các tác nhân hóa trị liệu khác để điều trị u máu ác tính. Các chất tương tự purin khác bao gồm pentostatin, erythrohydroxynonyladenin, fludarabin phosphat, và cladribin. Gemcitabin, 2'-deoxy-2', 2'-difloctidin monohydrochlorua (đồng phân β), có trên thị trường là GEMZAR®. Gemcitabin ức chế đặc hiệu pha tế bào ở giai đoạn S và bằng cách ngăn chặn sự tiến triển của các tế bào thông qua biên giới G1/S. Gemcitabin được chỉ định phối hợp với cisplatin để điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ tiến triển tại chỗ và độc lập để điều trị ung thư tụy tiến triển tại chỗ. . Methotrexat, axit N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinyl) methyl]methylamino] benzoyl]-L-glutamic, có trên thị trường là natri methotrexat. Methotrexat ức chế pha tế bào tác động đặc hiệu ở giai đoạn S bằng cách ức chế sự tổng hợp, tái tạo và/hoặc sao chép ADN thông qua ức chế axit dihydrofolic reductaza là enzym cần thiết để tổng hợp các purin nucleotit và thymidylat. Methotrexat được chỉ định là chất độc lập hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác để điều trị ung thư dạ con, u màng não, u lymphô không Hodgkin, và ung thư biểu mô của vú, đầu, cổ, buồng trứng và bàng quang.

Các camptothecin, bao gồm, camptothecin và các hợp chất dẫn xuất của camptothecin có trên thị trường hoặc đang phát triển như là các chất ức chế Topoisomeraza I. Hoạt tính gây độc tế bào của các camptothecin được tin là liên quan đến hoạt tính ức chế Topoisomeraza I của nó. Các ví dụ về các camptothecin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, irinotecan, topotecan, và nhiều dạng hoạt động quang học của 7-(4-methylpiperazino-metylen)-10,11-etylendioxy-20-camptothecin được mô tả dưới đây. Irinotecan HCl, (4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonyloxy]-1 H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-dion hydrochlorua, có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm CAMPTOSAR®. Irinotecan là một hợp chất dẫn xuất của camptothecin mà liên kết, cùng với chất chuyển hóa của nó SN-38, với phức chất topoisomeraza I-ADN. Người ta tin rằng độc tính gây độc tế bào xảy ra như là một kết quả của sự đứt gãy sợi kép không sửa chữa được do tương tác của phức topoisomeraza I:ADN:irinotecan hoặc SN-38 với các enzym sao chép. Irinotecan được chỉ định để điều trị ung thư di căn của kết tràng hoặc ruột thẳng. Topotecan HCl, (S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-etyl-4,9-dihydroxy-1 H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-dion monohydrochlorua, có trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm HYCAMTI N®. Topotecan là một hợp chất dẫn xuất của camptothecin, nó liên kết với phức topoisomeraza I-ADN và ngăn cản sự sao chép của các sợi đơn, các đứt gãy gây ra bởi Topoisomeraza I tương ứng với mạch xoắn của phân tử ADN. Topotecan được chỉ định để điều trị tuyến tính lần hai các bệnh ung thư di căn như ung thư buồng trứng và ung thư phổi tế bào nhỏ.

Các hooc môn và các chất tương tự hooc môn là các hợp chất hữu ích để điều trị ung thư, trong đó có mối quan hệ giữa (các) hooc môn và sự phát triển và/hoặc thiếu sót trong sự

phát triển của bệnh ung thư. Ví dụ về hooc môn và các chất tương tự hooc môn hữu ích để điều trị ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các adrenocorticosteroid như prednison và prednisolon, đây là các chất hữu ích để điều trị u lympho ác tính và ung thư bạch cầu cấp tính ở trẻ em; aminoglutethimide và các chất ức chế aromatase khác như anastrozol, letrozol, vorazol, và exemestan hữu ích để điều trị ung thư biểu mô vú tuyến thượng thận-thận và ung thư biểu mô vú phụ thuộc hooc môn bao gồm các thụ thể estrogen; các progestin như megestrol axetat hữu ích để điều trị ung thư vú phụ thuộc hooc môn và ung thư nội mạc tử cung; các estrogen, androgen, và các chất kháng androgen như flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproteron axetat và các 5 α -reductase như finasteride và dutasteride, hữu ích để điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và chúng phi đại tuyến tiền liệt lành tính; các chất kháng estrogen như tamoxifen, toremifene, raloxifen, droloxifen, idoxifen, cũng như các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (selective estrogen receptor modulator-SERM) như các chất được mô tả trong Patent Mỹ số 5,681,835, 5,877,219, và 6,207,716, hữu ích để điều trị ung thư biểu mô vú phụ thuộc hooc môn và các bệnh ung thư dễ mắc khác; và hooc môn giải phóng gonadotropin (gonadotropin-releasing hormone-GnRH) và các chất tương tự với nó mà kích thích sự giải phóng hooc môn lutein hóa (luteinizing hormone-LH) và/hoặc hooc môn kích thích nang (follicle stimulating hormone-FSH) để điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, chẳng hạn như, các chất chủ vận LHRH và các chất đối vận LHRH như goserelin axetat và luproliet.

Các chất ức chế con đường chuyển nạp tín hiệu là các chất ức chế mà ngăn cản hoặc ức chế một quá trình hóa học gây ra sự thay đổi bên trong tế bào. Như được sử dụng ở đây, sự thay đổi này là sự tăng sinh hoặc biệt hóa tế bào. Các chất ức chế sự chuyển nạp tín hiệu hữu ích theo sáng chế bao gồm các chất ức chế các tyrosin kinaza thụ thể, các tyrosin kinaza không thụ thể, các chất chặn mạch SH2/SH3, các serin/threonin kinaza, phosphatidyl inositol-3 kinaza, các gen gây ung thư phát tín hiệu myoinositol và Ras.

Nhiều protein tyrosin kinaza xúc tác phản ứng phosphoryl hóa của các gốc tyrosyl đặc hiệu trong nhiều protein tham gia vào quá trình điều biến sự phát triển tế bào. Các protein tyrosin kinaza như vậy có thể được phân loại rộng như các kinaza thụ thể hoặc không thụ thể.

Các tyrosin kinaza thụ thể là các protein xuyên màng tế bào có một chuỗi liên kết phối tử ngoại tế bào, một chuỗi xuyên màng tế bào, và một chuỗi tyrosin kinaza. Các tyrosin kinaza thụ thể tham gia vào sự điều biến phát triển tế bào và thường được gọi là các thụ thể yếu tố sinh trưởng. Sự hoạt hóa không thích hợp hoặc không có kiểm soát các kinaza này, có nghĩa là, hoạt tính thụ thể yếu tố sinh trưởng kinaza khác thường, ví dụ, do sự biểu hiện quá mức hoặc đột biến, đã được cho biết là gây ra sự phát triển tế bào không có kiểm soát. Theo đó, hoạt tính khác thường của các kinaza này liên đới đến sự phát triển mô ác tính. Như vậy, các chất ức chế các kinaza này có thể cung cấp các phương pháp điều trị ung thư. Các thụ thể yếu tố sinh

trường bao gồm, ví dụ, thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô (epidermal growth factor receptor-EGFr), thụ thể yếu tố sinh trưởng bắt nguồn từ tiểu cầu (platelet derived growth factor receptor-PDGFr), erbB2, erbB4, ret, thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor receptor-VEGFr), tyrosin kinaza giống globulin miễn dịch và các chuỗi đồng đẳng yếu tố sinh trưởng biểu mô (TIE-2), thụ thể yếu tố sinh trưởng insulin-I (insulin growth factor -I-IGFI), yếu tố kích thích cụm đại thực bào (macrophage colony stimulating factor-cfms), BTK, ckit, cmet, các thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor-FGF), các thụ thể Trk (TrkA, TrkB, và TrkC), các thụ thể ephrin (eph), và gen sinh ung thư proto RET. Nhiều chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng đang được phát triển và bao gồm các chất đối vận phối tử, các kháng sinh, các chất ức chế tyrosin kinaza và các oligonucleotit kháng tri giác. Các thụ thể yếu tố sinh trưởng và các chất mà ức chế chức năng của thụ thể yếu tố sinh trưởng được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; and Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Các tyrosin kinaza, không phải là các kinaza thụ thể yếu tố sinh trưởng được gọi là các tyrosin kinaza không thụ thể. Các tyrosin kinaza không thụ thể hữu ích theo sáng chế, là các mục tiêu hoặc mục tiêu tiềm năng của các thuốc chống ung thư, bao gồm cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (Focal adhesion kinase-kinaza kết dính tâm điểm), các Rruton tyrosin kinaza, và Bcr-Abl. Các kinaza không thụ thể này và các chất mà ức chế chức năng của tyrosin kinaza không thụ thể được mô tả trong tài liệu Sinh, S. và Corey, S. J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; và Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404. Các chất chặn mạch SH2/SH3 là các chất phá vỡ mạch SH2 hoặc SH3 liên kết trong nhiều enzym hoặc protein tiếp hợp bao gồm, tiểu đơn vị PI3-K p85, các kinaza họ Src, các phân tử tiếp hợp (She, Crk, Nek, Grb2) và Ras-GAP. Các mạch SH2/SH3 là mục tiêu của các thuốc chống ung thư được thảo luận trong tài liệu Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Các chất ức chế serin/threonin kinaza bao gồm các chất chặn dòng kinaza MAP bao gồm các chất chặn Raf kinaza (rafk), chất gây giãn phân hay kinaza được điều biến ngoại bào (Mitogen or Extracellular Regulated Kinase-MEKs), và các kinaza được điều biến ngoại bào (Extracellular Regulated Kinases-ERKs); và các chất chặn thành viên họ protein kinaza C bao gồm các chất chặn PKC (alpha, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Họ Ikb kinaza (IKKa, IKKb), các kinaza họ PKB, các thành viên họ kinaza akt, và các kinaza thụ thể TGF beta. Các kinaza serin/threonin này và các chất ức chế của nó được mô tả trong tài liệu Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803;

Brodt, P., Samani, A., và Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1 101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., và Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; U.S. Patent No. 6,268,391 ; và Martinez- lacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Các chất ức chế các thành viên họ phosphatidyl inositol-3 kinaza bao gồm các chất chẹn PI3-kinaza, ATM, DNA-PK, và Ku cũng hữu ích trong sáng chế. Các kinaza này được thảo luận trong tài liệu Abraham, RT. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; và Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Cũng hữu ích trong sáng chế là các chất ức chế sự phát tín hiệu Myo-inositol như các chất chẹn phospholipaza C và các chất tương tự Myoinositol. Các chất ức chế tín hiệu này được mô tả trong tài liệu in Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman và David Kerr, CRC press 1994, London.

Một nhóm các chất ức chế con đường chuyển nạp tín hiệu khác là các chất ức chế gen gây ung thư Ras. Các chất ức chế này bao gồm các chất ức chế farnesyltransferaza, geranyl-geranyl transferaza, và các CAAX proteaza cũng như các oligonucleotit kháng tri giác, các ribozym và các liệu pháp miễn dịch. Các chất ức chế này cũng được chỉ ra là chẹn sự hoạt hóa ras trong các tế bào chứa ras đột biến kiểu hoang dại, do đó tác động như một tác nhân chống tăng sinh. Sự ức chế gen gây ung thư ras được thảo luận trong tài liệu Scharovsky, O. G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; và *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Như đã đề cập ở trên, liên kết của các chất đối vận kháng thể với phối tử thụ thể kinaza cũng có thể đóng vai trò là các chất ức chế sự chuyển nạp tín hiệu. Nhóm các chất ức chế con đường chuyển nạp tín hiệu bao gồm việc sử dụng các kháng thể được nhân hóa với mạch liên kết phối tử ngoại bào của các tyrosin kinaza thụ thể. Ví dụ, kháng thể đặc hiệu C225 EGFR (xem, Green, M. C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); kháng thể Herceptin ® erbB2 (xem, *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer*erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); và kháng thể đặc hiệu 2CB VEGFR2 (xem, Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 51 17-5124).

Các chất chống tạo mạch bao gồm các chất ức chế sự tạo mạch không thụ thể kinaza cũng có thể được sử dụng. Các chất chống tạo mạch như các chất ức chế tác động của các yếu tố sinh trưởng mạch nội mô (ví dụ, bevacizumab [Avastin™] kháng thể yếu tố sinh trưởng tế bào màng trong chống tạo mạch, và các hợp chất mà tác động bởi các cơ chế khác (ví dụ, linomit, các chất ức chế hoạt động của integrin $\alpha\beta 3$, endostatin và angiostatin).

Các chất được sử dụng trong các phác đồ trị liệu miễn dịch cũng có thể hữu ích khi kết hợp với các hợp chất có công thức I. Các cách tiếp cận liệu pháp miễn dịch, bao gồm, ví dụ, các cách tiếp cận ex-vivo và in-vivo để làm tăng khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch ở các tế bào khối u của bệnh nhân, như gây nhiễm các xytokin như interleukin 2, interleukin 4 hoặc yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt-đại thực bào, các cách tiếp cận để làm giảm sự suy nhược tế bào T, các cách tiếp cận sử dụng các tế bào miễn dịch đã bị gây nhiễm như các tế bào đuôi gai bị gây nhiễm xytokin, các cách tiếp cận sử dụng các dòng tế bào khối u bị gây nhiễm xytokin và các cách tiếp cận sử dụng các kháng thể chống idiotyp.

Các chất được sử dụng trong các phác đồ gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, các oligonucleotit bcl-2 kháng tri giác) cũng có thể được sử dụng trong tổ hợp của sáng chế.

Các chất ức chế phát tín hiệu chu kỳ tế bào tham gia vào việc kiểm soát chu kỳ tế bào. Một họ protein kinaza được gọi là kinaza phụ thuộc xyclin (cyclin dependent kinases-CDKs) và tương tác của chúng với một hệ protein được gọi là xyclin kiểm soát sự tiến triển thông qua chu kỳ tế bào có nhân điển hình. Sự hoạt động và bất hoạt liên hợp của các phức xyclin/CDK khác nhau là cần thiết cho quá trình tiến triển bình thường thông qua chu kỳ tế bào. Nhiều chất ức chế sự phát tín hiệu chu kỳ tế bào đang phát triển. Chẳng hạn như, các ví dụ về kinaza phụ thuộc xyclin, bao gồm, CDK2, CDK4, và CDK6 và các chất ức chế tương tự được mô tả ở đây, ví dụ, trong tài liệu Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

Để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn ở phổi, chống tác động kiểu colin có khả năng sử dụng trong điều trị bệnh suyễn, COPD, viêm phế quản, và các bệnh tương tự, và do đó hữu ích như là hợp chất trị liệu khác bao gồm các chất đối vận của thụ thể muscarin (đặc biệt là kiểu phụ M3) mà đã thể hiện hiệu lực điều trị ở người để kiểm soát trương lực cholinergic ở COPD (Witek, 1999); axit 1-{4-Hydroxy-1-[3,3,3-tris-(4-flo-phenyl)-propionyl]-pyrrolidin-2-carbonyl}-pyrrolidin-2-carboxylic (1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-amit; 3-[3-(2-Diethylamino-axetoxy)-2-phenyl-propionyloxy]-8-isopropyl-8-metyl-8-azonia-bixyclo[3.2.1]octan (Ipratropium-N,N-diethylglyxinat); axit 1-Xyclohexyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl este (Solifenacin); axit 2-Hydroxymetyl-4-metansulfinyl-2-phenyl-butyric 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl este (Revatropat); 2-{1-[2-(2,3-Dihydro-

benzofuran-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}-2,2-diphenyl-axetamit (Darifenacin); 4-Azepan-1-yl-2,2-diphenyl-butyramit (Buzepide);

7-[3-(2-Diethylamino-axetoxy)-2-phenyl-propionyloxy]-9-ethyl-9-metyl-3-oxa-9-azonia-trixyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (Oxitropium-N,N-diethylglyxinat); 7-[2-(2-Diethylamino-axetoxy)-2,2-di-thiophen-2-yl-axetoxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azonia-trixyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (Tiotropium-N,N-diethylglyxinat); axit Dimethylamino-axetic 2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-metyl-phenyl este (Tolterodin-N,N-dimethylglyxinat); 3-[4,4-Bis-(4-flo-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1-metyl-1-(2-oxo-2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidinium;

1-[1-(3-Flo-benzyl)-piperidin-4-yl]-4,4-bis-(4-flo-phenyl)-imidazolidin-2-on;

1-xyclooctyl-3-(3-metoxo-1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-phenyl-prop-2-yn-1-ol;

3-[2-(2-Diethylamino-axetoxy)-2,2-di-thiophen-2-yl-axetoxy]-1-(3-phenoxy-propyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan (Aclidinium-N,N-diethylglyxinat); hoặc axit (2-Diethylamino-axetoxy)-di-thiophen-2-yl-axetic 1-metyl-1-(2-phenoxy-ethyl)-piperidin-4-yl este; các chất chủ vận beta-2 được sử dụng để điều trị chứng co thắt phế quản ở bệnh nhân hen suyễn, COPD và viêm phế quản bao gồm salmeterol và albuterol; và các chất điều biến chuyển nạp tín hiệu chống viêm với bệnh hen suyễn.

Liên quan đến tình trạng bệnh hen suyễn ở phổi, chuyên gia trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ được rằng bệnh hen suyễn là bệnh viêm mạn tính ở đường thở gây ra do sự thâm nhiễm của các tế bào viêm khuyết tật, hầu hết là tế bào ưa eosin và lym phô bào T được hoạt hóa vào trong niêm mạc phế quản và dưới niêm mạc phế quản. Sự tiết các chất điều hòa hóa học tiềm tàng, bao gồm các xytokin, do các tế bào viêm khuyết tật này thay đổi khả năng thâm qua niêm mạc, sản xuất dịch nhầy, và gây ra sự co rút cơ trơn. Tất cả các yếu tố này dẫn đến khả năng phản ứng tăng lên của đường không khí với nhiều sự kích thích của các chất kích thích (Kaliner, 1988). Các đường chuyển nạp tín hiệu mục tiêu là một cách tiếp cận hấp dẫn để điều trị các bệnh viêm, như các đường tương tự thường tham gia vào nhiều kiểu tế bào và điều biến nhiều quá trình viêm phổi hợp, từ đó các chất điều biến có triển vọng về hiệu lực có lợi phổ rộng. Các tín hiệu viêm đa hoạt hóa nhiều thụ thể bề mặt tế bào mà hoạt hóa một số giới hạn các đường chuyển nạp tín hiệu, hầu hết trong đó bao gồm các đợt kinaza. Các kinaza này lần lượt có thể hoạt hóa các yếu tố sao chép mà điều biến nhiều gen gây viêm. Sử dụng “các chất điều biến sự chuyển nạp tín hiệu chống viêm” (được đề cập trong ngữ cảnh này là AISTM), như các chất ức chế phosphodiesteraza (ví dụ, PDE-4, PDE-5, hoặc PDE-7 đặc hiệu), các chất ức chế yếu tố sao chép (ví dụ, chặn NFκB thông qua sự ức chế IKK), hoặc các chất ức chế kinaza (ví dụ, chặn P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR hoặc Syk) là một hướng tiếp cận hợp lý để ngăn viêm nhờ các phân tử nhỏ này nhắm vào một số lượng hạn chế các con đường nội bào

thông thường - các con đường chuyển nạp tín hiệu này mà là các điểm có tính quyết định để can thiệp trị liệu chống viêm (xem, P.J. Barnes, 2006).

Các hợp chất trị liệu khác bao gồm: axit 5-(2,4-diflo-phenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-carboxylic (2-dimethylamino-etyl)-amit (chất ức chế P38 Map kinaza ARRY-797); 3-xyclopropylmetoxy-N-(3,5-diclo-pyridin-4-yl)-4-diflometoxy-benzamit (chất ức chế PDE-4 Rofluminast); 4-[2-(3-xyclopentyloxy-4-metoxypheyl)-2-phenyl-etyl]-pyridin (chất ức chế PDE-4 CDP-840); N-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-4-(diflometoxy)-8-[(metylsulfonyl)amino]-1-dibenzofurancarboxamit (chất ức chế PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-Diclo-pyridin-4-yl)-2-[1-(4-flobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxo-axetamit (chất ức chế PDE-4 AWD 12-281); axit 8-Metoxi-2-triflometyl-quinolin-5-carboxylic (3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-amit (chất ức chế PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-Flophenyl)-2-(4-metansulfinyl-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (P38 chất ức chế SB-203850); 4-[4-(4-Flo-phenyl)-1-(3-phenyl-propyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-but-3-yn-1-ol (chất ức chế P38 RWJ-67657); axit 4-xyano-4-(3-xyclopentyloxy-4-metoxi-phenyl)-xyclohexanecarboxylic 2-diethylamino-etyl este (tiền dược chất 2-dietyl-etyl este của Cilomilast, chất ức chế PDE-4); (3-Clo-4-flophenyl)-[7-metoxi-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-amin (Gefitinib, EGFR chất ức chế); và 4-(4-Metyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamit (Imatinib, chất ức chế EGFR).

Hơn nữa, bệnh suyễn là một bệnh viêm mạn tính của đường thở gây ra do sự thâm nhiễm của các tế bào viêm khuyết tật, hầu hết là tế bào ưa eosin và lym phô bào T được hoạt hóa (Poston, Am. Rev. Respir. Dis., 145 (4 Pt 1), 918-921, 1992; Walker, J. Allergy Clin. Immunol., 88 (6), 935-42, 1991) vào trong niêm mạc phế quản và hạ niêm mạc phế quản. Sự tiết các chất điều hòa hóa học tiềm tàng, bao gồm các xytokin, do các tế bào viêm khuyết tật này thay đổi khả năng thấm qua niêm mạc, sản xuất dịch nhầy, và gây ra sự co rút cơ trơn. Tất cả các yếu tố này dẫn đến khả năng phản ứng tăng lên của đường không khí với sự kích thích của các chất kích thích. (Kaliner, "Bronchial asthma, Immunologic diseases" E. M. Samter, Boston, Little, Brown and Company: 117-118. 1988).

Các glucocorticoit, là các chất được đề xuất đầu tiên trong liệu pháp điều trị bệnh suyễn năm 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), vẫn là liệu pháp có hiệu nghiệm và cho kết quả bền vững nhất đối với bệnh này, mặc dù cơ chế tác động đến nay vẫn chưa được hiểu hoàn toàn (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Không may, các liệu pháp glucocorticoit dùng qua đường miệng đi kèm với các tác dụng phụ không mong muốn sâu sắc như béo phì, chứng tăng huyết áp, bệnh glôcôm, chứng không dung nạp glucoza, tăng nhanh tạo bệnh đục thủy tinh thể, chứng mất khoáng xương, và các tác dụng về tâm lý, tất cả các tác dụng này hạn chế việc sử dụng các glucocorticoit như các hợp chất trị liệu trong thời

gian dài (Goodman and Gilman, 10th edition, 2001). Một giải pháp đối với các tác dụng phụ toàn thân là dẫn nạp tiền dược chất steroid trực tiếp vào vùng bị viêm. Các corticosteroid được hít vào (Inhaled corticosteroids-ICS) đã được phát triển để làm giảm nhẹ các tác dụng ngược xấu của steroid dùng qua đường miệng. Trong khi ICS rất hiệu nghiệm trong kiểm soát chứng viêm ở bệnh suyễn, chúng quá không được dẫn nạp một cách chính xác vào vị trí tối ưu để tác động trong phổi và sinh ra các tác dụng phụ không mong muốn ở miệng và họng (bệnh nấm candida, viêm họng, khản tiếng). Các tổ hợp của các chất gây giãn phế quản chủ vận thụ thể β_2 -adrenoreceptor như formoterol hoặc salmeterol với ICS cũng được sử dụng để điều trị cả chứng co thắt phế quản và chứng viêm liên quan đến bệnh suyễn và COPD (Symbicort® và Advair®, tương ứng). Tuy nhiên, các tổ hợp này có tác dụng phụ của các ICS và chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenoreceptor do sự hấp thu toàn thân (chứng mạch nhanh, chứng nhịp tim nhanh tâm thất, chứng thiếu kali huyết) chủ yếu là do không có chất nào được dẫn nạp tới các vị trí tối ưu để tác động trong phổi. Xem xét tất cả các vấn đề và nhược điểm liên quan đến tiêu sử tác dụng phụ ngược của ICS và chất chủ vận β_2 , có thể có lợi để cung cấp tiền dược chất chủ vận steroid- β_2 tương hỗ để che các tính chất dược lý của các steroid và chất chủ vận β_2 cho đến khi tiền dược chất này đến được phổi, nhờ đó giảm nhẹ các tác dụng phụ ở miệng của ICS và các tác dụng phụ ở tim mạch của chất chủ vận β_2 . Trong một hướng, tiền dược chất steroid- β_2 tương hỗ có thể được dẫn nạp một cách hiệu quả đến khoang thuộc nhánh phế quản sau và được chuyển thành dược chất nhờ tác động của các enzyme trong phổi, từ đó dẫn nạp đến vị trí bị viêm và co thắt phế quản một lượng có tác dụng trị liệu của cả hai thuốc. Các chất chống viêm đối với liệu pháp phối hợp bao gồm các dexamethason, natri dexamethason phosphat, flometolon, flometolon axetat, loteprednol, loteprednol etabonat, hydrocortison, prednisolon, fludrocortison, triamcinolon, triamcinolon axetonit, betamethason, beclomethason dipropionat, metylprednisolon, fluocinolon, fluocinolon axetonit, flunisolit, fluocortin-21-butyat, flumethason, flumetason pivalat, budesonit, halobetasol propionat, mometason furoat, fluticason propionat, ciclesonit; hoặc muối dược dụng của nó.

Đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên có sẵn có thể được cải thiện thông qua việc sử dụng các chất cải thiện chức năng miễn dịch, được biết như là các chất phụ trợ vacxin. Một bài thảo luận về các chất phụ trợ miễn dịch có thể được tìm thấy trong tài liệu “Current Status of Immunological Adjuvants”, *Ann. Rev. Immunol.*, 1986, 4, pp. 369-388 and “Recent Advances in Vaccine Adjuvants and Delivery Systems” by D. T. O’Hagan and N. M. Valiante. Các sáng chế US4,806,352; 5,026,543; và 5,026,546 mô tả nhiều chất phụ trợ vacxin xuất hiện trong tư liệu patent. Mỗi tài liệu này được đưa toàn văn vào đây theo lời viện dẫn.

Trong một phương án, sáng chế đề xuất các phương án để cung cấp vacxin bằng cách cung cấp một hợp chất có công thức II độc lập hoặc phối hợp với các kháng nguyên và/hoặc

các chất khác. Trong một phương án khác, các đáp ứng miễn dịch với các vacxin sử dụng các biểu vị kháng nguyên từ các nguồn như các peptit tổng hợp, vi khuẩn, hoặc các kháng nguyên virut được cải thiện bằng cách đồng cung cấp các hợp chất có công thức II. Trong các phương án khác, sáng chế đề xuất các tổ hợp sinh miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều kháng nguyên và một hợp chất có công thức II hữu hiệu để kích thích đáp ứng điều hòa tế bào đối với một hoặc nhiều kháng nguyên nêu trên.

Trong một phương án khác, các hợp chất có công thức II có thể được sử dụng để sản xuất dược phẩm để làm tăng đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên. Các phương án khác đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức II để sản xuất dược phẩm để kích thích miễn dịch, và một chất khác, như là kháng nguyên, để cung cấp đồng thời, riêng rẽ, hoặc lần lượt.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dược dụng chứa (a) một hợp chất có công thức II và (b) một kháng nguyên, trong đó (a) và (b) hoặc ở trong hỗn hợp hoặc là các thành phần riêng rẽ. Các phương án này để cung cấp đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt. Khi ở trong các thành phần riêng rẽ, hợp chất có công thức II có thể được cung cấp qua đường tiêu hóa, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, dưới lưỡi, trong da, bằng dạng xịt để hít qua mũi, qua ruột thẳng, hoặc dùng tại chỗ trong các chế phẩm dạng liều đơn vị mà chứa các chất mang được dụng không độc thông thường, các chất phụ trợ, và các dung môi nếu cần thiết. Ví dụ, các phương pháp thích hợp để cung cấp bao gồm dùng qua miệng, dùng trong da, dán trên da, dùng qua niêm mạc, phương pháp điện chuyển ion, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong cơ, dùng trong màng bụng, dùng trong mũi, dùng dưới da, dùng qua ruột thẳng, và các đường tương tự. Phương pháp cung cấp tại chỗ cũng có thể bao gồm việc sử dụng phương pháp cung cấp qua da như các miếng dán trên da hoặc các thiết bị điện chuyển ion. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng ở đây bao gồm các phương pháp tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, hoặc các kỹ thuật truyền, qua miệng, tại chỗ, qua mũi, qua ruột thẳng, bằng cách hít hoặc tiêm.

Trong một phương án khác, các hợp chất có công thức II được sử dụng như các chất hoạt hóa dòng vô tính để sản xuất kháng nguyên. Cụ thể, sáng chế đề cập đến phương pháp để tạo ra các kháng thể dòng vô tính với tính đặc hiệu kháng nguyên mong muốn bao gồm việc cho tiếp xúc một hợp chất có công thức II với các tế bào B của bộ nhớ được bất tử hóa. Các kháng thể dòng vô tính được sản xuất từ đó, hoặc các phân đoạn của nó, có thể được sử dụng để điều trị bệnh, ngăn ngừa bệnh hoặc chẩn đoán bệnh.

Các vacxin hoặc các hợp phần sinh miễn dịch của sáng chế bao gồm một hợp chất có công thức II có thể được cung cấp cùng với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch. Cụ thể, các hợp phần có thể bao gồm một chất phụ trợ khác. Các chất phụ trợ để sử dụng với sáng chế

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, các hợp phần chứa chất khoáng như muối canxi hoặc muối nhôm, ví dụ $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$, $\text{Al}(\text{OH})_3$, AlPO_4 , hoặc các tổ hợp của chúng. Các chất phụ trợ khác bao gồm các nhũ tương trong dầu, cụ thể là các nhũ tương dầu trong nước siêu hiển vi như các nhũ tương được mô tả trong tài liệu WO90/14837, US 6,299,884 và US 6,452,325. Các chất phụ trợ khác bao gồm các chế phẩm saponin như QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B và QH-C, xem US 5,057,540 và Barr, et al. *Advanced Drug Delivery Reviews* (1998), 32:247-271. Các chất phụ trợ khác bao gồm các sirosom và các hạt giống virus (virus like particles-VLPs) (Gluck, et al., *Vaccine* (2002) 20:B10-B16, US 20090263470); các hợp chất dẫn xuất vi khuẩn hoặc vi trùng, các hợp chất dẫn xuất Lipit Am các oligonucleotit kích thích miễn dịch, các toxin ribosyl hóa ADP và các hợp chất dẫn xuất được giải độc của chúng, các chất kết dính sinh học và các chất kết dính niêm mạc, các hạt vi mô, các liposom, polyphosphazene (PCPP), và các chất tiềm năng miễn dịch phân tử nhỏ khác. Một hoặc nhiều chất phụ trợ nêu tên ở trên có thể được sử dụng trong tổ hợp vacxin với một hợp chất có công thức II.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp để cung cấp các hợp phần sinh miễn dịch của sáng chế, trong đó hợp phần sinh miễn dịch bao gồm trong một phương án một hoặc nhiều chất phụ trợ và kháng nguyên như được mô tả ở đây kết hợp với một hợp chất có công thức II. Trong một số phương án, hợp phần sinh miễn dịch được cung cấp cho đối tượng với lượng hiệu nghiệm để kích thích đáp ứng miễn dịch. Lượng cấu thành một lượng hiệu nghiệm phụ thuộc, không kể những yếu tố khác, vào hợp phần sinh miễn dịch cụ thể được sử dụng, hợp chất phụ trợ cụ thể được cung cấp và lượng của nó, đáp ứng miễn dịch mà được cải thiện (ở thể dịch hoặc trung gian tế bào), tình trạng của hệ thống miễn dịch (ví dụ, bị ức chế, bị tổn thương, bị kích thích), và kết quả điều trị mong muốn. Theo đó, không thực tế để xác định chung lượng mà cấu thành lượng hiệu nghiệm hợp phần sinh miễn dịch. Tuy nhiên, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định được lượng thích hợp khi xem xét các yếu tố này.

Các hợp phần sinh miễn dịch của sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất vacxin. Các vacxin thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, bất kỳ chất nào mà tạo ra hoặc một hoặc cả hai đáp ứng miễn dịch ở thể dịch hoặc đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào. Các vacxin thích hợp có thể bao gồm các kháng nguyên của virus sống và vi khuẩn và các kháng nguyên của virus bị bất hoạt, kháng nguyên bất nguồn từ khối u, kháng nguyên từ động vật nguyên sinh, kháng nguyên từ vi sinh vật, kháng nguyên từ nấm, và kháng nguyên từ vi khuẩn, các toxoit, các toxin, các polysaccarit, các protein, các glucoprotein, các peptit, và các chất tương tự.

Các hợp phần của hợp chất có công thức II có thể được cung cấp cùng với một hoặc nhiều kháng nguyên để sử dụng trong các phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc chẩn đoán của sáng chế. Trong một hướng khác của phương án này, các hợp phần này có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh truyền nhiễm gây ra bởi các sinh vật gây bệnh. Trong một hướng khác của phương án này, các hợp phần này cũng có thể được kết hợp với một chất phụ trợ được mô tả ở trên.

Các kháng nguyên để sử dụng cùng với sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn là, một hoặc nhiều kháng nguyên bao gồm kháng nguyên vi khuẩn, kháng nguyên virus, kháng nguyên nấm, các kháng nguyên từ các bệnh lây truyền qua đường tình dục (sexually transmitted diseases-STD), các kháng nguyên hô hấp, các kháng nguyên vacxin khoa nhi, các kháng nguyên thích hợp để sử dụng cho các cá thể sắp già hoặc bị tổn thương hệ miễn dịch, các kháng nguyên thích hợp để sử dụng trong các vacxin trưởng thành, và các kháng nguyên khối u.

Trong một phương án khác nữa, sáng chế bộc lộ các hợp phần được dùng bao gồm một hợp chất của sáng chế, hoặc một muối được dùng của nó, kết hợp với ít nhất một hoạt chất khác, và một chất mang hoặc tá dược được dùng. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất việc phối hợp được chất với hai hoặc nhiều hợp chất trị liệu trong dạng liều đơn vị đồng nhất. Như vậy, cũng có thể kết hợp bất kỳ hợp chất nào của sáng chế với một hoặc nhiều hoạt chất trong dạng liều đơn vị đồng nhất.

Liệu pháp phối hợp có thể được cung cấp như là chế độ đồng thời hoặc lần lượt. Khi cung cấp lần lượt, tổ hợp này có thể được cung cấp thành hai hoặc nhiều lần.

Phương pháp cung cấp đồng thời một hợp chất của sáng chế với một hoặc nhiều hoạt chất khác thường đề cập đến việc cung cấp đồng thời hoặc lần lượt một hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất, sao cho các lượng có hiệu lực trị liệu hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất đều có mặt trong cơ thể của bệnh nhân.

Phương pháp cung cấp đồng thời bao gồm cung cấp các dạng liều đơn vị chứa các hợp chất của sáng chế trước hoặc sau khi cung cấp các dạng liều đơn vị chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác, ví dụ, cung cấp các hợp chất của sáng chế trong vòng nhiều giây, phút, hoặc giờ khi cung cấp một hoặc nhiều hoạt chất khác. Ví dụ, dạng liều đơn vị của một hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp đầu tiên, sau đó trong một số giây, phút tiếp tục cung cấp dạng liều đơn vị chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác. Một cách chọn lựa, dạng liều đơn vị chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác có thể được cung cấp trước tiên, sau đó cung cấp dạng liều đơn vị chứa hợp chất của sáng chế trong vòng một số giây hoặc phút. Trong một số trường hợp, có thể tốt hơn là cung cấp dạng liều đơn vị chứa hợp chất của sáng chế trước, sau đó, sau vài giờ (ví dụ,

từ 1 đến 12 giờ), cung cấp dạng liều đơn vị chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác. Trong một số trường hợp, có thể tốt hơn là cung cấp dạng liều đơn vị chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác trước, sau đó, sau vài giờ (ví dụ, từ 1 đến 12 giờ), cung cấp dạng liều đơn vị chứa hợp chất của sáng chế.

Liệu pháp phối hợp có thể tạo ra “sự hiệp đồng” và “hiệu lực hiệp đồng”, có nghĩa là, hiệu lực đạt được khi các hoạt chất được sử dụng cùng nhau cao hơn tổng hiệu lực thu được khi sử dụng các hợp chất một cách riêng rẽ. Hiệu lực hiệp đồng có thể đạt được khi các hoạt chất được: (1) đồng bào chế và cung cấp hoặc dẫn nạp đồng thời trong một chế phẩm phối hợp; (2) được dẫn nạp luân phiên hoặc song song như các chế phẩm riêng rẽ; hoặc (3) bằng một số chế độ trị liệu khác. Khi được dẫn nạp trong liệu pháp luân phiên, hiệu lực hiệp đồng có thể đạt được khi các hợp chất được cung cấp hoặc dẫn nạp lần lượt, ví dụ, trong các viên nén, viên tròn hoặc viên nhộng riêng rẽ, hoặc bằng các dung dịch tiêm khác nhau trong các xi lanh riêng rẽ. Nói chung, trong suốt chế độ trị liệu luân phiên, liều có hiệu lực của mỗi hoạt chất được cung cấp một cách lần lượt, có nghĩa là, theo thứ tự, trừ khi trong liệu pháp phối hợp, các liều có hiệu lực của hai hoặc nhiều hoạt chất được cung cấp cùng nhau.

Các phương pháp điều trị

Như được sử dụng ở đây, một “chất chủ vận” là chất mà kích thích phần tử liên kết với nó, điển hình là một thụ thể. Sự kích thích được định nghĩa trong ngữ cảnh của khảo sát cụ thể, hoặc có thể xuất hiện trong tài liệu từ một thảo luận ở đây mà đưa ra sự so sánh với một yếu tố hoặc chất mà được chấp nhận như là một “chất chủ vận” hoặc một “chất đối vận” của phần tử gắn kết cụ thể trong các trường hợp về căn bản giống nhau như được đánh giá đúng bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Sự kích thích có thể được định nghĩa liên quan đến sự tăng một tác dụng cụ thể hoặc chức năng mà được gây ra bởi sự tương tác của chất chủ vận hoặc chất chủ vận một phần với phần tử gắn kết và có thể bao gồm các tác dụng đặc hiệu.

Như được sử dụng ở đây, một “chất đối vận” là chất mà ức chế phần tử liên kết với nó, điển hình là một thụ thể. Sự ức chế được định nghĩa trong ngữ cảnh của khảo sát cụ thể, hoặc có thể xuất hiện trong tài liệu từ một thảo luận ở đây mà đưa ra sự so sánh với một yếu tố hoặc chất mà được chấp nhận như là một “chất chủ vận” hoặc một “chất đối vận” của phần tử gắn kết cụ thể trong các trường hợp về căn bản giống nhau như được đánh giá đúng bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Sự ức chế có thể được định nghĩa liên quan đến sự giảm một tác dụng cụ thể hoặc chức năng mà được gây ra bởi sự tương tác của chất đối vận với phần tử gắn kết, và có thể bao gồm các tác dụng đặc hiệu.

Như được sử dụng ở đây, một “chất chủ vận một phần” hoặc “chất đối vận một phần” là chất mà cung cấp mức độ kích thích hoặc ức chế, tương ứng, phần tử liên kết với nó không

chủ vận hoặc đối vận đầy đủ hoặc hoàn toàn, tương ứng. Sẽ được thừa nhận rằng sự kích thích, và từ đó, ức chế được định nghĩa về thực chất đối với bất kỳ chất nào hoặc loại chất nào được định nghĩa là chất chủ vận, chất đối vận, hoặc chất chủ vận một phần.

Như được sử dụng ở đây, “hoạt tính nội tại” hoặc “hiệu lực” liên quan đến một số tiêu chuẩn đánh giá tính hiệu nghiệm sinh học của phức phân tử gắn kết. Về mặt dược lý học thụ thể, ngữ cảnh trong đó hoạt tính nội tại hoặc hiệu lực cần được xác định sẽ phụ thuộc vào thuộc tính của phức phân tử gắn kết (ví dụ, thụ thể/phối tử) và xem xét hoạt tính thích hợp với kết quả sinh học cụ thể. Ví dụ, trong một số trường hợp, hoạt tính nội tại có thể thay đổi phụ thuộc vào hệ thống thông tin thứ hai cụ thể tham gia vào. Trong đó các đánh giá đặc hiệu theo ngữ cảnh là thích hợp, và như thế nào chúng có thể là thích hợp trong ngữ cảnh của sáng chế, sẽ trở nên rõ ràng với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, sự điều biến một thụ thể bao gồm sự chủ vận, chủ vận một phần, sự đối vận, sự đối vận một phần, hoặc sự chủ vận ngược thụ thể.

Như sẽ được đánh giá đúng bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, khi điều trị một bệnh do nhiễm virus, như HCV, HBV, hoặc HIV, các phương pháp điều trị này có thể được đặc trưng ở sự đa dạng về cách thức và được đánh giá bởi sự đa dạng về kết quả. Phạm vi của sáng chế được dự định là bao gồm tất cả các đặc trưng này.

Trong một phương án, phương pháp có thể được sử dụng để tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại nhiều biểu vị của sự nhiễm virus ở người. Sự tạo đáp ứng miễn dịch chống lại sự nhiễm virus có thể được đánh giá bằng cách sử dụng bất kỳ kỹ thuật nào được biết bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này để xác định khi xảy ra đáp ứng miễn dịch. Các phương pháp thích hợp để phát hiện đáp ứng miễn dịch đối với sáng chế bao gồm, một trong các phương pháp như, phát hiện sự tăng gánh nặng virus hoặc kháng nguyên ở huyết thanh của đối tượng, phát hiện các tế bào T đặc hiệu peptit tiết IFN-gamma, và phát hiện các mức tăng của một hoặc nhiều enzym trong gan, như alanin transferaza (ALT) và aspartat transferaza (AST). Trong một phương án, sự phát hiện các tế bào T đặc hiệu peptit tiết IFN-gamma được tiến hành sử dụng thử nghiệm ELISPOT. Một phương án khác bao gồm làm giảm gánh nặng virus do nhiễm HBV, kể cả sự giảm bớt được đo bằng thử nghiệm PCR.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất các phương pháp để điều trị nhiễm virus viêm gan siêu vi B hoặc nhiễm virus viêm gan siêu vi C, trong đó mỗi phương pháp bao gồm bước cung cấp cho bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan siêu vi B hoặc virus viêm gan siêu vi C một lượng có hiệu lực trị liệu một hợp chất có công thức Ia, II, hoặc IIa hoặc một muối được dùng của nó. Điển hình, bệnh nhân bị nhiễm viêm gan siêu vi B mạn tính hoặc nhiễm viêm gan siêu

vi C mạn tính, mặc dù nó nằm trong phạm vi của sáng chế để điều trị cho người bị nhiễm cấp tính với HBV hoặc HCV.

Các phương pháp điều trị theo sáng chế thường tạo ra sự kích thích đáp ứng miễn dịch chống lại HBV hoặc HCV ở người bị nhiễm HBV hoặc HCV, tương ứng, và từ đó làm giảm gánh nặng của HBV hoặc HCV ở người bị nhiễm. Các ví dụ về đáp ứng miễn dịch bao gồm đáp ứng sản xuất kháng thể (ví dụ, kháng thể IgG) và/hoặc sản xuất xytokin, như interferon, mà điều biến hoạt động của hệ thống miễn dịch. Đáp ứng của hệ thống miễn dịch có thể là một đáp ứng được gây ra mới, hoặc có thể khuếch đại một đáp ứng miễn dịch sẵn có. Đặc biệt, đáp ứng của hệ thống miễn dịch có thể chuyển hóa huyết thanh chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh HBV hoặc HCV.

Gánh nặng do virus có thể được xác định bằng cách đo lượng ADN của HBV hoặc ADN của HCV có mặt trong máu. Ví dụ, số lượng ADN của HBV trong huyết thanh máu có thể được xác định bằng cách sử dụng thiết bị phân tích Roche COBAS Amplicor Monitor PCR (phiên bản 2.0; thấp hơn giới hạn định lượng, 300 bản sao/ml [57 IU/ml]) và thiết bị phân tích Quantiplex bDNA (thấp hơn giới hạn định lượng, 0,7Meq/ml; Bayer Diagnostics, formerly Chiron Diagnostics, Emeryville, CA). Lượng kháng thể chống lại các tác nhân gây bệnh HBV hoặc HCV đặc hiệu (ví dụ, kháng nguyên bề mặt siêu vi B (hepatitis B surface antigen-HBsAG)) có thể được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã được ghi nhận trong lĩnh vực tương ứng như thử nghiệm miễn dịch liên kết enzym và thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym. Ví dụ, lượng kháng thể chống lại tác nhân gây bệnh HBV hoặc HCV đặc hiệu có thể được đo bằng cách sử dụng hệ thống thử nghiệm miễn dịch enzym vi hạt Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).

Một hợp chất có công thức II có thể được cung cấp qua đường bất kỳ và phương tiện bất kỳ hữu ích, như bằng cách cung cấp qua đường miệng hoặc cung cấp ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, cung cấp qua tĩnh mạch). Lượng có hiệu lực trị liệu của hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 0,00001mg/kg thể trọng/ngày đến 10mg/kg thể trọng/ngày, như trong khoảng từ 0,0001mg/kg thể trọng/ngày đến 10mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như trong khoảng từ 0,001mg/kg thể trọng/ngày đến 1mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như trong khoảng từ 0,01mg/kg thể trọng/ngày đến 1mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như trong khoảng từ 0,05mg/kg thể trọng/ngày đến 0,5mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như trong khoảng từ 0,3µg đến 30mg/kg/ngày, hoặc như trong khoảng từ 30µg đến 300µg/ngày.

Số lần cấp liều hợp chất có công thức II sẽ được xác định theo nhu cầu của bệnh nhân cụ thể và có thể là, ví dụ, một hoặc hai lần hoặc nhiều hơn hai lần một ngày. Cung cấp hợp chất có công thức II liên tục nếu cần thiết để điều trị nhiễm HBV hoặc HCV. Ví dụ, hợp chất có

công thức II có thể được cung cấp cho người bị nhiễm HBV hoặc HCV trong thời gian từ 20 ngày đến 180 ngày, ví dụ, trong thời gian từ 20 ngày đến 90 ngày, hoặc, ví dụ, trong thời gian từ 30 ngày đến 60 ngày.

Sự cung cấp có thể gián đoạn, trong khoảng thời gian từ vài ngày đến nhiều ngày bệnh nhân nhận liều hằng ngày của hợp chất có công thức II, sau đó trong vài ngày đến nhiều ngày bệnh nhân không nhận liều hằng ngày của hợp chất có công thức II. Ví dụ, bệnh nhân có thể nhận liều hợp chất có công thức II mỗi ngày, hoặc ba lần một tuần. Bằng ví dụ, bệnh nhân có thể nhận liều hợp chất có công thức II mỗi ngày trong thời gian từ 1 đến 14 ngày, sau đó trong thời gian từ 7 đến 21 ngày bệnh nhân không nhận liều hợp chất có công thức II, sau đó bệnh nhân nhận lại liều hằng ngày hợp chất có công thức II trong một khoảng thời gian nữa (ví dụ, từ 1 đến 14 ngày). Các khoảng thời gian luân phiên để cung cấp hợp chất có công thức II, sau đó không cung cấp hợp chất có công thức II, có thể được lặp lại như là một yêu cầu lâm sàng để điều trị cho bệnh nhân.

Như được mô tả đầy đủ hơn ở đây, hợp chất có công thức II có thể được cung cấp cùng với một hoặc nhiều hợp chất trị liệu khác cho bệnh nhân bị nhiễm HBV hoặc HCV. (Các) hợp chất trị liệu khác có thể được cung cấp cho bệnh nhân bị nhiễm tại cùng thời điểm với hợp chất có công thức II, hoặc trước hoặc sau khi cung cấp hợp chất có công thức II.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất phương pháp để giảm nhẹ triệu chứng liên quan đến nhiễm HBV hoặc nhiễm HCV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan siêu vi B hoặc virus viêm gan siêu vi C một lượng có hiệu lực trị liệu hợp chất có công thức II, hoặc một muối dược dụng của hợp chất này, trong đó liều có hiệu lực trị liệu là liều đủ để làm giảm nhẹ triệu chứng liên quan đến nhiễm HBV hoặc nhiễm HCV. Các triệu chứng này bao gồm chứng viêm, chứng vàng da, đau nhức cơ bắp, ốm yếu và mệt mỏi.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất phương pháp để làm giảm tốc độ tiến triển của tình trạng nhiễm virus viêm gan siêu vi B, hoặc nhiễm virus viêm gan siêu vi C, ở bệnh nhân bị nhiễm, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan siêu vi B hoặc virus viêm gan siêu vi C một lượng có hiệu lực trị liệu hợp chất có công thức II, hoặc một muối dược dụng của hợp chất này, trong đó lượng có hiệu lực trị liệu là lượng đủ để làm giảm tốc độ tiến triển của tình trạng nhiễm virus viêm gan siêu vi B hoặc virus viêm gan siêu vi C. Tốc độ tiến triển của tình trạng nhiễm virus có thể, sau đó, được đo bằng lượng hạt virus HBV hoặc hạt virus HCV trong máu.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất phương pháp để làm giảm gánh nặng do virus liên quan đến tình trạng nhiễm HBV hoặc nhiễm HCV, trong đó phương pháp này bao gồm

bước cung cấp cho người bị nhiễm HBV hoặc HCV một lượng có hiệu lực trị liệu hợp chất có công thức II, hoặc một muối được dụng của hợp chất này, trong đó lượng có hiệu lực trị liệu là lượng đủ để làm giảm gánh nặng do virus HBV hoặc gánh nặng do virus HCV ở người bị nhiễm.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất phương pháp để làm giảm gánh nặng do virus liên quan đến tình trạng nhiễm HBV hoặc nhiễm HCV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho người bị nhiễm HBV hoặc HCV một lượng có hiệu lực trị liệu hợp chất có công thức II, hoặc một muối được dụng của hợp chất này, trong đó lượng có hiệu lực trị liệu là lượng đủ để làm giảm gánh nặng do virus HBV hoặc gánh nặng do virus HCV ở người bị nhiễm.

Trong một hướng khác, sáng chế đề xuất phương pháp để tạo ra hoặc khuếch đại đáp ứng miễn dịch chống lại virus viêm gan siêu vi B hoặc virus viêm gan siêu vi C ở người bị nhiễm, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp một lượng có hiệu lực trị liệu hợp chất có công thức II, hoặc một muối được dụng của nó, cho người bị nhiễm, trong đó đáp ứng miễn dịch mới chống lại virus viêm gan siêu vi B hoặc virus viêm gan siêu vi C được tạo ra ở bệnh nhân bị nhiễm, hoặc một đáp ứng miễn dịch sẵn có chống lại virus viêm gan siêu vi B hoặc virus viêm gan siêu vi C được khuếch đại ở bệnh nhân bị nhiễm. Các ví dụ về đáp ứng miễn dịch bao gồm đáp ứng sản xuất kháng thể, như các phân tử kháng thể IgG, và/hoặc đáp ứng sản xuất các phân tử xytokin mà điều biến hoạt động của một hoặc nhiều thành phần trong hệ thống miễn dịch của người.

Sự tạo ra sự biến đổi trong huyết thanh chống lại HCV hoặc HBV ở bệnh nhân bị nhiễm mạn tính với hoặc một hoặc cả hai virus này là tính chất không ngờ của hợp chất có công thức II. Trong thực hành lâm sàng, một bệnh nhân bị nhiễm HBV hoặc bệnh nhân bị nhiễm HCV, được điều trị bằng hợp chất có công thức II, độc lập hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất trị liệu khác, cho đến khi đáp ứng miễn dịch chống lại HBV hoặc HCV được sinh ra hoặc được tăng lên và gánh nặng do virus HBV hoặc HCV được giảm xuống. Sau đó, mặc dù virus HBV hoặc HCV có thể vẫn tồn tại dưới dạng ẩn trong cơ thể bệnh nhân, việc điều trị bằng hợp chất có công thức II có thể dừng lại, và hệ thống miễn dịch của bệnh nhân có khả năng kìm hãm sự sao chép tiếp của virus. Ở các bệnh nhân được điều trị theo sáng chế và những người sẵn sàng nhận phương pháp điều trị bằng hợp chất kháng virus mà kìm hãm sự sao chép của virus HBV hoặc virus HCV, có thể có ít hoặc không phát hiện được các hạt virus ở cơ thể của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị bằng (các) chất chống virus. Ở các bệnh nhân này, sự biến đổi trong huyết thanh sẽ rõ ràng khi (các) chất chống virus không được cung cấp lâu dài cho bệnh nhân và không có sự tăng gánh nặng do virus HBV hoặc HCV.

Trong thực hành của sáng chế, đáp ứng miễn dịch được sinh ra chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh HBV hoặc HCV. Ví dụ, đáp ứng miễn dịch có thể được sinh ra chống lại kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg), hoặc chống lại dạng nhỏ của kháng nguyên bề mặt HBV (kháng nguyên S nhỏ), hoặc chống lại dạng trung bình của kháng nguyên bề mặt HBV (kháng nguyên S trung bình), hoặc chống lại tổ hợp của các kháng nguyên trên. Bằng ví dụ, một đáp ứng miễn dịch có thể được sinh ra chống lại kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg) và cũng có thể chống lại các kháng nguyên có nguồn gốc HBV, như polymeraza nhân hoặc x-protein.

Sự sinh đáp ứng miễn dịch chống lại HCV hoặc HBV có thể được đánh giá bằng cách sử dụng kỹ thuật bất kỳ được biết bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này để xác định khi xảy ra đáp ứng miễn dịch. Các phương pháp thích hợp để phát hiện đáp ứng miễn dịch đối với sáng chế bao gồm, một trong các phương pháp sau, phát hiện sự giảm gánh nặng virut ở huyết thanh của đối tượng, như bằng cách đo lượng ADN của HBV hoặc ADN của HCV trong máu của đối tượng sử dụng thử nghiệm PCR, và/hoặc bằng cách đo lượng kháng thể kháng HBV, hoặc kháng thể kháng HCV trong máu của đối tượng sử dụng phương pháp như phương pháp ELISA.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế hữu ích để điều trị ung thư hoặc khối u (bao gồm tình trạng loạn phát triển, như loạn phát triển tử cung). Chúng bao gồm các bệnh ung thư máu ác tính, ung thư biểu bì miệng (ví dụ, trên môi, lưỡi hoặc họng), các cơ quan tiêu hóa (ví dụ, thực quản, dạ dày, ruột non, kết tràng, ruột già, hoặc ruột thẳng), gan và đường mật, tuyến tụy, hệ hô hấp như thanh quản hoặc phổi (tế bào nhỏ hoặc tế bào không nhỏ), xương, mô liên kết, da (ví dụ, u hắc tố), vú, cơ quan sinh dục (tử cung, cổ tử cung, tinh hoàn, buồng trứng, hoặc tuyến tiền liệt), đường niệu (ví dụ, bàng quang hoặc thận), não và tuyến nội tiết như tuyến giáp. Tóm lại, các hợp chất của sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bất kỳ, bao gồm không chỉ ung thư máu ác tính mà cả tất cả các loại khối u rắn.

Các bệnh ung thư máu ác tính được định nghĩa rộng là các rối loạn tăng sinh của các tế bào máu và/hoặc nguyên bản của chúng, trong đó các tế bào này tăng sinh theo các không kiểm soát được. Về phương diện giải phẫu, các bệnh ung thư máu ác tính được chia thành hai nhóm chính: u lympho - các khối u ác tính của các tế bào lympho, chủ yếu nhưng không loại trừ trong các hạch bạch huyết, và các bệnh bạch cầu - bệnh ung thư bắt nguồn điển hình từ các tế bào lympho hoặc tế bào tủy và chủ yếu tác động vào tủy xương và máu ngoại biên. U lympho có thể được chia nhỏ thành bệnh Hodgkin và u lympho Non-Hodgkin (NHL). Nhóm sau cùng bao gồm nhiều thực thể phân biệt, mà có thể được phân biệt về lâm sàng (ví dụ, u lympho xâm lấn, u lympho không đau), về mặt nghiên cứu mô (ví dụ, u lympho có nang, u lympho tế bào áo) hoặc trên cơ sở nguồn gốc của tế bào ác tính (ví dụ, lympho bào B, lympho bào T).

Bệnh bạch cầu và các bệnh ác tính liên quan bao gồm bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính (acute myelogenous leukemia-AML), bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính (chronic myelogenous leukemia-CML), bệnh bạch cầu nguyên bào lym phô cấp tính (acute lymphoblastic leukemia-ALL) và bệnh bạch cầu lym phô bào mạn tính (chronic lymphocytic leukemia-CLL). Các bệnh ung thư máu ác tính khác bao gồm bệnh rối loạn tế bào huyết tương bao gồm u đa tủy, và các hội chứng loạn sản tủy.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ tổng hợp

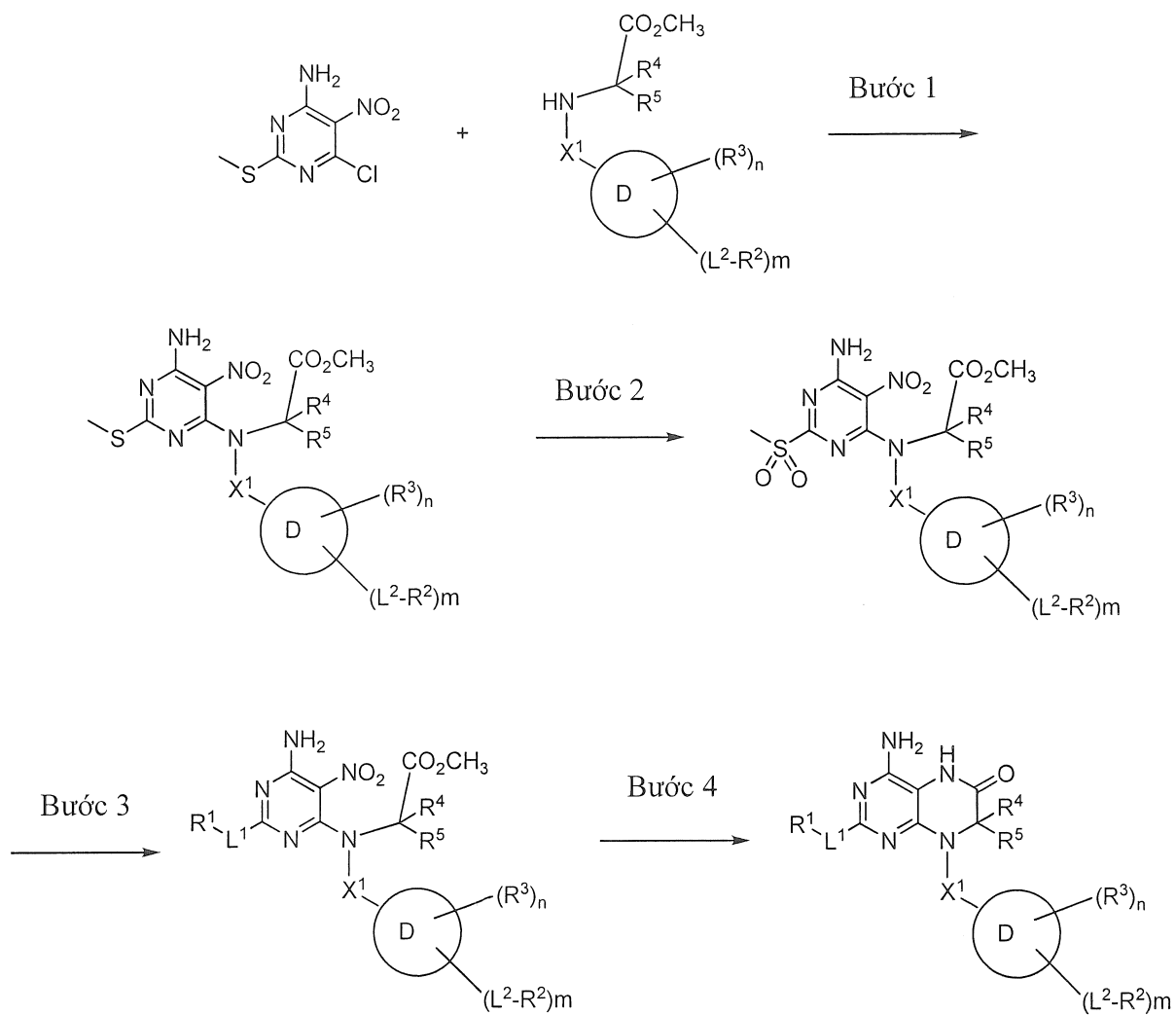
Các từ viết tắt và tên rút gọn được sử dụng ở đây trong phần mô tả chi tiết thí nghiệm. Mặc dù hầu hết các từ này có thể được hiểu bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, bảng là danh sách các từ viết tắt và tên rút gọn này.

Bảng 1: Danh sách các từ viết tắt và các tên rút gọn

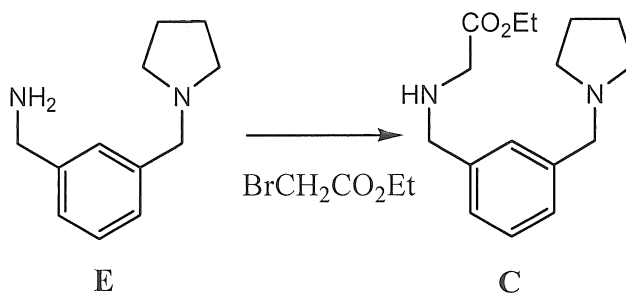
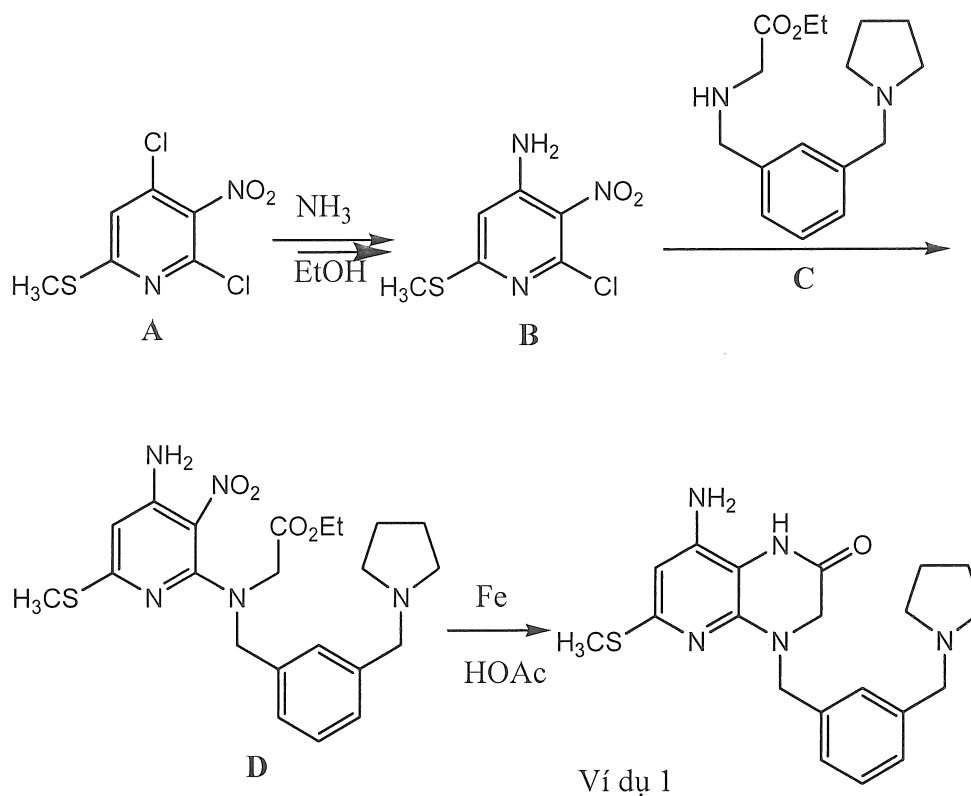
Từ viết tắt	Ý nghĩa
Ac ₂ O	Anhydrit axetic
AIBN	2,2'-azobis(2-metylpropionitril)
Bn	benzyl
BnBr	benzylbromit
BSA	bis(trimetylsilyl)axetamit
BzCl	benzoyl clorua
CDI	carbonyl diimidazol
DABCO	1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan
DBN	1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en
DDQ	2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DBU	1,5-diazabixyclo[5.4.0]undec-5-en
DCA	dicloaxetamit
DCC	dixyclohexylcarbodiimit
DCM	diclometan
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMTCI	dimetoxytrityl clorua
DMSO	dimetylsulfoxit
DMTr	4, 4'-dimetoxytrityl
DMF	dimetylformamit

EtOAc	etyl axetat
ESI	sự ion hóa phun điện tử
HMDS	hexametyldisilazan
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
LDA	liti diisopropylamit
LRMS	Phổ khối phân giải thấp
MCPBA	Axit meta-cloperbenzoic
MeCN	axetonitril
MeOH	Rượu metylic
MMTC	mono metoxytrityl clorua
m/z hoặc m/e	Tỷ lệ khối lượng/điện tích
MH ⁺	Khối lượng cộng 1
MH ⁻	Khối lượng trừ 1
MsOH	Axit metanesulfonic
MS hoặc ms	Phổ khối
NBS	N-bromosuccinimit
Ph	phenyl
rt hay r.t.	Nhiệt độ trong phòng
TBAF	tetrabutylamoni florua
TMSCl	clotrimetylsilan
TMSBr	bromotrimetylsilan
TMSI	iodotrimetylsilan
TMSOTf	(trimetylsilyl)trifometylsulfonat
TEA	trietylamin
TBA	tributylamin
TBAP	Tributylamoni pyrophosphat
TBSCl	t-butyltrimetylsilyl clorua
TEAB	trietylamoni bicarbonat
TFA	Axit trifloacetic
TLC hoặc tlc	Sắc ký bản mỏng
Tr	triphenylmetyl
Tol	4-metylbenzoyl
Turbo Grignard	Hỗn hợp 1:1 của isopropylmagiê clorua và liti chlorua
δ	Phân triệu tính từ miền tetrametylsilan

Sơ đồ chung các hợp chất dẫn xuất pteridinon



Sơ đồ 1



Hợp chất B

Dung dịch chứa hợp chất A (2,46g, 10,2mmol) trong THF (34ml) ở -20°C được thêm Et_3N (3,14ml, 22,5mmol) sau đó thêm dung dịch NH_3 (2,0M trong MeOH, 5,4ml, 11mmol). Khuấy hỗn hợp trong khi làm ấm tới 0°C trong 1,5 giờ (LC/MS chỉ ra sự tiêu thụ hết nguyên liệu đầu). Hỗn hợp phản ứng được sử dụng tiếp mà không cần phân tích.

Hợp chất C

Dung dịch của 3-((1-pyrrolidinylmethyl)phenyl)metanamin E (1,95g, 10,2mmol) trong THF (34ml) ở 0°C được thêm Et_3N (3,14ml, 22,5mmol), sau đó thêm nhỏ giọt methyl bromoacetat (1,04ml, 22,3mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng cho đến khi phân tích LC/MS chỉ ra sự tiêu thụ hết nguyên liệu đầu, khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sử dụng tiếp để tổng hợp hợp chất D mà không cần phân tích.

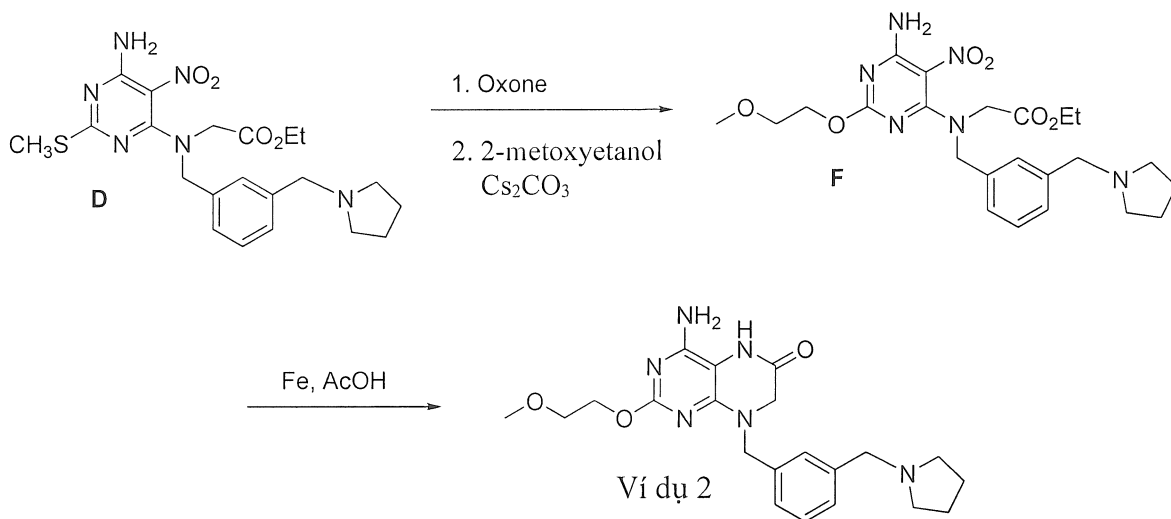
Hợp chất D

Hỗn hợp phản ứng nêu trên chứa hợp chất C được cho vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất B ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng cho đến khi phân tích LC/MS chỉ ra sự tiêu thụ hết hợp chất B, khoảng 45 phút. Thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa (50ml) vào. Tách riêng các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (2x30ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan bằng MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký silica gel thu được 2,11g (46% so với A) hợp chất D. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H, J = 7 Hz), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₉N₆O₄S: 461,2 (M+H⁺); Tìm được: 461,0 (M+H⁺).

Ví dụ 1

Dung dịch của hợp chất 4 (50mg) và bột Fe (117mg) trong AcOH (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng bằng Xelit và tinh chế bằng HPLC trên cột C18, rửa giải bằng dung dịch axetonitril 2-98% trong nước để thu Ví dụ 1 với hiệu suất 13%. ¹H NMR (CD₃OD): □ 7,40-7,22 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 4 H); MS: 385,2 (M + H⁺).

Sơ đồ 2



Hợp chất F

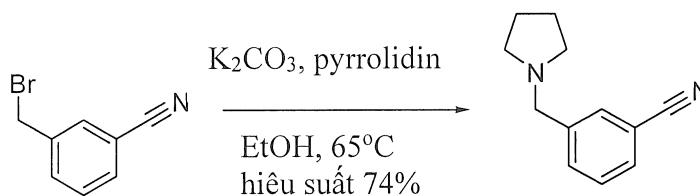
Hợp chất D được hòa tan trong rượu metylic (2ml), và dung dịch này được thêm dung dịch của Oxon (1,08g) trong H₂O (3ml). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút, sau đó phản ứng oxi hóa gần như hoàn thành. Thêm nước vào hỗn hợp và chiết bằng CH₂Cl₂. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không để thu hợp chất trung gian sulfon mong muốn, hợp chất này được đưa sang bước tiếp theo. Sulfon và Cs₂CO₃ (384mg) được cho vào CH₂Cl₂ (4ml)

và thêm nhỏ giọt 2-metoxyetanol (880 μ l) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy trong 1 giờ, một lượng sulfon ban đầu còn lại được xác định bằng LC/MS, và thêm tiếp 200 μ l 2-metoxyetanol vào và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, rửa giải bằng 20% MeOH trong CH₂Cl₂, để thu hợp chất F với hiệu suất 40%. ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,40-7,15 (m, 4H), 4,69 (br s, 2H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (s, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS: 489,2 (M + H⁺).

Ví dụ 2

Hỗn hợp của hợp chất F (33mg), bột Fe (56mg), và axit axetic (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành thời gian chuyển hóa, thêm tiếp một phần bột Fe (20mg) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 6 giờ. Thêm tiếp phần bột Fe thứ ba (30mg) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp qua silica gel, tách loại dung môi trong chân không. Tinh chế sản phẩm từ vật liệu còn lại bằng HPLC chế hóa trên cột C18, rửa giải bằng gradient 2-98% axetonitril trong nước, thu được Ví dụ 2. δ 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95-3,67 (m, 2H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 4H); MS: 413,2 (M + H⁺).

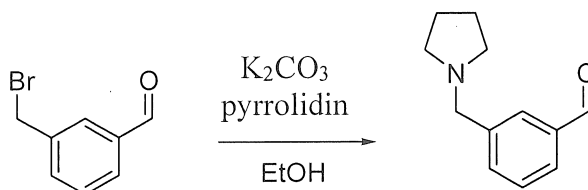
Sơ đồ 3



Phương pháp I: 3-(pyrrolidin-1'-yl)-metyl benzonitril: Dung dịch của 3-(bromometyl)-benzonitril (30,0g, 1,00 đương lượng) trong EtOH tuyệt đối (600ml) được thêm pyrrolidin (13,3ml, 1,00 đương lượng), sau đó thêm K₂CO₃ (khan, 63,5g, 3,00 đương lượng). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở 65°C cho đến khi tiêu thụ hết bromit (phản ứng được xác định bằng bản TLC được phủ silica 254mm Merck sử dụng hỗn hợp EtOAc/hexan để rửa giải). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng (có thể có màu cam) về 23°C và lọc qua phễu thủy tinh frit thô, và cô đặc dịch lọc. Phần cặn tạo thành được phân lớp giữa H₂O và EtOAc (mỗi chất 300ml) và thu lấy pha hữu cơ. Chiết pha nước bằng EtOAc (2x200ml). Tất cả các pha hữu cơ thu được được gộp lại, làm khan (Na₂SO₄), lọc, và cô trong chân không, thu được hợp chất nitril gọi tên (21,1g; hiệu suất 74%) dạng cặn màu cam. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,52

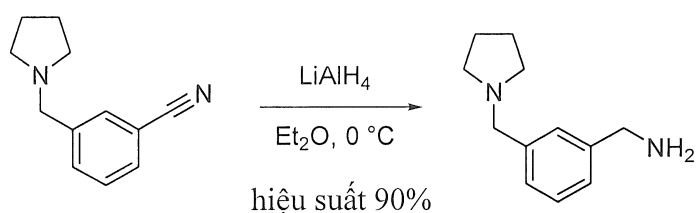
(m, 4H), 1,81 (m, 4H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₂H₁₅N₂: 187,1 (M+H⁺); Tìm được: 187,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 4



Phương pháp II: 3-(pyrrolidin-1'-yl)-metyl benzaldehyt: Huyền phù của K₂CO₃ (2,09g, 15,2mmol, 3,00 đương lượng) trong EtOH tuyệt đối (20ml) được xử lý bằng pyrrolidin (439μl, 5,05mmol, 1,00 đương lượng). Cho 3-(bromometyl)-benzaldehyt (1,00g, 5,05mmol, 1,00 đương lượng) vào và đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 65°C trong 1 giờ. Làm lạnh và lọc hỗn hợp phản ứng. Rửa bã lọc nhiều lần bằng rượu metylic. Cô dịch lọc cho đến khi thu được dạng dầu đục và phân lớp giữa DCM (50ml) và 2% trọng lượng/thể tích NaHCO₃ trong nước (50ml). Thu lấy pha hữu cơ, chiết pha nước bằng DCM (2x50ml). Tất cả các pha hữu cơ được gộp lại, làm khan (Na₂SO₄), lọc, và cô, thu được 3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-benzaldehyt (846mg, hiệu suất 88%) dạng dầu màu vàng nhạt, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 10,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₂H₁₆NO: 190,1 (M+H⁺); Tìm được: 190,1 (M+H⁺).

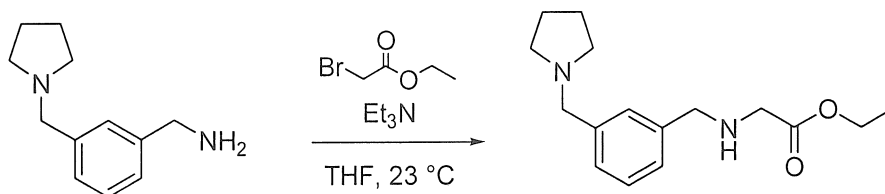
Sơ đồ 5



Phương pháp III: 3-(pyrrolidin-1'-yl)metyl benzylamin: Bình thốt cổ đáy tròn dung tích 1 lít được cho LiAlH₄ (7,55g) và Et₂O khan (230ml). Sau khi làm lạnh xuống 0°C, thêm từ từ 3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-benzonitril (18,55g) trong THF (30ml) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng chuyển từ màu cam sang màu xanh. Khi phản ứng hoàn thành (như được chỉ ra bằng sắc ký TLC sử dụng bản được phủ bằng silica 254nm Merck, rửa giải bằng DCM/MeOH/dung dịch NH₄OH trong nước hoặc bằng phân tích LCMS), hỗn hợp được xử lý từ từ trước tiên bằng H₂O (7,5ml) trong thời gian đủ để ngừng thoát khí, sau đó (sau khi đợi 5 phút ngừng thoát khí) xử lý bằng 15% trọng lượng/thể tích dung dịch NaOH (7,5ml) (lặp lại, để ngừng thoát khí, sau đó đợi 5 phút), và cuối cùng bằng nhiều nước (26,5ml). Lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu thủy

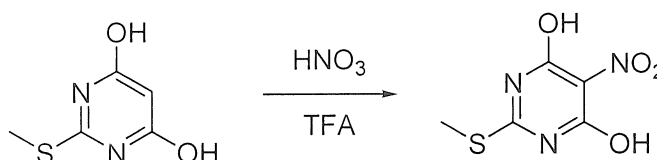
tinh frit để tách loại tất cả các chất rắn, và rửa bã lọc bằng Et₂O (100ml). Làm khan dịch lọc bằng nhiều MgSO₄, lọc, và cô đặc, thu được amin gọi tên (17,0g, hiệu suất 90%) dạng dầu. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,17 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,61 (s, rộng, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₂H₁₉N₂: 191,1 (M+H⁺); Tìm thấy: 191,0 (M+H⁺).

Sơ đồ 6



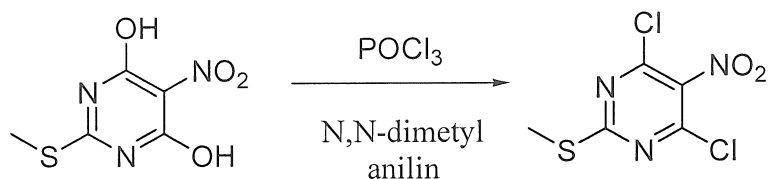
Phương pháp IV: Ethyl-N_α-[3-(pyrrolidin-1'-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat: Dung dịch của 3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzylamin (17,0g; 1,00 đương lượng) trong THF (160ml) được xử lý bằng Et₃N (27,4ml, 2,20 đương lượng). Thêm nhỏ giọt ethyl bromoacetat (9,90ml, 1,00 đương lượng) vào dung dịch này ở 23°C trong 10 phút. Sau 24 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (600ml) và chiết bằng EtOAc (3x150ml). Gộp các lớp hữu cơ lại, làm khan (MgSO₄), lọc, và cô đặc, thu được sản phẩm gọi tên dạng dầu màu vàng (21,2g, 86%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,18 (m, 4H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₆H₂₅N₂O₂: 277,2 (M+H⁺); Tìm được: 277,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 7



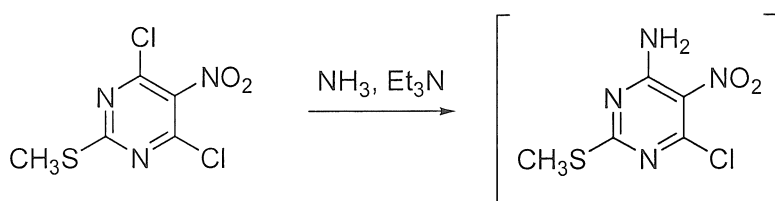
Phương pháp V: 4,6-Dihydroxy-2-metylthio-5-nitropyrimidin: Dung dịch của 4,6-dihydroxy-2-metylthiopyridin (42g, 0,257mol) trong axit trifloaxetic (91ml, 1,186mol) được khuấy ở 23°C và làm ấm cho đến khi tất cả các chất rắn tan vào trong dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ ở 23°C. Sau đó, HNO₃ đậm đặc (15ml, 350mmol) được thêm từng phần vào hỗn hợp phản ứng trong 25 phút ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở 23°C, và xử lý bằng nước (ở 23°C) ở độ chuyển hóa 80% (theo LC/MS). Kết tủa rắn được giữ lại bằng cách lọc thu được 4,6-dihydroxy-2-metylthio-5-nitropyrimidin là chất rắn màu nâu. Chất rắn thô được cho sôi đẳng phí cùng với toluen để thu 35g chất rắn dạng bột màu nâu nhạt. ¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 2,63 (s, 3H). LCMS-ESI⁻: tính toán cho C₅H₄N₃O₄S: 202,0 (M-H⁻); Tìm thấy: 202,0 (M-H⁻).

Sơ đồ 8



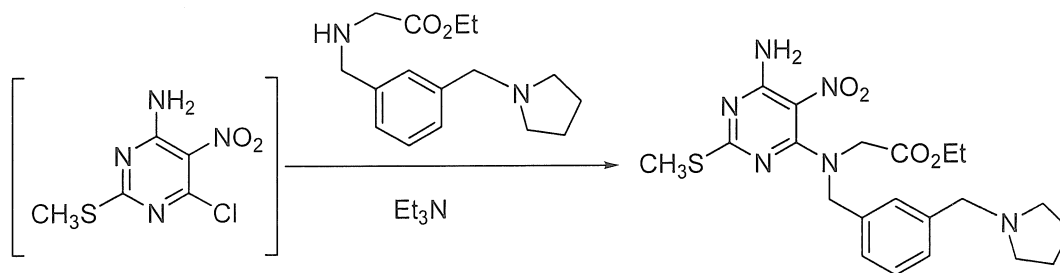
Phương pháp VI: 4,6-diclo-2-metylthio-5-nitropyrimidin: Bình thốt cổ đáy tròn dung tích 500ml được cho POCl_3 (89,5ml, 0,960mol, 5,00 đương lượng), và N,N-dimetylanilin (73,0ml, 0,576mol, 3,00 đương lượng). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C , và thêm từng phần 4,6-difydroxy-2-metylthio-5-nitropyrimidin (39,0g, 0,192mol, 1,00 đương lượng) theo cách kiểm soát sự tỏa nhiệt. Khi giảm tỏa nhiệt, hỗn hợp phản ứng được làm ấm cẩn thận lên 100°C trong 2 giờ. Sau đó, chuyển hỗn hợp phản ứng vào ngăn trên của bình chiết liên tục pha mật độ thấp hơn liên tục và được chiết liên tục bằng hexan nóng được trữ ở ngăn thấp hơn. Nhiệt độ của ngăn thấp hơn là 140°C trong suốt quá trình chiết. Sau khi hoạt độ UV (254nm) trong pha haxen ở ngăn trên ở giá trị thấp nhất của nó, hệ thống được làm lạnh. Cô đặc pha hexan tới dạng dầu trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (1g cặn/3g silica gel) (Rửa giải:DCM). Trong quá trình tải (20ml DCM được thêm vào cặn để hỗ trợ khả năng lưu động) lên trên cột, có sự tỏa nhiệt nhẹ. Sau khi sắc ký, thu được tinh thể 4,6-diclo-2-metylthio-5-nitropyrimidin (34,9g, hiệu suất 76%). $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 2,62 (s, 3H). LCMS-ESI⁺: hợp chất không ion hóa.

Sơ đồ 9



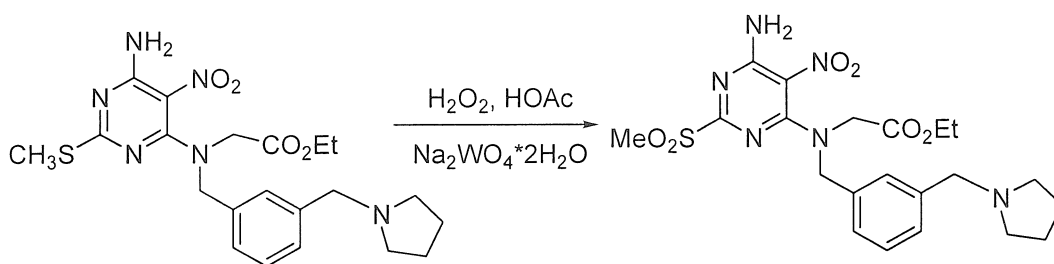
Phương pháp VII, phần 1: 4-amino-6-clo-2-metylthio-5-nitropyrimidin: Dung dịch của diclorua trên (2,46g, 10,2mmol) trong THF (34ml) ở -20°C được thêm Et_3N (3,14ml, 22,5mmol) sau đó thêm dung dịch NH_3 (2,0M trong MeOH, 5,4ml, 11mmol). Khuấy hỗn hợp trong khi làm ấm lên 0°C trong 1,5 giờ (phân tích LC/MS chỉ ra sự tiêu thụ nguyên liệu. Quan sát được một ít bổ sung lần thứ hai). Hỗn hợp phản ứng được sử dụng tiếp mà không cần xử lý thêm.

Sơ đồ 10



Phương pháp VII, phần 2: Ethyl- N_{α} -[4-amino-2-methylthio-5-nitropyrimidin-6-yl], N_{α} -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: Hỗn hợp phản ứng nêu trên ở 0°C được thêm amin bậc hai (2,82g, 10,2mmol) trong THF (10ml) trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng cho đến khi phân tích LC/MS chỉ ra sự tiêu thụ hết nguyên liệu, khoảng 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu thủy tinh frit; rửa bã lọc bằng EtOAc. Dịch lọc được cô đặc và phân lớp giữa EtOAc (30ml) và dung dịch 5% Na_2CO_3 (30ml). Pha hữu cơ được giữ lại, chiết pha nước hai lần bằng EtOAc (mỗi lần 30ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan bằng MgSO_4 , lọc, và cô trong chân không. Thêm EtOH tuyệt đối (30ml), và cô đặc lần nữa. Phần cặn được chuyển vào một lượng nhỏ EtOH tuyệt đối ở 70°C (~12ml), sau đó làm mát dung dịch dần dần về 23°C. Lọc các tinh thể qua phễu thủy tinh frit và rửa bằng hexan, sau đó sấy khô trong chân không. Sản phẩm là chất rắn màu xanh vàng. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H, $J = 7$ Hz), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm thấy: 461,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

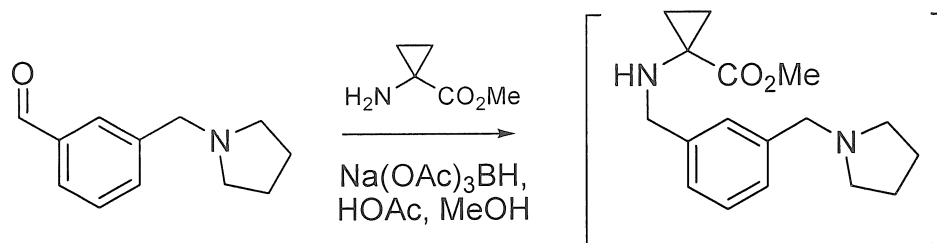
Sơ đồ 11



Phương pháp VIII: Ethyl- N_{α} -[4-amino-2-metansulfonyl-5-nitropyrimidin-6-yl], N_{α} -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: Huyền phù của sulfit (3,68g, 8,00mmol) trong EtOH (40ml) ở 0°C được thêm natri vonfamat dihydrat (792mg, 2,40mmol), axit axetic (4,6ml, 80mmol), và hydro peroxit (3,4ml, ~40mmol, 35% trọng lượng/trọng lượng trong H_2O), lần lượt. Sau 3 giờ, tiếp tục thêm axit axetic (4,6ml) và hydro peroxit (3,4ml). Duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C trong 16 giờ. Thêm cẩn thận dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (50ml) trong khi phản ứng ở 0°C sau đó thêm CH_2Cl_2 (75ml). Tách riêng các pha, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2

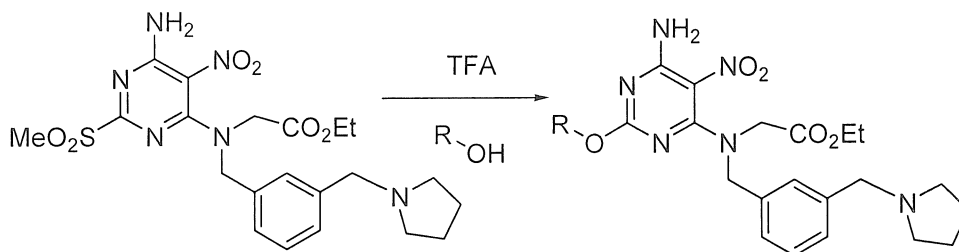
(4x50ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan bằng MgSO_4 , lọc, và cô trong chân không và sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 12



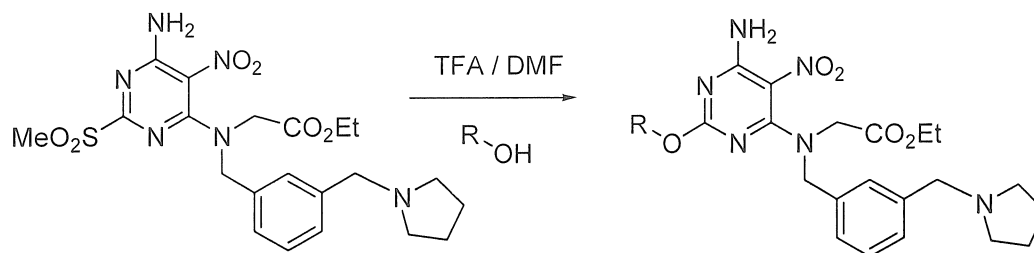
Phương pháp IX: Metyl- α,α -(1''',2'''-etyliden), N_α -[3-(pyrrolidin-1'-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: Dung dịch của 3-(pyrrolidin-1'-ylmetyl)-benzaldehyt (284mg, 1,50mmol) trong MeOH (5ml) được thêm axit axetic (258 μl , 4,50mmol), natri triaxetoxibohydrit (636mg, 3,00mmol), và metyl 1-aminoxyclopropancarboxylat hydroclorua (250mg, 1,65mmol), lần lượt. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó đổ vào nước muối (15ml) và CH_2Cl_2 (15ml). Tách riêng các pha, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (3x10ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan (Na_2SO_4), lọc, và cô trong chân không thu được sản phẩm gọi tên mà không cần tinh chế thêm như trong phương pháp XV, phần 1 và 2 (dưới đây). LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 289,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm thấy: 289,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Sơ đồ 13



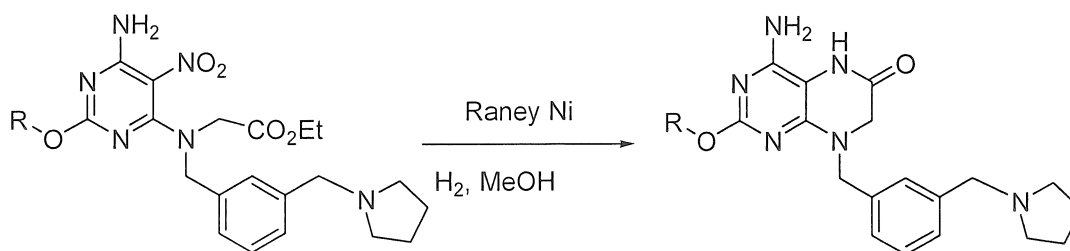
Phương pháp X: Dung dịch của sulfon (1,0g, 2,0mmol) trong rượu (R-OH) (10ml) được thêm TFA (470 μl , 6,1mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa (20ml) và CH_2Cl_2 (30ml). Tách riêng các pha, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (30ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan bằng MgSO_4 , lọc, và cô trong chân không. Tiến hành sắc ký bằng silica gel (1g cặn/10g SiO_2) 2-15% MeOH/ CH_2Cl_2).

Sơ đồ 14



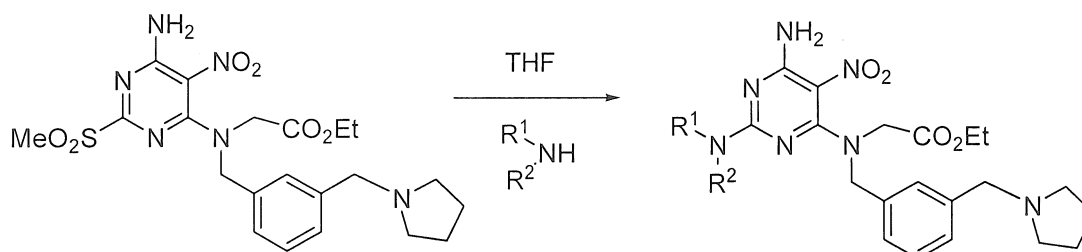
Phương pháp XI: Dung dịch của sulfon (1,0g, 2,0mmol) trong rượu (R-OH) (10ml) được thêm DMF (1,0ml) và TFA (470 μ l, 6,1mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90-100°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20ml) và CH₂Cl₂ (30ml). Tách riêng các pha, và chiết pha nước bằng CH₂Cl₂ (30ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Tiến hành sắc ký bằng silica gel (1g cặn/10g SiO₂) (2-15% MeOH/CH₂Cl₂).

Sơ đồ 15



Phương pháp XII: Dung dịch của hợp chất nitro (730mg, 1,5mmol) trong MeOH (10ml) được thêm Ni-Raney (~200 μ l, huyền phù trong H₂O). Bình phản ứng được sục khí H₂ và sau đó khuấy dưới khí quyển H₂ trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit cùng với CH₂Cl₂ và MEOH (1:1). Cô dịch lọc trong chân không và để khô lạnh qua đêm. Thu được hợp chất gọi tên là bazơ tự do dạng rắn màu trắng.

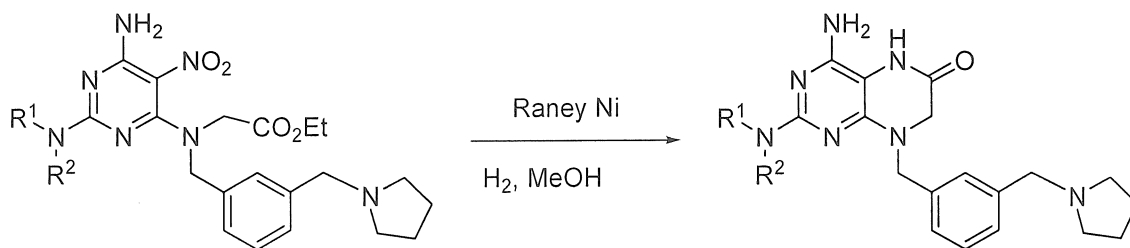
Sơ đồ 16



Phương pháp XIII: Huyền phù của sulfon (50mg), THF (1,0ml), và amin (R¹R²NH) (100 μ l) được đun nóng lên 60°C trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 23°C và tải trực tiếp lên cột C18 đảo pha (50mg/4g vật liệu nạp) và tinh chế bằng LC (Rửa giải:

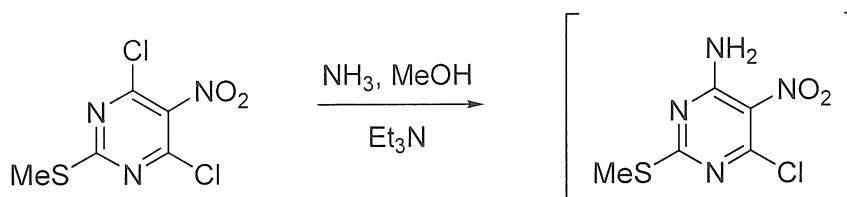
$\text{N}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 trung hòa $\rightarrow$ 0:100 $\rightarrow$ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 100:0 trung hòa $\rightarrow$ 50:50) để thu sản phẩm.

Sơ đồ 17



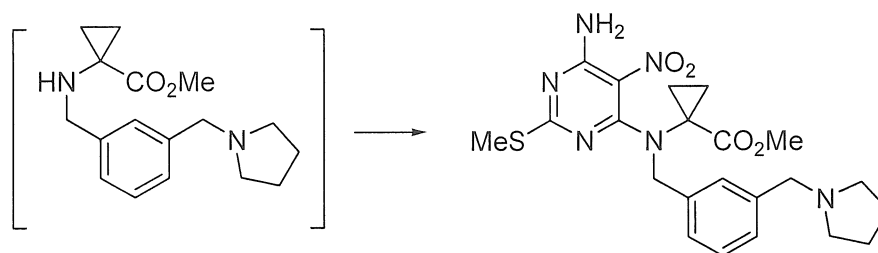
Phương pháp XIV: Dung dịch của hợp chất nitro (50mg) trong MeOH (4,0ml) được xử lý bằng Ni-Raney (~200 μl , huyền phù trong H_2O). Bình phản ứng được sục khí H_2 và sau đó được khuấy trong khí quyển H_2 trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit cùng với CH_2Cl_2 và MeOH (1:1). Dịch lọc được cô đặc và sấy khô trong chân không, thu được sản phẩm là bazơ tự do. Đôi khi, thêm dung dịch HCl 1,0M (200 μl) vào dịch lọc trước khi cô đặc. Điều này cho muối HCl, muối này thường có cộng hưởng ^1H NMR rõ ràng hơn.

Sơ đồ 18



Phương pháp XV, phần 1: 4-amino-6-clo-2-metylthio-5-nitropyrimidin: Dung dịch của 4,6-diclo-2-(metylthio)-5-nitropyrimidin (327mg, 1,36mmol) trong THF (5,4ml) ở -10°C được thêm Et_3N (474 μl , 3,40mmol) sau đó thêm dung dịch NH_3 (2,0M trong MeOH, 750 μl , 1,5mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khi làm ấm lên 0°C trong 1,5 giờ (phân tích LC/MS chỉ ra sự tiêu thụ hết nguyên liệu). Hỗn hợp phản ứng được sử dụng tiếp mà không cần xử lý.

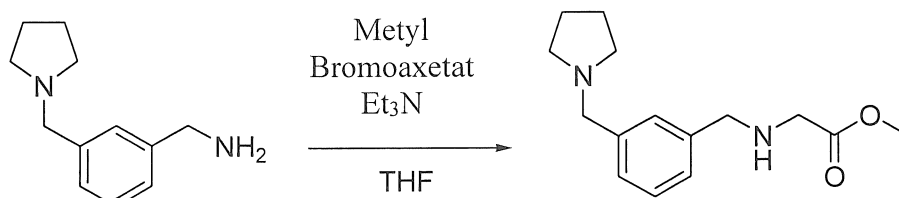
Sơ đồ 19



Phương pháp XV, phần 2: Metyl- α,α -(1''',2'''-etyliden), N_α -[4-amino-2-metylthio-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: Hỗn hợp phản ứng ở trên ở 0°C được thêm amin bậc hai thô (~1,5mmol) trong THF (1,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở

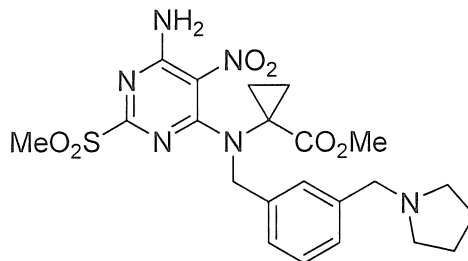
nhệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó ở 60°C trong 6 giờ. Thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa (10ml). Tách riêng các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (2x10ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan bằng MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (~1g cặn/15g SiO₂) (2-20% MeOH/DCM) thu được sản phẩm. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₂₉N₆O₄S: 473,6 (M+H⁺); Tìm được: 473,1 (M+H).

Sơ đồ 20



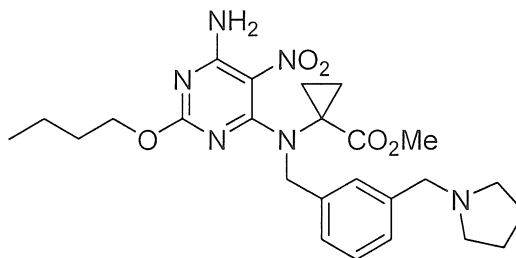
Phương pháp XVI: Dung dịch của 3-((1-pyrrolidin-1-yl)methyl)phenylmethanamin (1,95g, 10,2mmol) trong THF (34ml) ở 0°C được thêm Et₃N (3,14ml, 22,5mmol) sau đó thêm nhỏ giọt methyl bromoacetat (1,04ml, 22,3mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng cho đến khi phân tích LC/MS chỉ ra sự tiêu thụ hết nguyên liệu, khoảng 2 giờ. Hỗn hợp sản phẩm được sử dụng tiếp mà không cần xử lý thêm. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₅H₂₃N₂O₂: 263,4 (M+H⁺); Tìm được: 263,1 (M+H).

Hợp chất G: Được tổng hợp theo phương pháp VIII



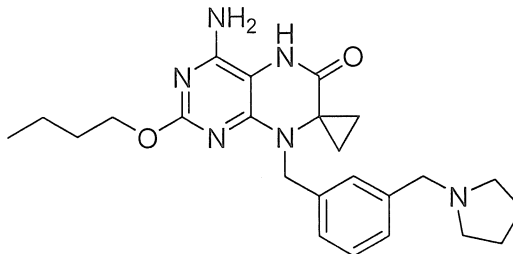
Metyl-α,α-(1''',2'''-etyliden),N_α-[4-amino-2-metansulfonyl-5-nitropyrimidin-6-yl],N_α-[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat: LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₂₉N₆O₆S: 505,6 (M+H⁺); Tìm được: 505,2 (M+H).

Hợp chất H: Được tổng hợp theo phương pháp X



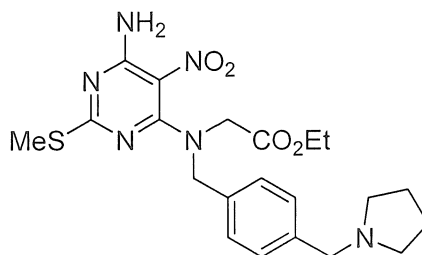
Metyl- α,α -(1''',2'''-etyliden), N_α -[4-amino-2-n-butoxy-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₅N₆O₅: 499,6 (M+H⁺); Tìm được: 499,2 (M+H).

Ví dụ 3: Được tổng hợp theo phương pháp XII



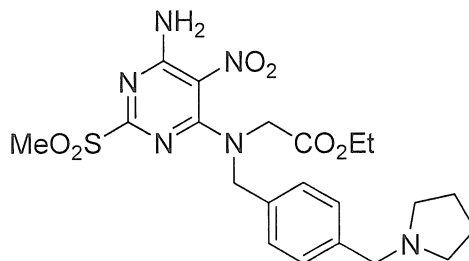
4-Amino-2-n-butoxy-7-(1''',2'''-etyliden)-8-[3'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-on: ¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD) δ : 7,39-7,60 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 4,30-4,41 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,79-0,98 (m, 7H) - [muối HCl], LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₃N₆O₂: 437,6 (M+H⁺); Tìm được: 437,2 (M+H).

Hợp chất I: Được tổng hợp theo phương pháp XV, phần 1 và 2



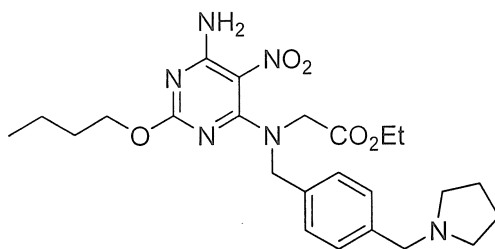
Etyl- N_α -[4-amino-2-metylthio-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[4'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: ¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-*d*₆) δ : 7,22-7,25 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₉N₆O₄S: 461,6 (M+H⁺); Tìm được: 461,2 (M+H).

Hợp chất J: Được tổng hợp theo phương pháp VIII



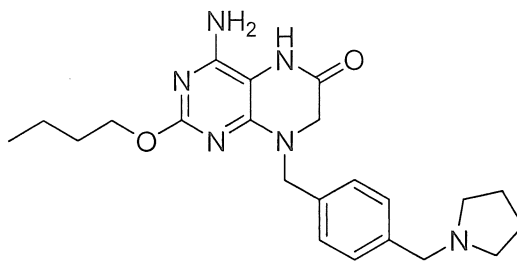
Etyl- N_α -[4-amino-2-metansulfonyl-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[4'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₉N₆O₆S: 493,6 (M+H⁺); Tìm được: 493,2 (M+H).

Hợp chất K: Được tổng hợp theo phương pháp X:



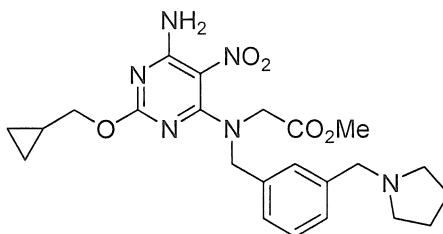
Ethyl- N_{α} -[4-amino-2-n-butoxy-5-nitropyrimidin-6-yl], N_{α} -[4'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-glycinat: $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,32 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,13-4,24 (m, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,92 (m, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 487,3 ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ 4: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



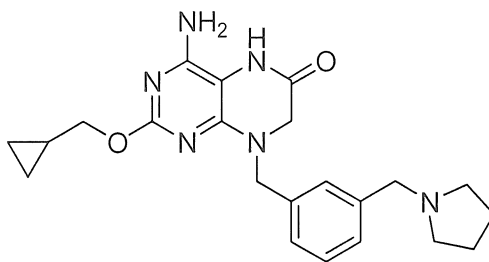
4-amino-2-n-butoxy-8-[4'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-one: $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,47-4,62 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,38-4,46 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 411,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất L: Được tổng hợp theo phương pháp X:



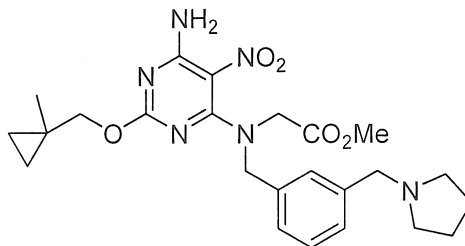
Methyl- N_{α} -[4-amino-2-((cyclopropyl)methoxy)-5-nitropyrimidin-6-yl], N_{α} -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,02 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$: 471,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 471,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 5: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



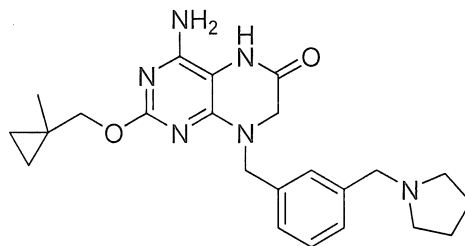
4-amino-2-((cyclopropyl)methoxy)-8-([3'-(pyrrolidin-1-yl)methyl]benzyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-on: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,26 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,34 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 409,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 409,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất M: Được tổng hợp theo phương pháp X:



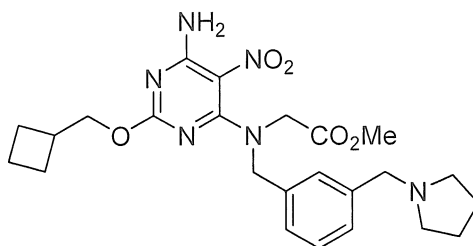
Metyl- N_α -[4-amino-2-((1'-methylcycloprop-1'-yl)methoxy)-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[3'-(pyrrolidin-1-yl)methyl]benzyl]-glyxinat: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,25-7,33 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 0,48 (m, 2H), 0,39 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 485,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 6: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



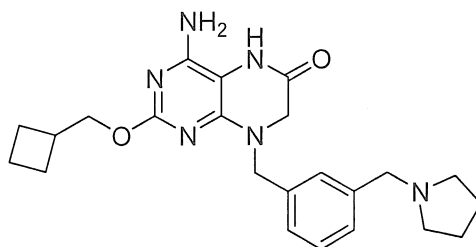
4-amino-2-((1'-methylcycloprop-1'-yl)methoxy)-8-([3'-(pyrrolidin-1-yl)methyl]benzyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-on: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,56 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 423,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất N: Được tổng hợp theo phương pháp X:



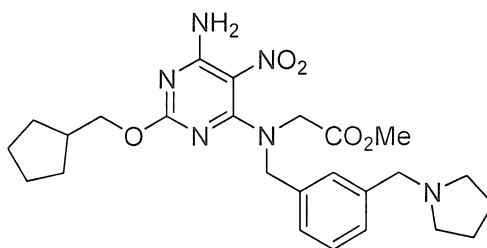
Metyl- N_{α} -[4-amino-2-((cyclobutyl)methoxy)-5-nitropyrimidin-6-yl], N_{α} -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 6H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 485,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 7: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



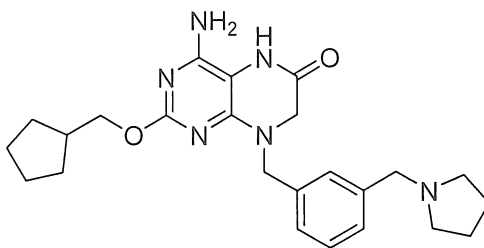
4-amino-2-((cyclobutyl)methoxy)-8-[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-on: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,85-2,17 (m, 11H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất O: Được tổng hợp theo phương pháp X:



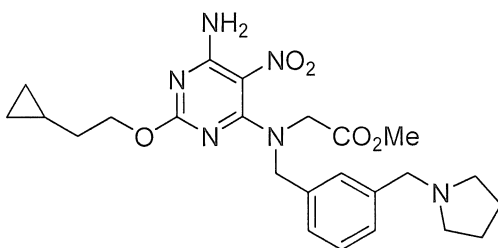
Metyl- N_{α} -[4-amino-2-((cyclopentyl)methoxy)-5-nitropyrimidin-6-yl], N_{α} -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,06 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,29 (m, 4H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 499,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 499,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 8: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



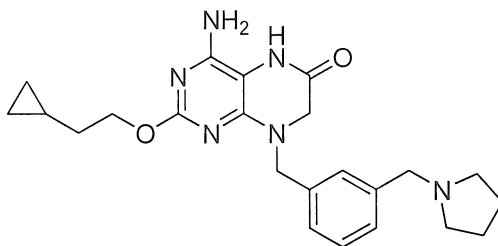
4-amino-2-((cyclopentylmethoxy))-8-([3'-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzyl])-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-on: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,31 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,33 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 437,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 437,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất P: Được tổng hợp theo phương pháp X:



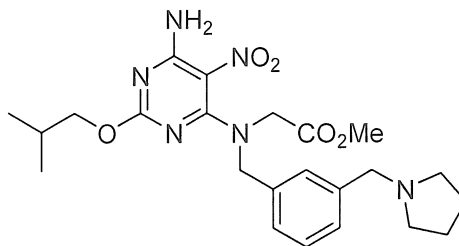
Metyl- N_α -[4-amino-2-((cyclopropylmethoxy))-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[3'-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56 (q, 2 H, 7 Hz), 0,76 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,08 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 485,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 9: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



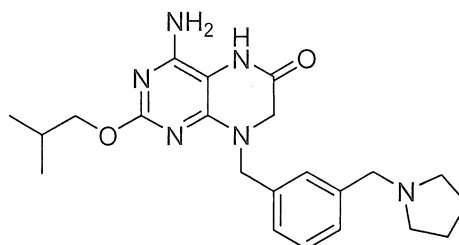
4-amino-2-((cyclopropylmethoxy))-8-([3'-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzyl])-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-on: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 0,80 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,05 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất Q: Được tổng hợp theo phương pháp X:



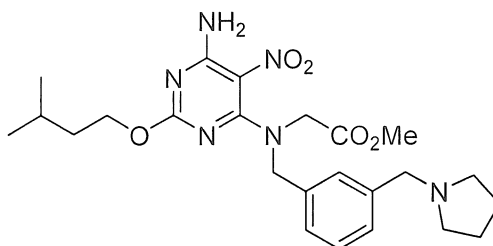
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,32-7,39 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 0,95 (d, 6 H, $J = 7$ Hz), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 473,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 473,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 10: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



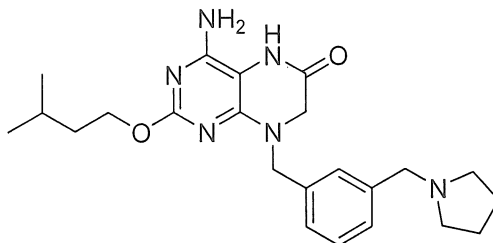
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 0,97 (d, 6 H, $J = 6$ Hz) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 411,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất R: Được tổng hợp theo phương pháp X:



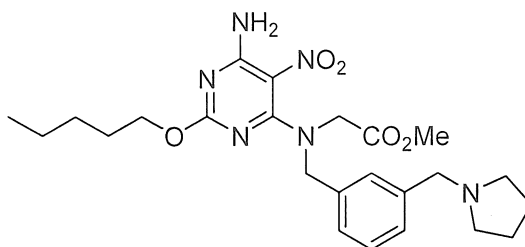
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 0,92 (d, 6 H, $J = 7$ Hz), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 11: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



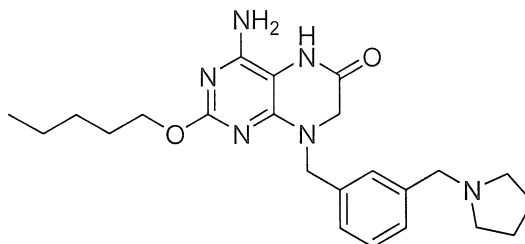
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,64 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 0,91 (d, 6 H, $J = 7$ Hz) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất S: Được tổng hợp theo phương pháp X:



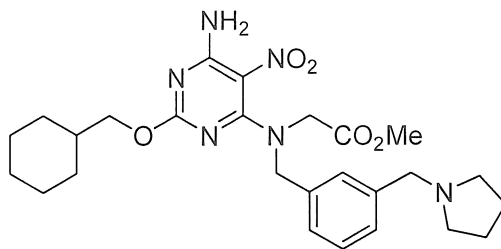
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,25-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,22 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 12: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



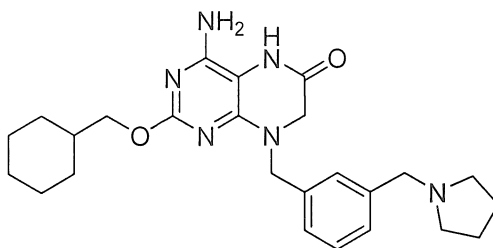
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất T: Được tổng hợp theo phương pháp X:



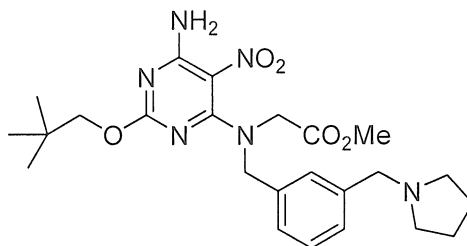
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,24-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,67-1,82 (m, 9H), 1,25 (m, 4H), 1,00 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 513,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 513,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 13: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



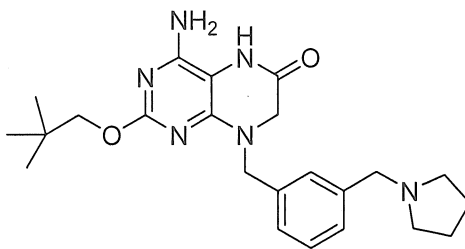
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,23 (m, 4H), 1,04 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 451,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 451,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất U: Được tổng hợp theo phương pháp X:



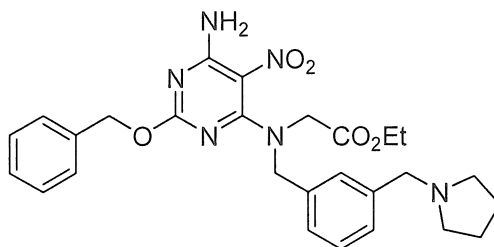
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 0,97 (s, 9H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 14: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



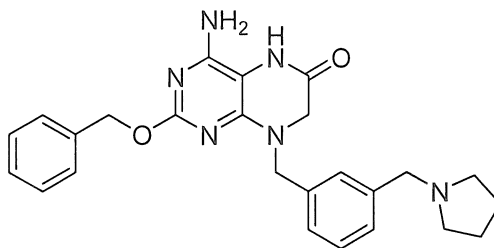
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,00 (s, 9H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất V: Được tổng hợp theo phương pháp X:



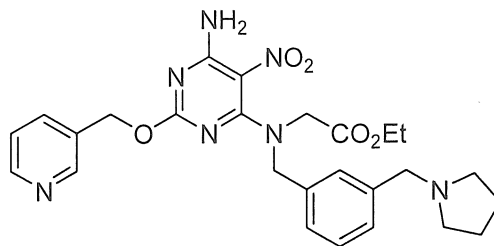
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): [tất cả các cộng hưởng đều khá rộng] δ 7,33 (9H), 5,26 (2H), 4,78 (2H), 4,17 (4H), 3,94 (2H), 2,86 (4H), 1,90 (4H), 1,23 (3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 521,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 15: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



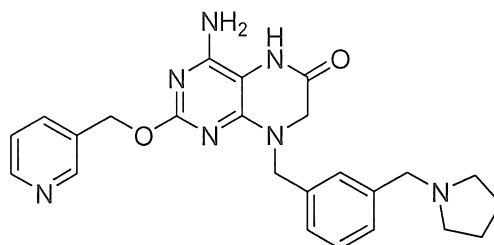
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,31-7,59 (m, 9H), 5,46 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 445,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 445,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất W: Được tổng hợp theo phương pháp X:



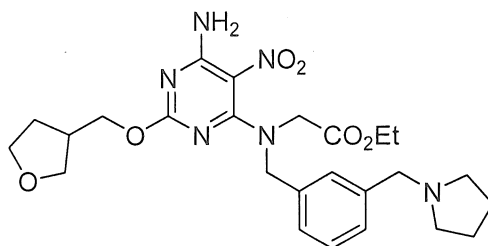
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): [tất cả các cộng hưởng đều khá rộng] δ 8,54 (2H), 7,87 (1H), 7,43 (1H), 7,27 (4H), 5,33 (2H), 4,77 (2H), 4,15 (4H), 3,64 (2H), 2,54 (4H), 1,79 (4H), 1,23 (3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5$: 522,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 522,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 16: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



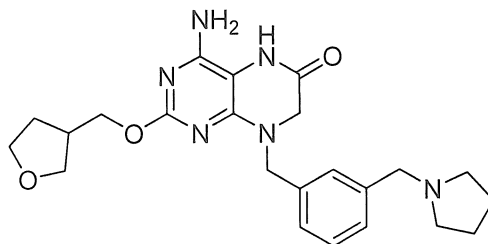
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): [tất cả các cộng hưởng đều khá rộng] δ 9,04 (1H), 8,78 (2H), 8,06 (1H), 7,62 (1H), 7,48 (3H), 5,77 (2H), 4,91 (2H), 4,38 (2H), 4,12 (2H), 3,45 (2H), 3,16 (2H), 2,14 (2H), 2,01 (2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$: 446,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 446,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất X: Được tổng hợp theo phương pháp X:



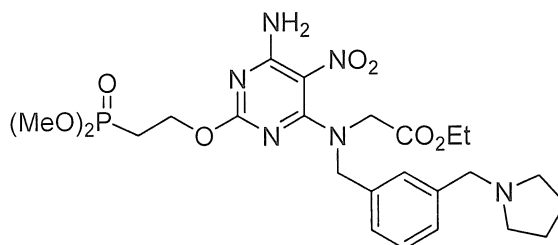
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,35 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 6H), 3,81 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,65 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 515,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 515,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 17: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



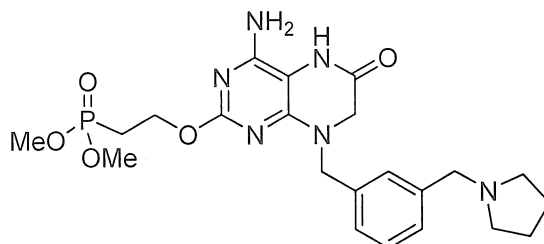
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,63-3,82 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 5H), 1,68 (m, 1H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 439,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 439,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất Y: Được tổng hợp theo phương pháp X:



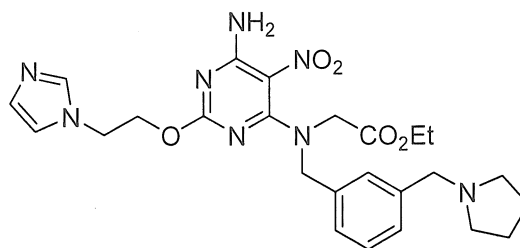
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,37 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,35 (m, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,26 (m, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8\text{P}$: 567,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 567,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 18: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



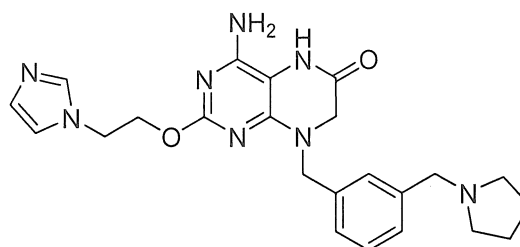
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,71 (d, 6 H, $J = 11$ Hz), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{P}$: 491,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 491,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất Z: Được tổng hợp theo phương pháp X:



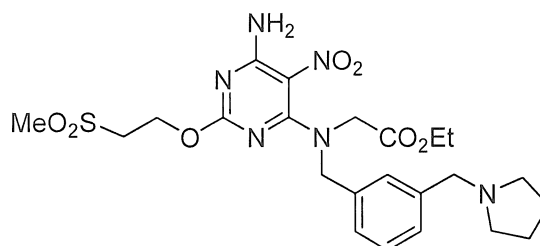
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_5$: 525,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 525,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 19: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



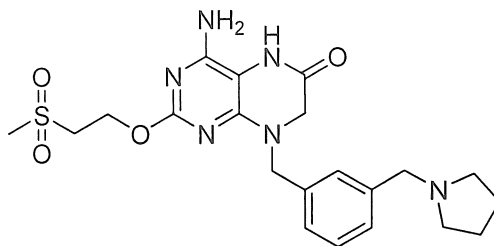
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 9,17 (s, rộng, 1H), 7,63-7,80 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,73 (s, rộng, 2H), 4,39 (m, rộng, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$: 449,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 449,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AA: Được tổng hợp theo phương pháp X:



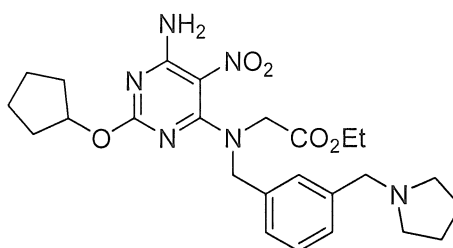
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,47 (m, 4H), 4,81 (s, rộng, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (m, rộng, 6H), 3,50 (s, rộng, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,26 (m, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$: 537,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 537,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 20: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



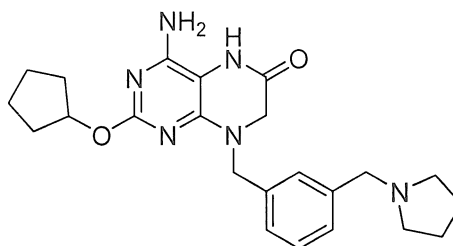
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,61 (m, rộng, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,01 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 461,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AB: Được tổng hợp theo phương pháp X:



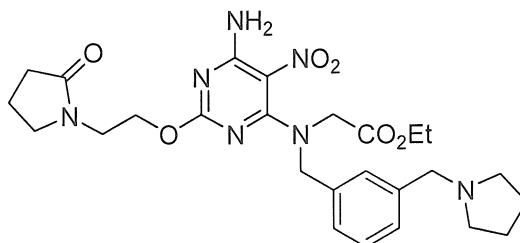
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,23-7,34 (m, 4H), 5,20 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,73-1,87 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 499,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 499,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 21: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



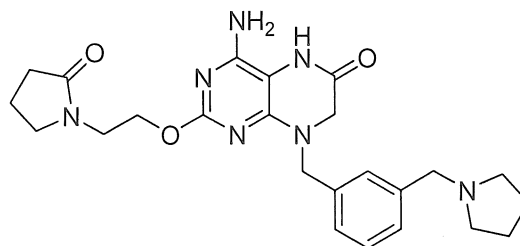
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 5,40 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,86 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 3H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AC: Được tổng hợp theo phương pháp X:



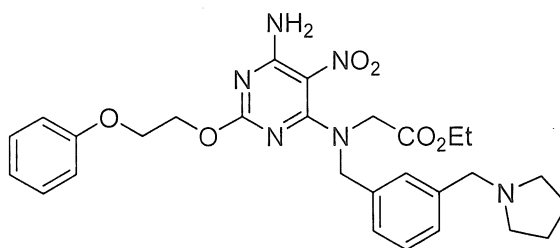
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,21 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,36 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6$: 542,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 542,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 22: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



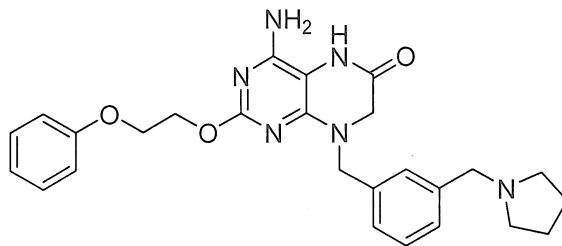
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,54 (t, 2 H, $J = 5$ Hz), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,37 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 4H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 466,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 466,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AD: Được tổng hợp theo phương pháp X:



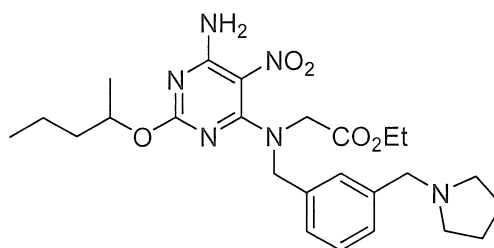
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,47 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,27 (t, 2 H, $J = 8$ Hz), 6,92 (m, 3H), 4,80 (s, 2H), 4,54 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,12-4,22 (m, 8H), 3,07 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 551,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 551,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 23: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



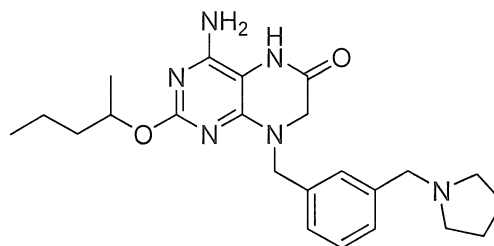
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 3H), 7,24 (t, 2 H, $J = 6$ Hz), 6,92 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,76 (s, rộng, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 475,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 475,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AE: Được tổng hợp theo phương pháp X:



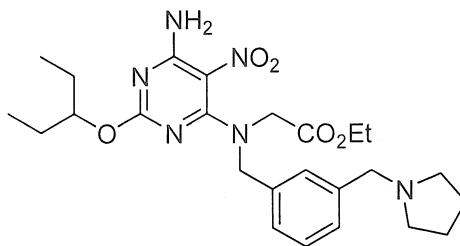
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 24: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



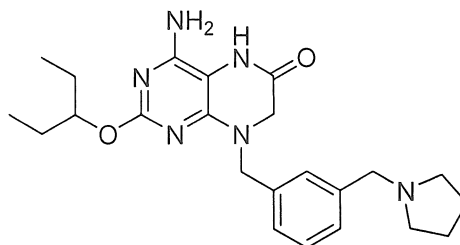
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AF: Được tổng hợp theo phương pháp X:



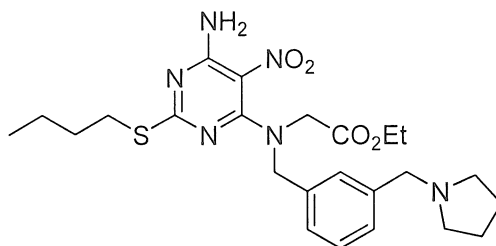
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,29-7,37 (m, 4H), 4,83 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,88 (t, 6 H, $J = 7$ Hz), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 25: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



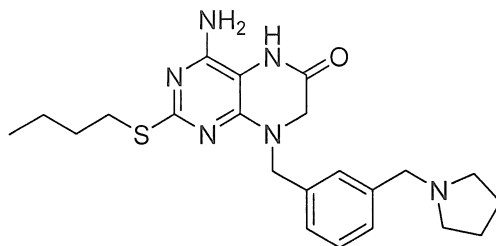
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,60 (s, rộng, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, rộng, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 0,89 (m, rộng, 6H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AG: Được tổng hợp theo phương pháp X (variation noted):



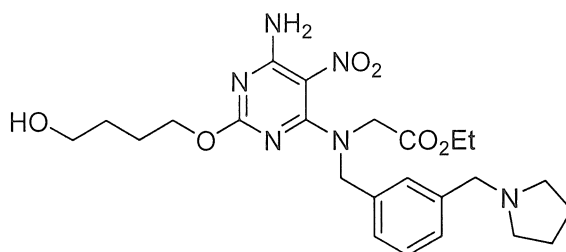
Phản ứng được thực hiện trong CH_2Cl_2 không có TFA ở 40 °C trong lọ kín. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,20-7,32 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,96 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 503,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 503,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 26: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



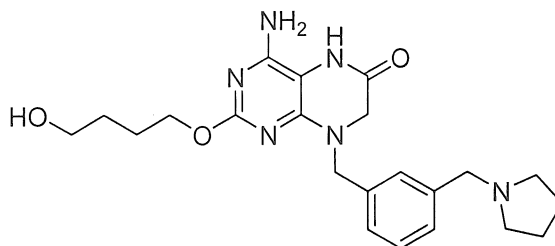
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,61 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,78 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$: 427,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AH: Được tổng hợp theo phương pháp X:



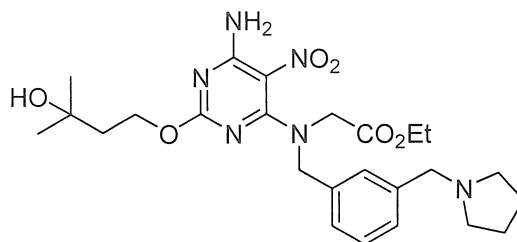
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,29-7,36 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,25 (m, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 503,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 503,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 27: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



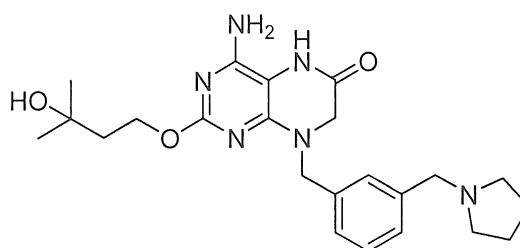
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,45-7,60 (m, rộng, 4H), 4,96 (s, rộng, 2H), 4,44 (m, rộng, 2H), 4,19 (s, rộng, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, rộng, 2H), 3,18 (m, rộng, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 427,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AI: Được tổng hợp theo phương pháp X:



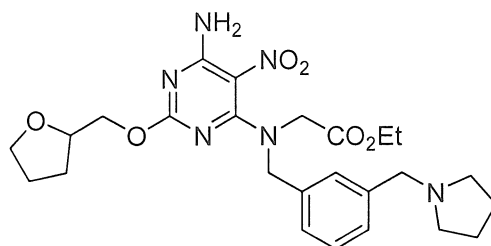
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 6H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$: 517,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 517,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 28: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



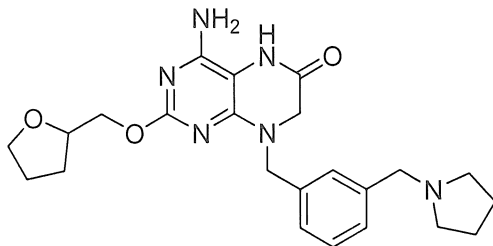
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,47-7,64 (m, rộng, 4H), 4,94 (s, rộng, 2H), 4,57 (m, rộng, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,19 (s, rộng, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 441,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 441,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AJ: Được tổng hợp theo phương pháp X:



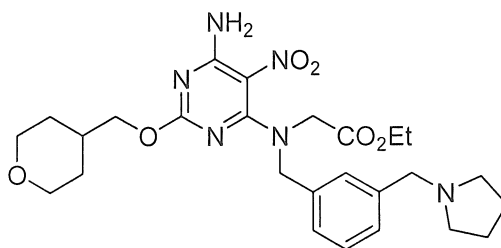
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,36 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 5H), 3,73-3,95 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 515,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 515,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 29: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



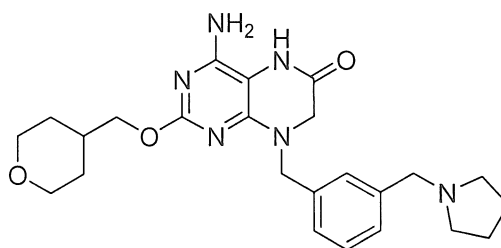
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,37-4,47 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 439,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 439,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AK: Được tổng hợp theo phương pháp X:



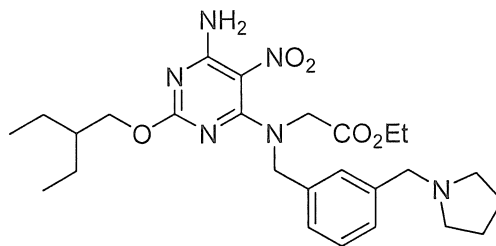
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,24-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,24-1,36 (m, 5H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$: 529,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 529,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 30: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



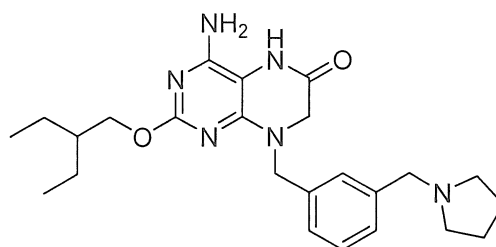
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (s, rộng, 2H), 4,29 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 453,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 453,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AL: Được tổng hợp theo phương pháp X:



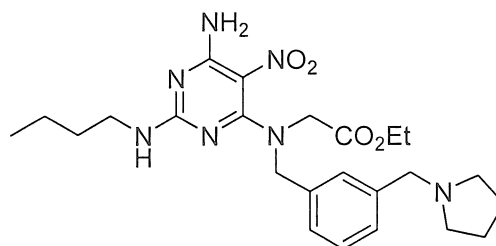
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,23-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (q, 2 H, $J = 7$ Hz), 4,16 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (m, 4H), 1,28 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5$: 515,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 515,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 31: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



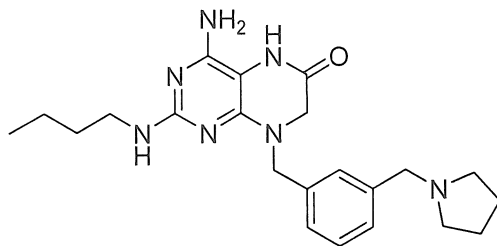
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,34-4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$: 439,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 439,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AM: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



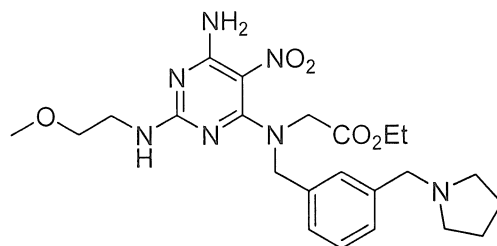
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,20 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05-3,98 (m, rộng, 2 dãy, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4$: 486,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 486,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 243,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 32: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



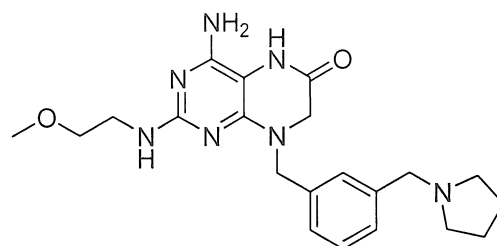
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,56 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$: 410,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 410,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AN: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



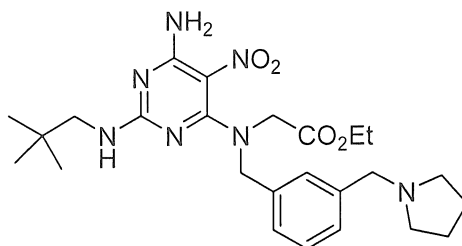
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,10-3,95 (m, rộng, 2 dây, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5$: 488,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 488,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 244,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 33: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



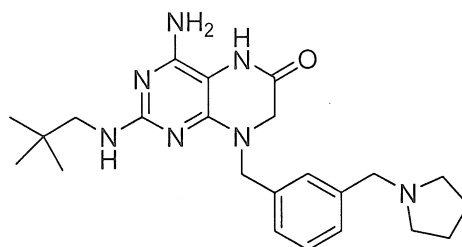
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,57 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$: 412,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 412,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AO: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



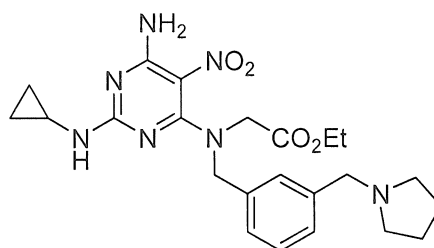
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15-3,96 (m, rộng, 2 dãy, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,41-3,16 (m, rộng, 2 dãy, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,96-0,62 (m, 2 dãy, rộng, 9H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$: 500,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 500,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 250,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 34: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



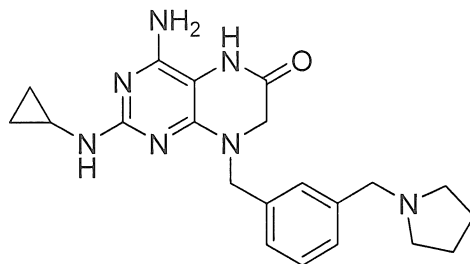
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,56 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (s, 9H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$: 424,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 424,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AP: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



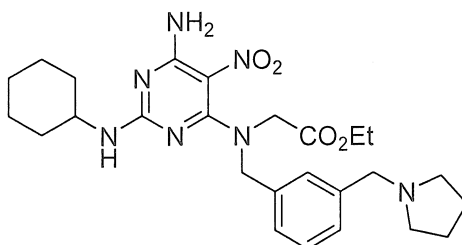
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,20 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,07 (app. s, rộng, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,67 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_4$: 470,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 470,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 235,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 35: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



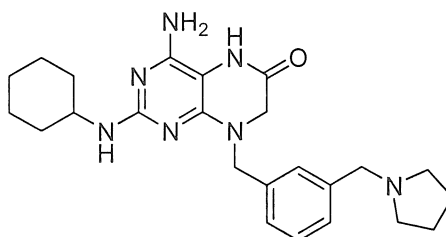
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$: 394,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 394,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AQ: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



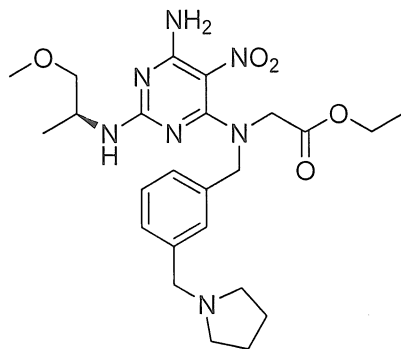
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,20 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,18-3,95 (m, rộng, 2 dãy, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 5H), 1,83-1,53 (m, 6H), 1,79 (m, 4H), 1,39-1,09 (m, 7H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$: 512,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 512,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 256,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 36: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



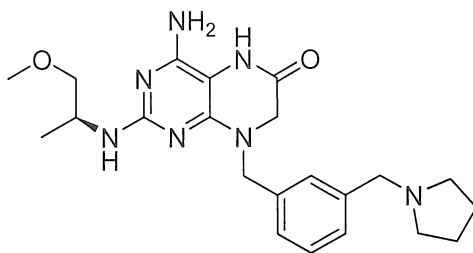
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,25 (m, 6H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$: 436,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 436,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất AR: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



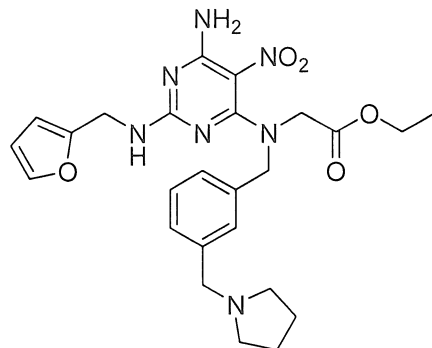
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,38-7,21 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,14-3,96 (m, rộng, 2 dãy, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_5$: 502,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 502,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 251,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 37: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,55-7,40 (m, 4H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,42-3,29 (m 1H), 3,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m 2H), 2,01 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 426,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 426,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 213,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

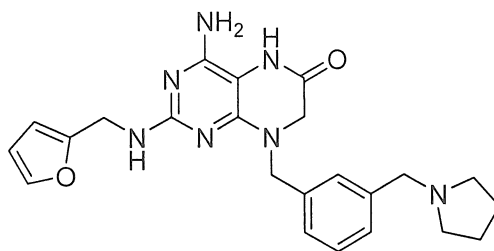
Hợp chất AS: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60-7,36 (m, 4H), 6,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,40-6,26 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, rộng, 2 dãy, 2H), 4,60-4,35 (m, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz,

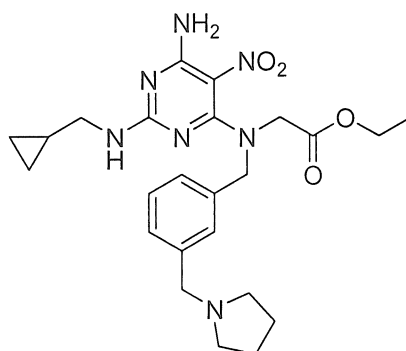
3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₂N₇O₅: 510,2 (M+H⁺); Tìm được: 510,1 (M+H⁺), 255,6 ((M+2H⁺)/2).

Ví dụ 38: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



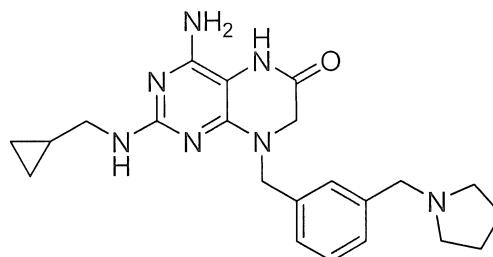
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,26 (app. d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,15 (app. d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₂₈N₇O₂: 434,2 (M+H⁺); Tìm được: 434,2 (M+H⁺), 217,5 ((M+2H⁺)/2).

Hợp chất AT: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06-3,85 (m, rộng, 2 dây, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 0,90 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,13 (m, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₄N₇O₄: 484,3 (M+H⁺); Tìm được: 484,1 (M+H⁺), 242,7 ((M+2H⁺)/2).

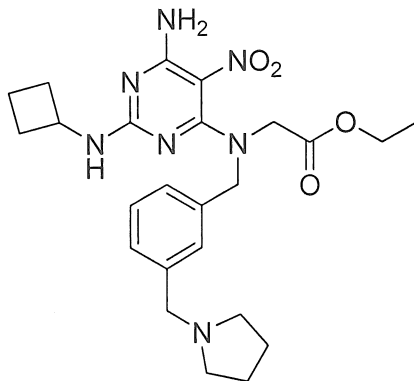
Ví dụ 39: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,54-7,44 (m, 4H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,18 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,99 (m,

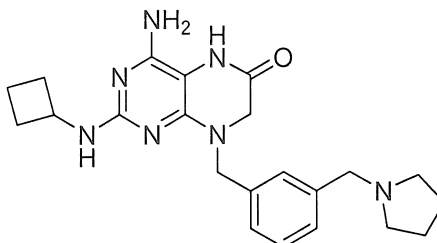
2H), 1,06-0,97 (m, 1H), 0,48 (app. d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,19 (app. d, $J = 5,5$ Hz, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₀N₇O: 408,3 (M+H⁺); Tìm được: 408,2 (M+H⁺), 204,7 ((M+2H⁺)/2).

Hợp chất AU: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



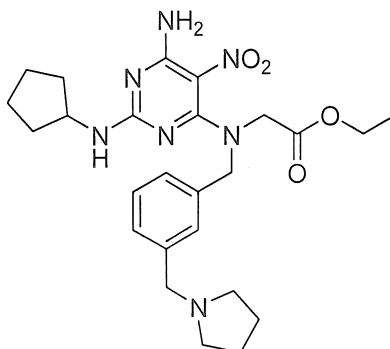
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15-3,99 (m, rộng, 2 dãy, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (quintet, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₄N₇O₄: 484,3 (M+H⁺); Tìm được: 484,2 (M+H⁺), 242,7 ((M+2H⁺)/2).

Ví dụ 40: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



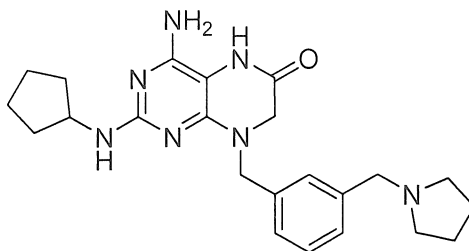
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,50-7,40 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,22 (quintet, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,68 (quintet, $J = 8,9$ Hz, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₀N₇O: 408,3 (M+H⁺); Tìm được: 408,2 (M+H⁺), 204,7 ((M+2H⁺)/2).

Hợp chất AV: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



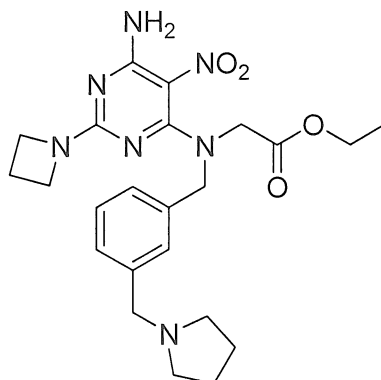
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,20 (quintet, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15-3,96 (m, rộng, 2 dây, 2H), 3,75-3,62 (m, rộng, 2 dây, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,98-1,58 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4$: 498,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 498,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 249,8 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 41: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



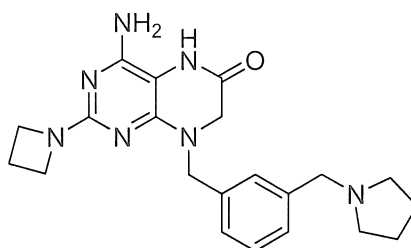
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,51-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 4H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$: 422,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 422,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 211,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Hợp chất AW: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



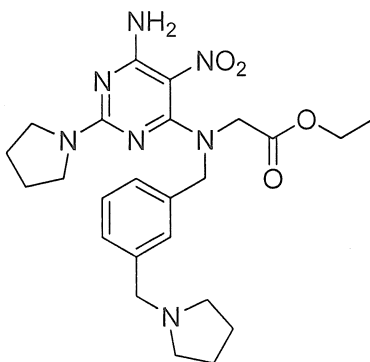
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,76-4,71 (m, rộng, 2 dây, 2H), 4,20-3,96 (m, 4H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, rộng, 2 dây, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,30 (quintet, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4$: 470,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 235,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 42 : Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



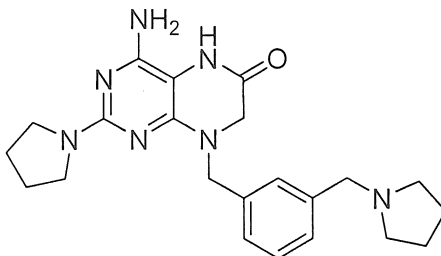
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,50-7,40 (m, 4H), 4,94 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (app. t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,09 (s, 0,5H), 4,05 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$: 394,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 394,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 197,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Hợp chất AX: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



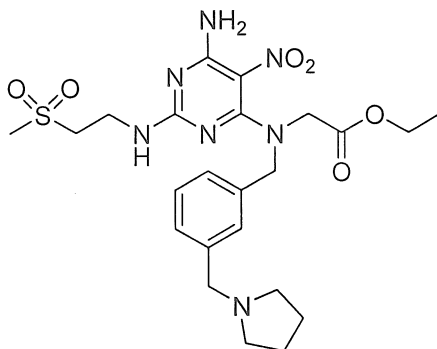
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$: 484,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 484,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 242,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 43: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



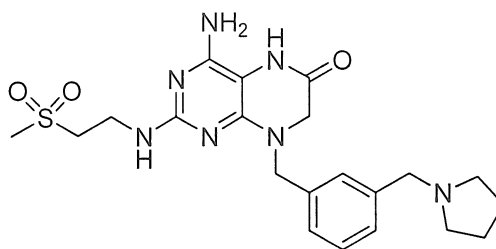
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,58-7,43 (m, 4H), 4,99 (s, 0,5H), 4,89 (s, 0,5H), 4,35 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,62-3,45 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 6H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}$: 408,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 408,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 204,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Hợp chất AY: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



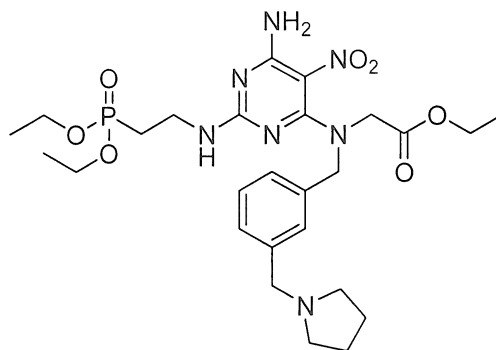
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,70 (m, rộng, 2 dây, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,14-3,95 (m, rộng, 2 dây, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,62 (s, rộng, 2H), 3,44-3,16 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, rộng, 2 dây, 3H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: 536,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 536,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 268,5 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ví dụ 44: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H) - [Muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: 460,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 460,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 230,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

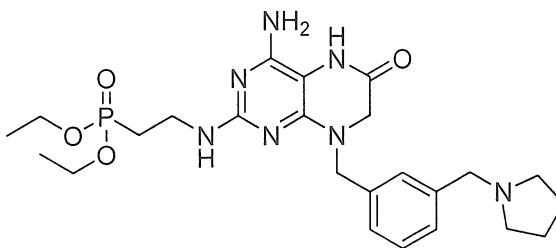
Hợp chất AZ: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,68 (m, rộng, 2 dây, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,05 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,20-1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H),

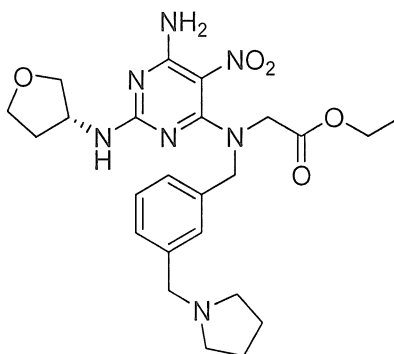
LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₆H₄₁N₇O₇P: 594,3 (M+H⁺); Tìm được: 594,2 (M+H⁺), 297,6 ((M+2H⁺)/2).

Ví dụ 45: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



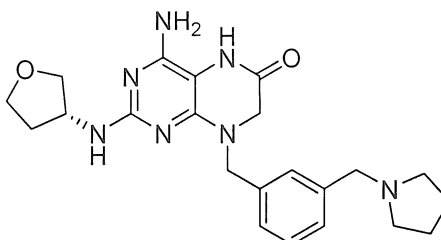
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 5,03 (s, 0,5H), 4,93 (s, 0,5H), 4,36 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,07-3,92 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 6H), 1,34-1,19 (m, 6H) - [Muối HCl], LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₇N₇O₄P: 518,3 (M+H⁺); Tìm được: 518,2 (M+H⁺), 259,7 ((M+2H⁺)/2).

Hợp chất BA: Được tổng hợp theo phương pháp XIII:



¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,38-7,21 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08-3,96 (m, rộng, 2 dây, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,22-2,06 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₄N₇O₅: 500,3 (M+H⁺); Tìm được: 500,1 (M+H⁺), 250,7 ((M+2H⁺)/2).

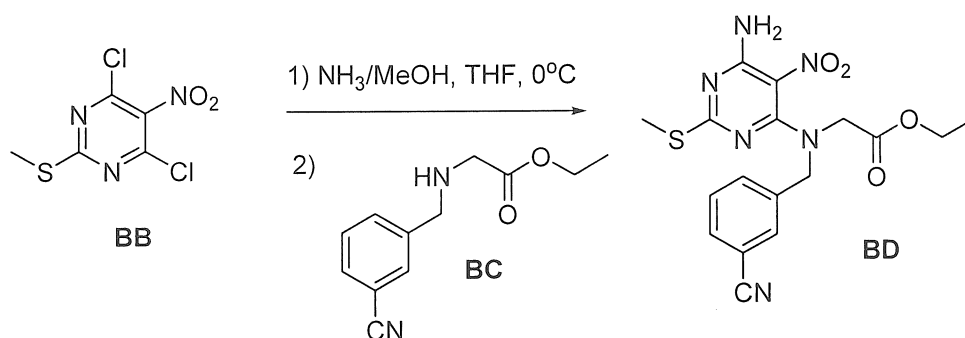
Ví dụ 46: Được tổng hợp theo phương pháp XIV:



¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 4,95 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,0H), 3,91 (app. q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,81-3,73 (m 2H), 3,65 (app. dd, J = 7,3 Hz, 2,2 Hz,

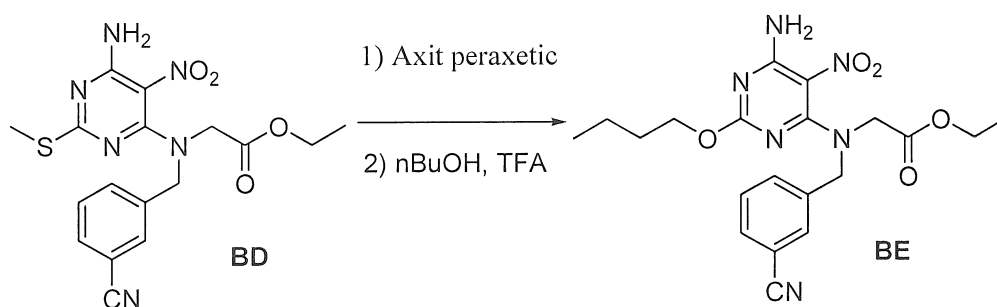
1H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,25-1,85 (m, 6H) - [Muối HCl], LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₀N₇O₂: 424,2 (M+H⁺); Tìm được: 424,2 (M+H⁺), 212,7 ((M+2H⁺)/2).

Sơ đồ 21



Phương pháp XVII: BB được hòa tan (2,4g, 10mmol) trong THF khan (40ml) và khuấy trong khí quyển N₂ trong bể đá. Thêm nhỏ giọt dung dịch 7N NH₃ trong MeOH (1,6ml, 11mmol) trong 5-10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 phút. Thêm từng phần BC (2,2g, 10mmol) được hòa tan trong THF khan (4ml) vào hỗn hợp phản ứng trong 5-10 phút. Thêm DIPEA (1,7ml, 10mmol) thành nhiều lần trong 5-10 phút. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan lại sản phẩm trong lượng nhỏ EtOAc và thêm hexan để thu chất rắn, chất rắn này được thu lại và sấy khô trong chân không cao để thu BD (3,7g, 9,2mmol). ¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8,05 (s, rộng, 2H), 7,78-7,52 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, J = 6,9Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₇H₁₈N₆O₄S: 403,1 (M+H⁺); Tìm được: 403,0 (M+H⁺).

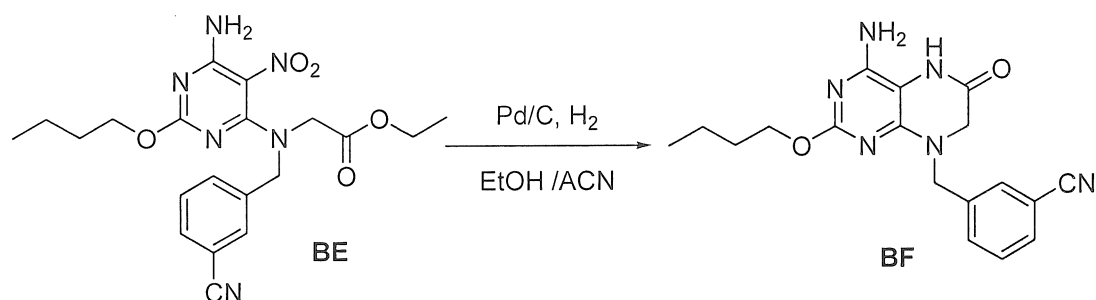
Sơ đồ 22



Phương pháp XVIII: BD (1g, 2,5mmol) được hòa tan trong axetonitril khan (25ml) và khuấy dưới khí quyển N₂ trong bể đá. Thêm nhỏ giọt dung dịch axit peraxetic 32% (2,1ml, 10mmol) trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Thêm dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa và khuấy trong 5-10 phút. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Sau đó, rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Trộn sản phẩm thu được với nBuOH (15ml) và TFA (963μl, 12,5mmol) và sau đó khuấy ở 100°C trong

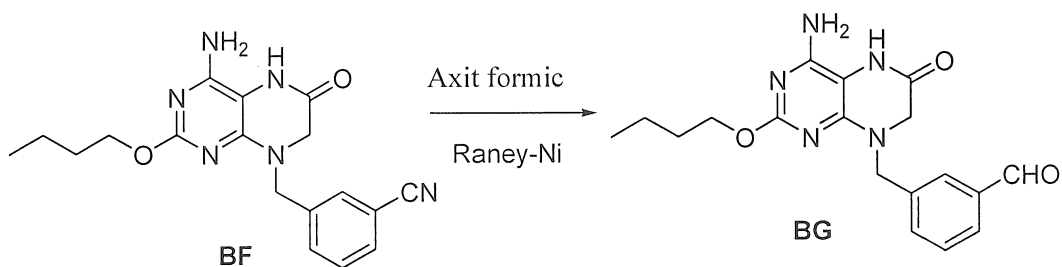
2-3 giờ. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế trên cột silica gel Combiflash (0-40% EtOAc trong hexan) để thu BE (830mg, 1,95mmol). $^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (CDCl_3) δ : 7,68-7,47 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H), 0,94 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$: 429,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 429,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 23



Phương pháp XIX: Hòa tan BE (650mg, 4,54mmol) trong EtOH và axetonitril. Thêm vào hỗn hợp này 10% Pd/C và khuấy dưới khí quyển H_2 trong 18 giờ. Thêm dung dịch HCl 0,5M (5ml) và lọc qua Xelit. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để thu BF (585mg, 1,5mmol). Tinh chế bằng HPLC chế hóa. $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 7,78-7,54 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,04 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$: 353,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 353,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 24

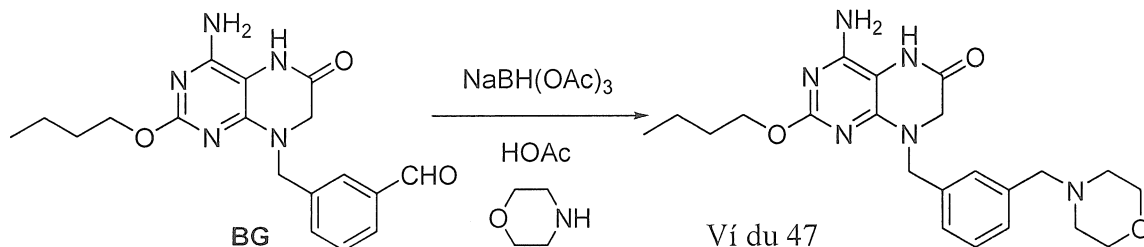


Phương pháp XX: Hòa tan BF (176mg, 0,5mmol) trong axit formic (2ml). Thêm Ni-Raney vào hỗn hợp và khuấy ở 80°C trong 90 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và rửa bằng axit formic. Pha loãng dịch lọc bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 lần), dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel Combiflash (0-10% MeOH trong DCM) để thu BG (40mg, 0,11mmol). $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ : 9,99 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,84-7,57 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,07 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,56

(m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$: 356,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 356,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 25

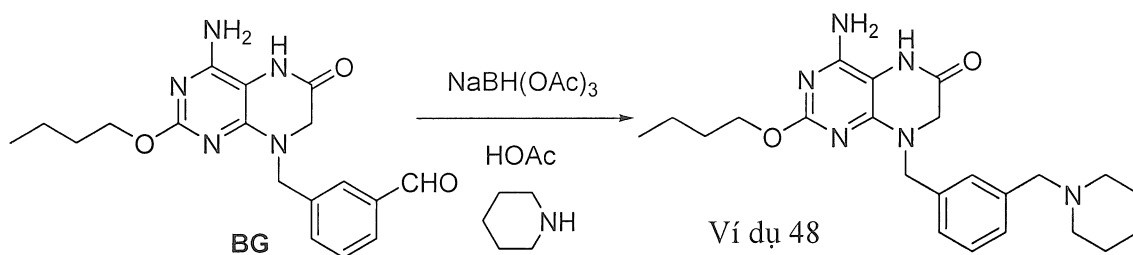
Ví dụ 47



Phương pháp XXI: Trộn BG (20mg, 0,056mmol) với axetonitril khan (500 μl). Thêm morpholin (15 μl , 0,169mmol) và HOAc (10 μl , 0,169mmol) và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36mg, 0,169mmol) và khuấy trong 3 giờ. Thêm tiếp morpholin (15 μl , 0,169mmol) và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36mg, 0,169mmol) và khuấy trong 16 giờ. Thêm MeOH và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5-10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần), sau đó rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC chế hóa để thu ví dụ 47 (15mg, 0,035mmol). ^1H -NMR: 300 MHz, (Metanol- d_4) δ : 7,72 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,46 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05-3,82 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 427,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 26

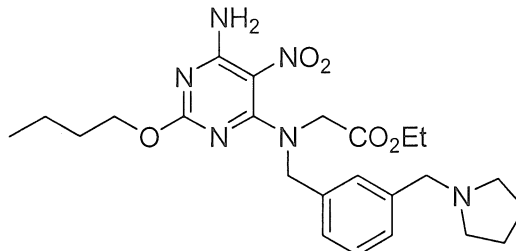
Ví dụ 48



Trộn BG (20mg, 0,056mmol) với axetonitril khan (5ml). Thêm piperidin (55 μl , 0,56mmol) và HOAc (16 μl , 0,28mmol) và khuấy trong 15 phút. Thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59mg, 0,28mmol) và khuấy trong 3 giờ. Thêm tiếp piperidin (55 μl , 0,56mmol) và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59mg, 0,28mmol) và khuấy trong 48 giờ. Thêm MeOH và dung dịch HCl 0,5M. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc lý HPLC chế hóa để thu ví dụ 48 (13,8mg, 0,033mmol). ^1H -NMR: 300 MHz, (Methanol- d_4) δ : 7,51-7,45 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (s,

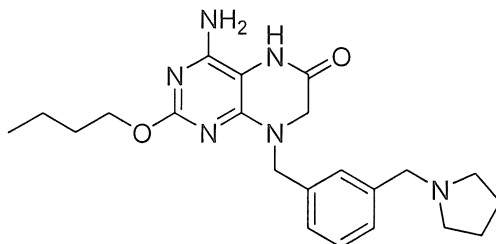
2H), 4,18 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,14 (s, rộng, 4H), 1,82-1,67 (m, 8H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,2Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₂N₆O₂: 425,3 (M+H⁺); Tìm được: 425,2 (M+H⁺).

Hợp chất BH: Được tổng hợp theo phương pháp X:



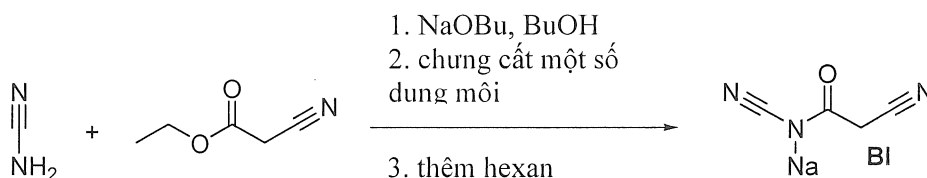
Etyl-N_α-[4-amino-2-n-butoxy-5-nitropyrimidin-6-yl],N_α-[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,24-7,31 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,14-4,23 (m, 6H), 3,62 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₅N₆O₅: 487,6 (M+H⁺); Tìm được: 487,2 (M+H⁺).

Ví dụ 49: Được tổng hợp theo phương pháp XII:



4-amino-2-n-butoxy-8-[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-on: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H) - [muối HCl], LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,5 (M+H⁺); Tìm được: 411,3 (M+H⁺).

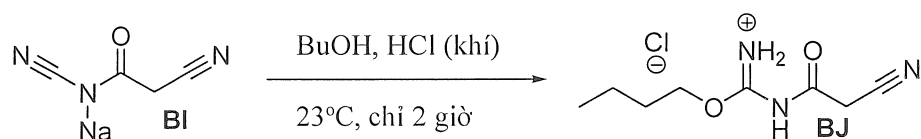
Sơ đồ 27



Phương pháp XXII: Xyanoaxetylxyanamit, muối mononatri (Hợp chất B). Trong bình thốt cổ đáy tròn dung tích 3000ml, dung dịch của xyanamit (50,0g, 1,19mol), etyl xyanoaxetat (126,4ml, 1,19mol), và n-BuOH khan (1000ml) được xử lý với 20% trọng lượng/trọng lượng NaOBu/BuOH (571ml, 1,19mmol) ở 23°C. Khuấy kỹ hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp trở nên

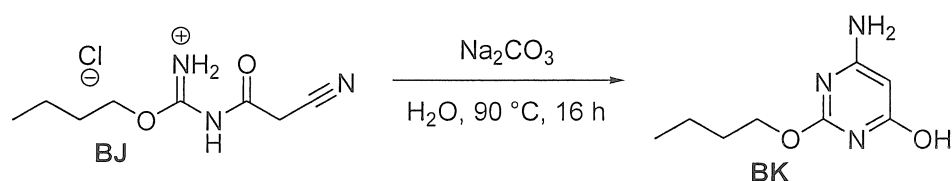
đục và đặc sệt. Sau 12-16 giờ, bình phản ứng được lắp với bộ chưng cất. Nhánh bên của bộ chưng cất được nối với sinh hàn hồi lưu dài (hồi lưu nước). Ở cuối sinh hàn, gắn ống nối Claisen Vacuum và dẫn vào bình thu (bình thót cổ đáy tròn dung tích 2000ml, được làm lạnh trong bể đá). Tất cả các mối nối thủy tinh tròn được bôi trơn và kẹp chặt. Áp suất của hệ thống là chân không 10mmHg hoặc thấp hơn, nhiệt độ 23°C (xảy ra sự sôi nhẹ nhàng. Sử dụng bể khô/axeton trong bể ngón tay hai lớp để bắt hơi không ngưng tụ). Khi hỗn hợp sôi ít nhất, đun nóng bên ngoài hỗn hợp phản ứng lên 45-60°C (trong bể dầu hoặc nước), và dung môi (1100ml) được cất loại. Giải phóng chân không, và trong khi hệ thống vẫn ấm, thêm hexan (2000ml). Làm mát hệ thống xuống 23°C, và quan sát được sự kết tủa. Lọc huyền phù qua phễu thủy tinh frit thô để giữ lại chất rắn. Bã lọc được rửa bằng hexan trong khi hút (2x250ml; mỗi lần khuấy bã lọc/hexan, sau đó tiến hành hút). Sau đó, sấy bã lọc trong tủ sấy chân không ở 40-45°C qua đêm, thu được xyanoaxetylxyanamid, muối mononatri (128,14g, hiệu suất 82%) dạng bột chảy tự do, dễ hút ẩm. Bột ngay lập tức được cho vào lọ thủy tinh và bảo quản trong bình tránh ẩm.

Sơ đồ 28



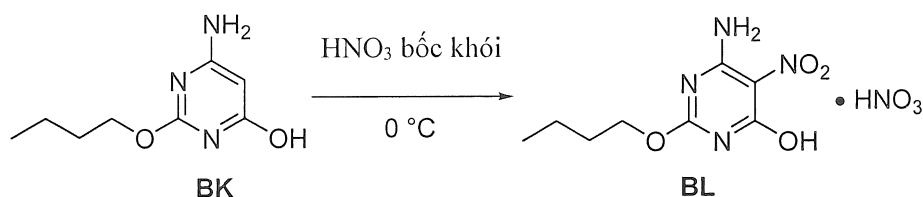
Phương pháp XXIII: N-xyanoaxetyl-butylisouronium clorua (Hợp chất BJ). Huyền phù của xyanoaxetylaminat, muối mononatri BI (20,0g, 153mmol) trong n-BuOH (300ml) được xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 100ml, 400mmol). Trong suốt quá trình thêm HCl, huyền phù trở nên keo hơn và có sự tỏa nhiệt nhẹ tới nhiệt độ bên trong 35°C, sau đó, hỗn hợp phản ứng chuyển sang dạng đặc quánh. Sau 2 giờ, thêm cẩn thận 10% trọng lượng/thể tích dung dịch NaHCO₃ (200ml) (sủi bọt) cho đến khi độ pH của pha nước đạt giá trị 7,5. Thu lấy pha hữu cơ, làm khan (Na₂SO₄) và lọc qua phễu thủy tinh frit, sau đó chuyển vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 500ml. Chưng cất 330ml dung môi khỏi pha hữu cơ đã được làm khan bằng cách sử dụng quy trình nêu trên (bước 1, áp suất ~10mmHg, nhiệt độ bề 60°C). Phần cặn keo đặc chứa N-xyanoaxetyl-butylisouronium clorua thô, BJ, không bền và được sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo.

Sơ đồ 29



Phương pháp XXIV: 4-Amino-2-butoxy-6-hydroxypyrimidin (Hợp chất BK). Nhũ tương của toàn bộ N-xyanoaxetyl-butylisouronium clorua thô BJ (33,35g, 153mmol) trong hỗn hợp của dioxan và n-BuOH (~70ml) được xử lý bằng dung dịch 10% trọng lượng/thể tích Na_2CO_3 (200ml) và được khuấy kỹ ở 90°C trong 16 giờ. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng về 23°C trong giờ tiếp theo. Một kết tủa bán tinh thể màu trắng được tạo ra. Sau đó, làm lạnh hệ thống xuống 0°C trong 3 giờ, và thu lấy kết tủa màu trắng-nâu bằng cách lọc qua phễu thủy tinh frit thô. Rửa bã lọc bằng hexan (2x50ml) và sấy trong tủ sấy chân không ở 40°C , thu được sản phẩm mong muốn BK (14,1g, hiệu suất 50% cho cả hai bước). Pha nước được trung hòa sau đó được chiết bằng CH_2Cl_2 (3x50ml). Gộp các dịch chiết lại, làm khan (MgSO_4), lọc, và cô để thu dầu màu nâu. Sau khi để ở 23°C qua đêm, dầu được hóa rắn. Chất rắn nhớt được nghiền nhỏ với hexan (50ml) và lọc. Chất rắn thu được được chứng minh là sản phẩm tinh khiết (1,17g, hiệu suất 4%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 11,16 (s, rộng, 1H), 6,29 (s, rộng, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

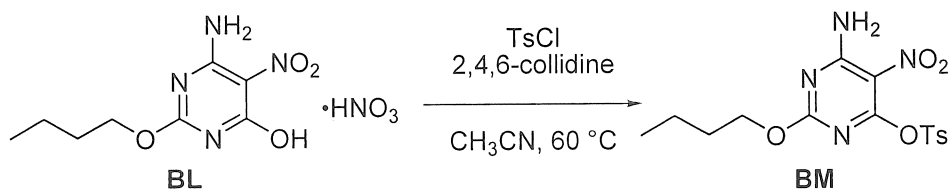
Sơ đồ 30



Phương pháp XXV: 4-Amino-2-butoxy-5-nitro-6-hydroxypyrimidin, BL (muối nitrat và bazơ tự do). Bình thốt cổ dung tích 50ml chứa dung dịch HNO_3 bốc khói (18ml) ở 0°C được xử lý bằng 4-amino-2-butoxy-6-hydroxypyrimidin BK (8,00g) qua phễu bổ sung rắn dưới N_2 . Pyrimidin được thêm vào với tốc độ 266mg mỗi phút trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng chuyển từ màu vàng sang màu đỏ đậm. Khi kết thúc bổ sung pyrimidin, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ nữa. Sau đó, chuyển từ từ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp của CH_2Cl_2 và H_2O (mỗi chất 100ml) ở 0°C . Sau khi kết thúc bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng trong 30 phút. Kết tủa màu hồng tạo thành và được thu lại bằng cách lọc chân không. Phân tích LCMS và ^1H NMR trong DMSO (giống với các giá trị dưới đây) cho thấy hợp chất là muối mononitrat của sản phẩm (6,63g, hiệu suất 52%). Pha hữu cơ được thu lại. Chiết kỹ pha nước bằng CH_2Cl_2 (các phần 100ml) cho đến khi pha nước không còn vết sản phẩm. Gộp tất cả các pha hữu cơ lại, làm khan (MgSO_4), lọc, và cô đặc. Phần cặn được tinh chế trên silica gel bằng sắc ký nhanh (Rửa giải: CH_2Cl_2 : MeOH 100/0 đến 80/20, gradient tuyến tính) thu được sản phẩm mong muốn BL là bazơ tự do (2,02g, hiệu suất 20%) (bột màu vàng). ^1H NMR (bazơ tự do hoặc muối nitrat, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 12,07 (s, rộng, 1H), 8,83 (s, rộng, 1H),

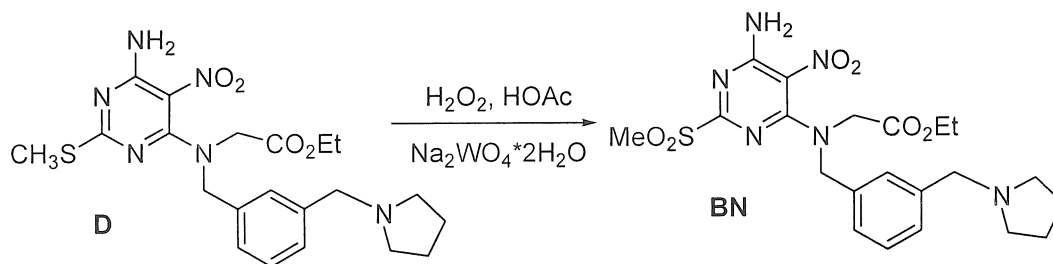
8,77 (s, rộng, 1H), 4,36 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Sơ đồ 31



Phương pháp XXVI: 4-Amino-2-butoxy-5-nitro-6-(para-toluenesulfonyloxy)pyrimidin (BM). Dung dịch của 4-amino-2-butoxy-5-nitro-6-hydroxypyrimidin BL (dạng muối nitrat, 8,00g, 27,5mmol, 1,00 đương lượng, xem ghi chú dưới đây) trong axetonitril (80,0ml) được xử lý bằng 2,4,6-collidin (được chưng cất trong chân không từ NaH, 10,90ml, 82,4mmol, 3,00 đương lượng), sau đó bằng TsCl (26,21g, 0,138mol, 5,00 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở 60°C . Ở điểm này, quan sát được 95% độ chuyển hóa thành sản phẩm sử dụng phương pháp phân tích LC-MS (nước/axetonitril (với vết AcOH) 95:5-2:98 trên cột song sinh C-18). Thêm nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng ở 0°C vào hỗn hợp của H_2O (400ml) và CH_2Cl_2 (200ml). Sau 10 phút, chiết hỗn hợp (3x200ml CH_2Cl_2). Gộp tất cả các pha hữu cơ lại, làm khan (Na_2SO_4), lọc, và cô đến tổng thể tích 50ml. Dung dịch của sản phẩm thô được tinh chế bằng cách tải trực tiếp lên cột silica gel 330g, sau đó bằng sắc ký (Rửa giải: hexan/EtOAc 9:1 $\rightarrow$ 0:100) tạo ra BM bán tinh khiết bị lẫn 2,4,6-collidin. Chất rắn nhón được cho vào hexan (50ml) và khuấy mạnh, sau đó lọc qua phễu thủy tinh frit. Bã lọc được rửa bằng nhiều lần 30ml hexan cho đến khi không thấy còn collidin, thu được sản phẩm BM tinh khiết (5,44g, hiệu suất 52%). ^1H NMR trong CDCl_3 được thu, cùng với phân tích bằng LCMS. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,95 (s, rộng, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,19 (s, rộng, 1H), 4,26 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,73 (app. quintet, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,43 (app. sextet, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

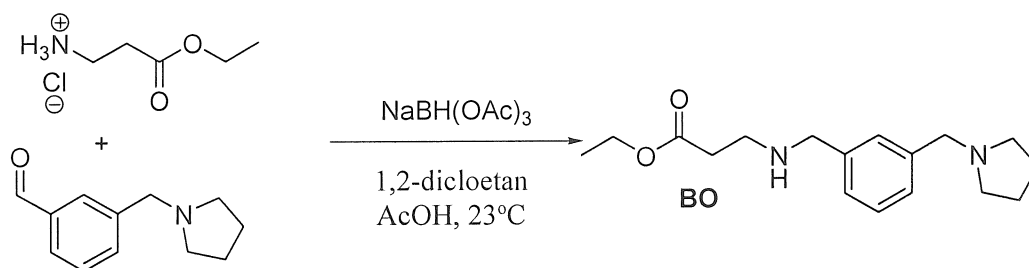
Sơ đồ 32



Phương pháp XXVII: Ethyl- N_α -[4-amino-2-metansulfonyl-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[3'-(pyrrolidin-1''-ylmethyl)-benzyl]-glyxinat (BN). Huyền phù của sulfit D (100mg, 0,217mmol)

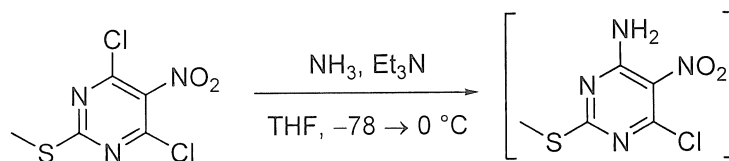
trong EtOH (2,0ml) được thêm AcOH băng (124 μ l, 2,17mmol) và natri voframat dihydrat (21,5mg, 65,1 μ mol). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, và thêm nhỏ giọt dung dịch 30% hydro peroxit (245 μ l, 2,17mmol) trong 2 phút. Sau 9 giờ, thêm hỗn hợp phản ứng vào dung dịch 10% trọng lượng/thể tích Na₂S₂O₃ (6ml) ở 0°C. Sau 5 phút, chiết hỗn hợp phản ứng bằng CH₂Cl₂ (7x10ml). Các pha hữu cơ được gộp lại và làm khan bằng Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không đến khi thu được dạng bột màu vàng, chứa sulfon BN và sulfoxit tương ứng là hỗn hợp 1:1 (45,5mg, hiệu suất 43% trên cơ sở khối lượng sulfon). Trong tất cả các phản ứng say đây, cả sulfoxit và sulfon đều phản ứng giống nhau. ¹H NMR (sulfon, CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,50-7,24 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 4H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₉N₆O₆S (sulfon): 493,2 (M+H⁺); Tìm được: 493,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 33



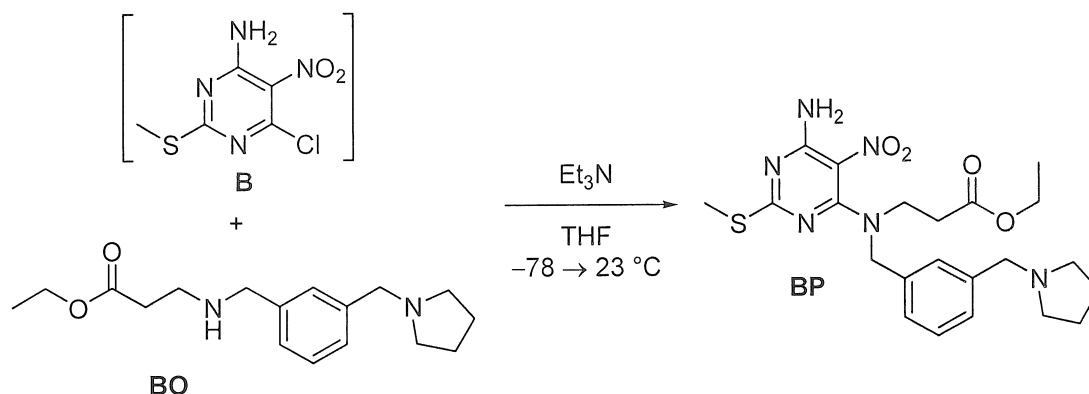
Phương pháp XXVIII: Ethyl-N β -[3-(pyrrolidin-1'-ylmethyl)-benzyl]- β -alaninoat (BO). Huyền phù của ethyl β -alaninoat hydroclorua (890mg, 6,39mmol, 1,1 đương lượng), 3-(pyrrolidin-1'-ylmethyl)-benzaldehyt (1,10g, 5,81mmol, 1,0 đương lượng), NaBH(OAc)₃ (2,46g, 11,6mmol, (20 đương lượng), và 1,2-dicloetan (7,0ml) được thêm AcOH băng (830 μ l, 5,81mmol, 1,0 đương lượng) ở 23°C. Để tăng khả năng lưu động, thêm tiếp 1,2-dicloetan (500 μ l). Sau 75 phút, cẩn thận dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 0,1M, điều chỉnh độ pH tới giá trị ~3. Sau đó, thêm dung dịch Na₂CO₃ bão hòa cho đến khi độ pH=8. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng CH₂Cl₂ (3x150ml). Gộp tất cả các pha hữu cơ lại, làm khan (Na₂SO₄), lọc, và cô đến dạng dầu màu vàng nhạt BO (740mg, hiệu suất 44%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,21 (m, 4H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,99 (s, rộng, 1H), 2,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 2,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₇H₂₇N₂O₂: 291,2 (M+H⁺); Tìm được: 291,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 34



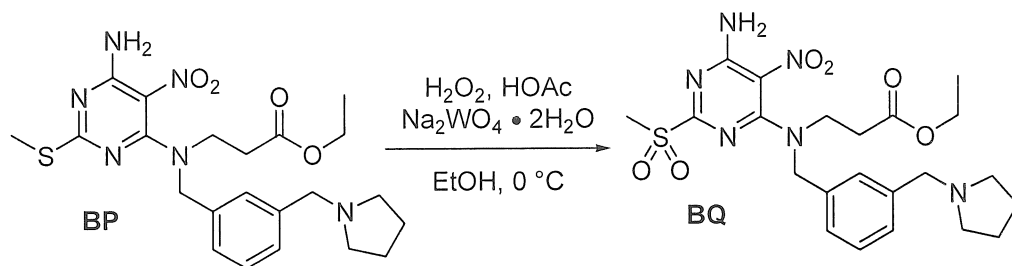
Phương pháp XXIX: 4-Amino-6-clo-2-metylthio-5-nitropyrimidin (B). Dung dịch của 4,6-diclo-2-(metylthio)-5-nitropyrimidin (3,53g, 14,7mmol) trong THF (15ml) ở -78°C được thêm Et_3N (3,75ml, 27,0mmol), sau đó thêm NH_3 (7N trong MeOH, 1,80ml, 12,86mmol). Sau đó, làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 0°C và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa sản phẩm thô B được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo (Sơ đồ 35).

Sơ đồ 35



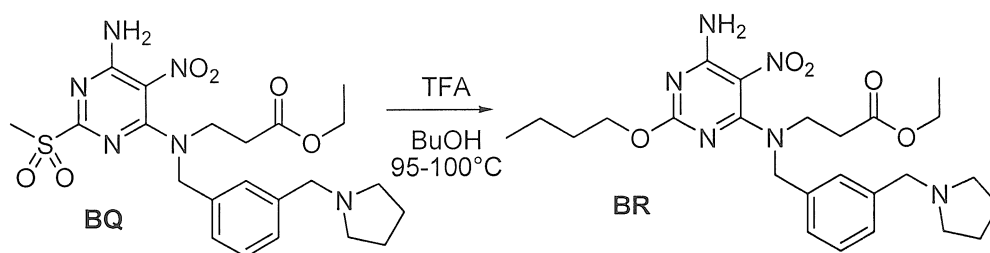
Phương pháp XXX: Hợp chất BP. Dung dịch của 4-amino-6-clo-2-(metylthio)-5-nitropyrimidin (từ phản ứng nêu trên) ở -78°C được thêm Et_3N (3,75ml, 27,0mmol) và etyl-N β -[3-(pyrrolidin-1'-ylmethyl)-benzyl]- β -alaninoat (3,56g, 12,3mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 23°C qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (dư) và chiết bằng EtOAc (2 lần). Gộp tất cả các pha hữu cơ lại, làm khan (Na_2SO_4), lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng silica gel sử dụng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (đồng thể) làm dung môi rửa giải, thu được sản phẩm BP (6,5g, hiệu suất không xác định được vì có mặt một ít dung môi). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,16 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,54-2,45 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^{+}$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: 475,2 ($\text{M}+\text{H}^{+}$); Tìm được: 475,0 ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

Sơ đồ 36



Phương pháp XXXI: Hợp chất BP. Dung dịch của sulfit BP (869mg, 1,83mmol), trong EtOH tuyệt đối (20ml) ở 0°C được thêm natri voframat dihydrat (180mg, 0,550mmol), sau đó thêm AcOH băng (590μl, 18,3mmol). Cuối cùng, thêm nhỏ giọt dung dịch 30% H₂O₂ (2,77ml, 18,3mmol). Khi phản ứng kết thúc, thêm nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp của dung dịch 10% trọng lượng/thể tích Na₂S₂O₃ (dư so với H₂O₂) và CH₂Cl₂. Chiết hỗn hợp lặp lại bằng CH₂Cl₂. Gộp các dịch chiết hữu cơ lại, làm khan (Na₂SO₄), lọc, và cô cho đến khi thu được chất rắn màu vàng (3,0g, hiệu suất không xác định vì còn có mặt một ít AcOH và CH₂Cl₂). Chất rắn thô BQ được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₆S: 507,2 (M+H⁺); Tìm được: 507,1 (M+H⁺).

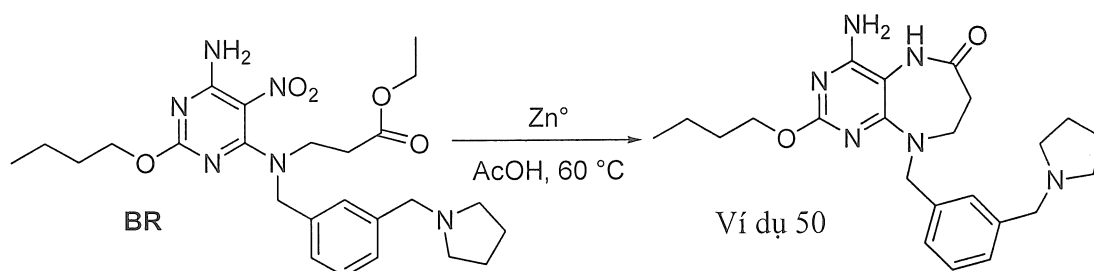
Sơ đồ 37



Phương pháp XXXII: Hợp chất BR. Dung dịch của sulfon BQ (sản phẩm thô từ phản ứng trên, khối lượng thực 927mg) trong n-butanol (15ml) được xử lý bằng TFA (420μl) và khuấy ở 95°C. Thêm tiếp TFA (280μl) sau 2,5 giờ, và đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 100°C, sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (8 lần), và gộp tất cả các pha hữu cơ lại, làm khan (Na₂SO₄), lọc, và cô đặc. Phần cặn được tinh chế trên silica gel, sử dụng 20% MeOH trong CH₂Cl₂ (đồng thể) để rửa giải. Các phân đoạn chứa sản phẩm, là sản phẩm bán tinh khiết, được gộp lại và tinh chế trên cột sắc ký đảo pha C-18 (rửa giải lần thứ nhất: H₂O/CH₃CN 100:0 → 0:100; rửa giải lần thứ hai: CH₃CN/MeOH 100:0 → 0:100) thu được sản phẩm tinh khiết BR (59mg, hiệu suất không được xác định). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,06 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,52-2,43 (m, 4H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 2H), 1,22 (t, J =

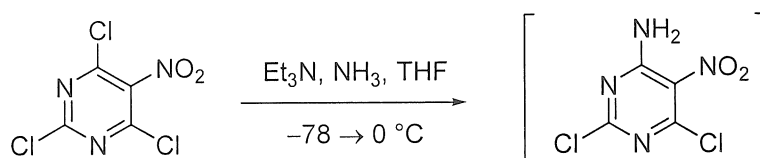
7,0, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,3 (M+H⁺); Tìm được: 501,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 38: Ví dụ 50



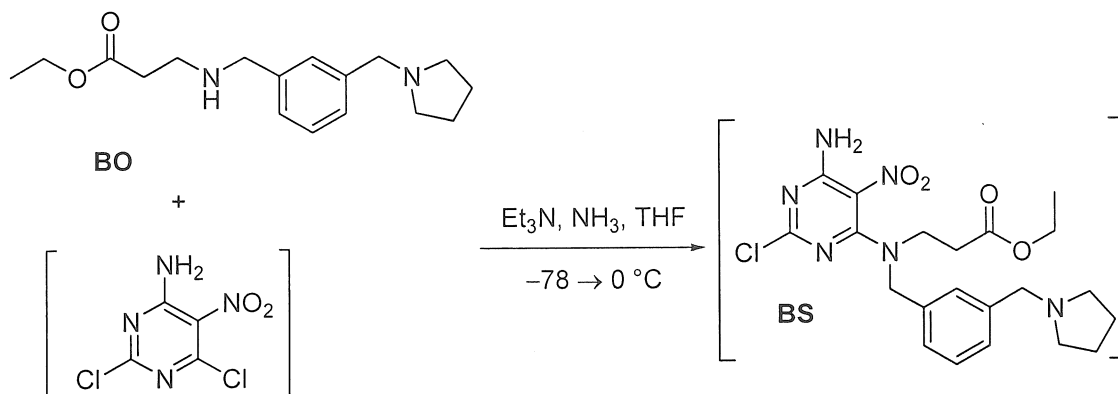
Phương pháp XXXIII: Ví dụ 50. Huyền phù của hợp chất nitro BR (5,0mg) và bột kẽm (6,5mg) trong AcOH băng (500μl) được đun nóng lên 60°C. Sau 1 giờ, thêm tiếp bột kẽm (6,5mg), và tiếp tục đun nóng. Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O (500μl) và tinh chế trực tiếp trên cột sắc ký đảo pha C-18 4,3g (rửa giải bằng dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 100:0 → 0:100) thu được ví dụ 50 (3,9mg, hiệu suất 78%) là muối di-HCl. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,57-7,39 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,64 (app. Quintet, J = 6,5 Hz, 2H), 1,34 (app. Septet, J = 7,0 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,3 (M+H⁺); Tìm được: 425,3 (M+H⁺).

Sơ đồ 39



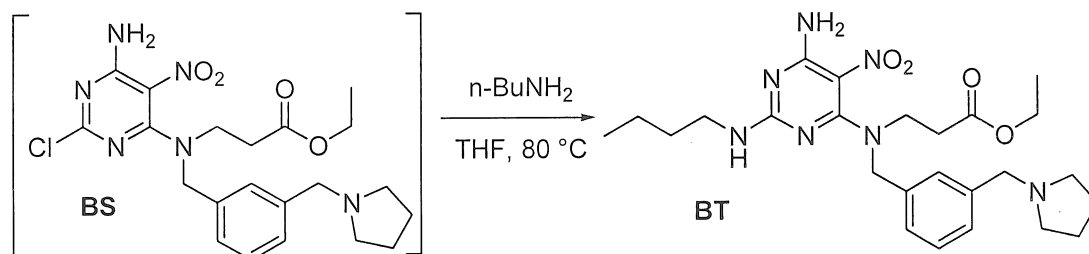
Phương pháp XXXIV, phần 1: 6-amino-2,4-diclo-5-nitropyrimidin. Dung dịch của 2,4,6-triclo-5-nitropyrimidin (94mg, 0,413mmol) trong THF (5ml) được làm lạnh xuống -78°C và được xử lý bằng Et₃N (110μl, 0,757mmol), sau đó bằng NH₃ (7N trong MeOH, 50μl, 0,344mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 0°C. Khi phân tích TLC chỉ ra sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu, dung dịch sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo (sơ đồ 40).

Sơ đồ 40



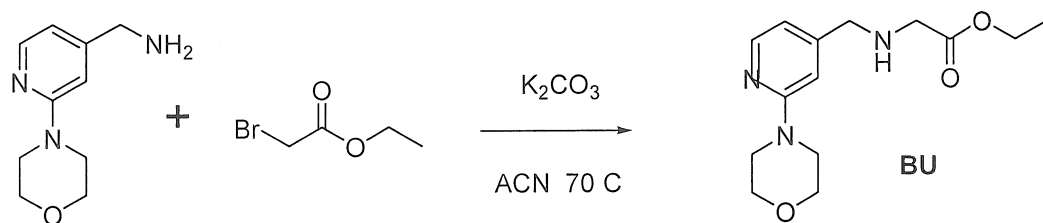
Phương pháp XXXIV, phần 2: Hợp chất BS. Dung dịch của 6-amino-2,4-diclo-5-nitropyrimidin thô (từ phản ứng trên) được làm lạnh xuống -78°C và thêm Et_3N (110 μl , 0,757mmol), sau đó thêm dung dịch ethyl-N β -[3-(pyrrolidin-1'-ylmetyl)-benzyl]- β -alaninoat (100mg, 0,344mmol) trong THF (1,0ml). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 0°C . Sau 80 phút, phản ứng hoàn thành chuyển hóa thành BS. Phân tích một lượng nhỏ bằng LCMS. Dung dịch còn lại được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. LCMS-ESI $^{+}$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 463,2 ($\text{M}+\text{H}^{+}$); Tìm được: 463,1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$ cho ^{35}Cl) và 465,1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$ cho ^{37}Cl).

Sơ đồ 41



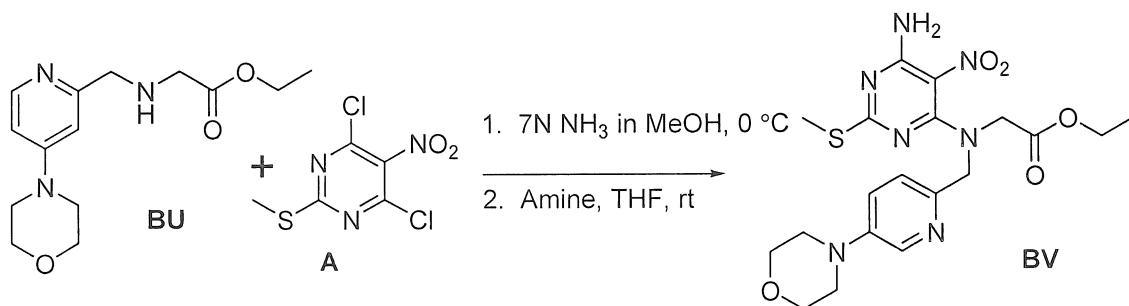
Phương pháp XXXIV, phần 3: Hợp chất BT. Dung dịch của clopyrimidin BS thô (từ phản ứng trên) trong THF được xử lý bằng n-butylamin (170 μl) và đun nóng lên 80°C . Sau 2,5 giờ, thêm H_2O (100 μl) để cải thiện khả năng lưu động, và tiếp tục đun nóng. Phản ứng đã hoàn thành được tải trực tiếp lên cột sắc ký đảo pha C-18 và được sắc ký (rửa giải: dung dịch 0,1% trọng lượng/thể tích TFA/ CH_3CN 100:0 $\rightarrow$ 0:100), thu sản phẩm BT tinh khiết (23,5mg, hiệu suất 14% cho cả ba bước). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,14 (m, 4H), 4,64-4,61 (app. d, rộng, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,69-1,24 (m, 4H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^{+}$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$: 500,3 ($\text{M}+\text{H}^{+}$); Tìm được: 500,1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

Sơ đồ 42



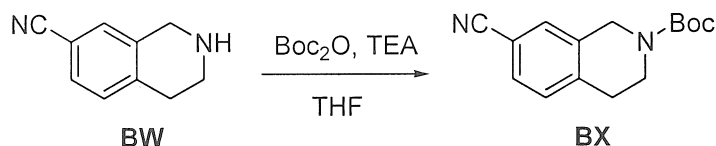
Phương pháp XXXV: Hợp chất BU. (2-Morpholinopyridin-4-yl)metylamin (900mg, 4,657mmol) được hòa tan trong axetonitril và được trộn với kali carbonat rắn (2,52g, 18,23mmol) sau đó đun nóng lên 70°C. Sau đó, thêm etyl-2-bromoaxetat (566μl, 5,114mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong 10-15 phút và tiếp tục khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 45 phút, trong đó sự tiêu thụ SM được theo dõi bằng phân tích HPLC. Đưa hỗn hợp ra khỏi nguồn nhiệt, làm mát về nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (100ml) và H₂O. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước muối (3 lần) và làm khan bằng Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Sản phẩm mong muốn BU thu được với hiệu suất 84,4% và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 43



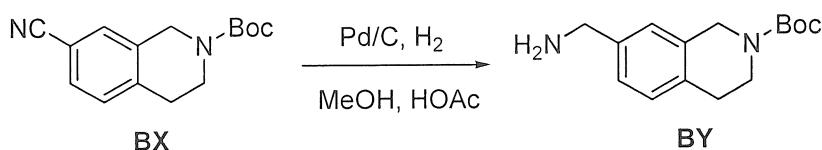
Phương pháp XXXVI: Hợp chất BV. Hòa tan diclopyrimidin A (1,0715g, 4,502mmol) trong 25ml THF và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NH₃ (3,5 đương lượng) và khuấy lạnh hỗn hợp trong 1 giờ. Sau đó, nhỏ giọt aminoeste (1,22g, 4,37mmol) trong dung dịch 10ml THF trong 10-15 phút, và làm ấm hỗn hợp thu được về nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước, pha loãng bằng EtOAc và điều chỉnh độ pH ≥ 8 sử dụng K₂CO₃ rắn. Rửa hỗn hợp bằng nước, nước muối, sau đó làm khan bằng natri sulfat và cô trong chân không. Sắc ký sản phẩm thô trên silica, rửa giải bằng CH₂Cl₂ và 20% MeOH/CH₂Cl₂ qua 10-15 thể tích cột để thu BV.

Sơ đồ 44



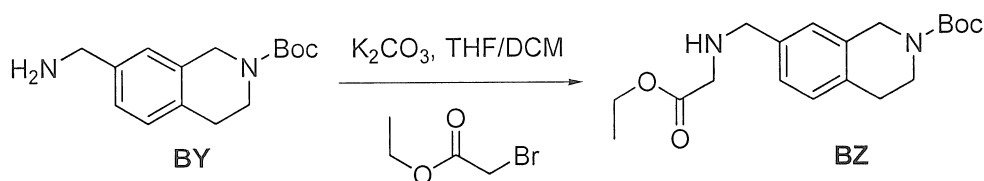
Phương pháp XXXVII: Hợp chất BX. Hợp chất BW (500mg, 3,16mmol) được thêm vào THF (15ml). Thêm triethylamin (659 μ l, 4,74mmol). Thêm dung dịch Boc anhydrit (759mg, 3,48mmol) trong THF thành nhiều lần. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), sau đó bằng dung dịch axit xitric 5% và sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Dịch chiết hữu cơ được làm khan bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc trong hexan) để thu BX (751mg, 2,9mmol). ¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,44-7,25 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,7Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,0Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Sơ đồ 45



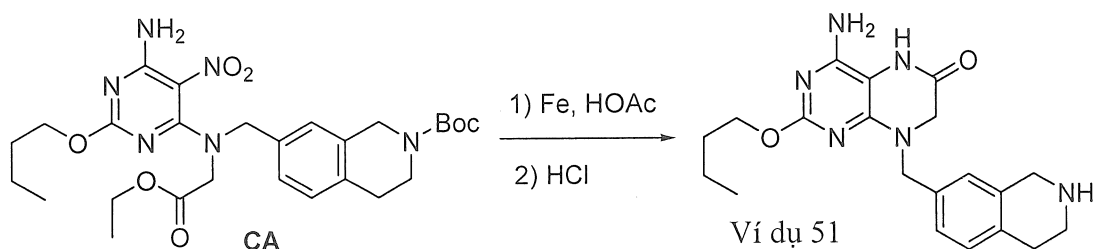
Phương pháp XXXVIII: Hợp chất BY. Hợp chất BX (751mg, 2,9mmol) được hòa tan trong MeOH. Dung dịch này được thêm HOAc (300 μ l) và 10% Pd/C. Khuấy hỗn hợp dưới áp suất H₂ ở 1atm trong 6 giờ. Lọc hỗn hợp qua Xelit và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu BY (474mg, 1,47mmol). ¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,13 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₁H₁₅N₂O₂: 206,1 (M-tBu+H⁺); Tìm được: 206,8 (M-tBu+H⁺).

Sơ đồ 46



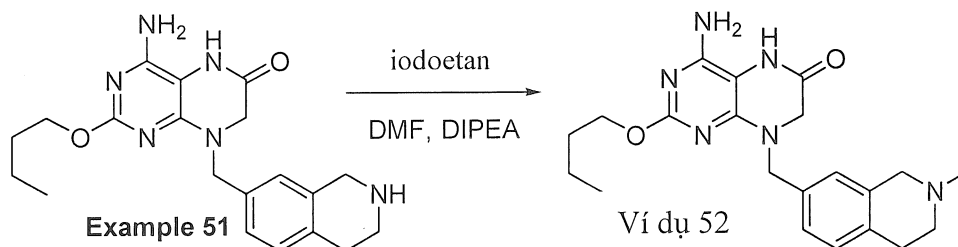
Phương pháp XXXIX: Hợp chất BZ. Hợp chất BY (474mg, 1,47mmol) được thêm vào THF khan (15ml). Thêm kali carbonat và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới N₂ trong bể đá. Thêm nhỏ giọt dung dịch etyl bromoaxetat. Thêm CH₂Cl₂ khan (5ml) và khuấy hỗn hợp trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký HPLC chế hóa để thu BZ (180mg, 0,52mmol). ¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,12 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,2Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₉H₂₈N₂O₄: 349,2 (M+H⁺); Tìm được: 348,9 (M+H⁺).

Sơ đồ 47: Ví dụ 51



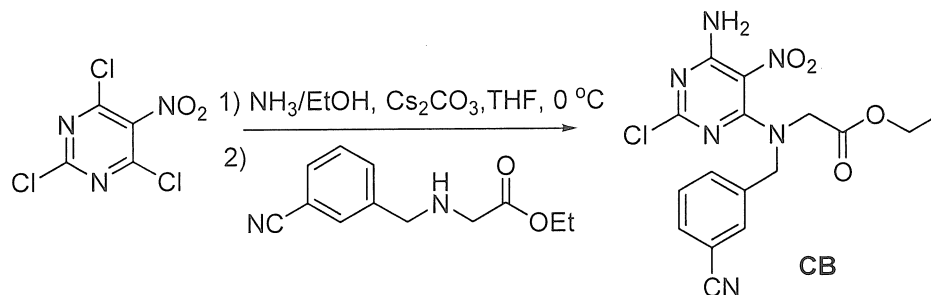
Phương pháp XL: Ví dụ 51. Hợp chất CA được hòa tan trong HOAc (6ml). Thêm bột sắt vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Lọc và rửa hỗn hợp phản ứng bằng HOAc. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Hợp chất trung gian lactam được bảo vệ Boc được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-5% MeOH trong CH₂Cl₂). Sau đó, hòa tan sản phẩm trong MeOH, thêm dung dịch 4N HCl trong dioxan. Khuấy hỗn hợp trong 30-60 phút, cô dưới áp suất giảm, và sau đó tinh chế bằng sắc ký HPLC chế hóa cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 5-100% axetonitril chứa 0,1% TFA để thu ví dụ 51 (109mg, 0,28mmol). ¹H NMR: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,30-7,22 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,45 (t, J = 6,3Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₀H₂₇N₆O₂: 383,2 (M+H⁺); Tìm được: 383,0 (M+H⁺).

Sơ đồ 48: Ví dụ 52



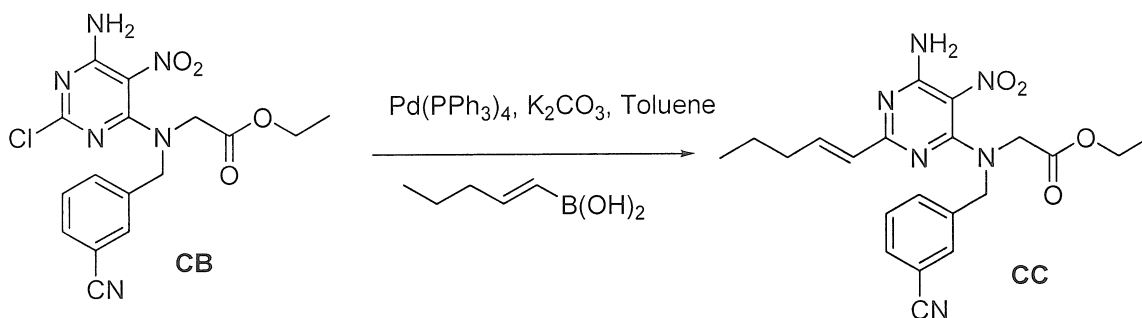
Phương pháp XLI: Ví dụ 52. Ví dụ 51 (20mg, 0,0417mmol) được hòa tan trong DMF khan (1ml). Thêm vào dung dịch này iodoetan (3,7μl, 0,0459mmol) và DIPEA (16μl, 0,0917mmol). Khuấy hỗn hợp trong 14 giờ. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký HPLC chế hóa cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 5-100% axetonitril chứa 0,1% TFA để thu ví dụ 52 (6,4mg, 0,0156mmol). ¹H NMR: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,32-7,25 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,46 (t, J = 6,9Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,39-3,19 (m, 8H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 5H), 0,97 (t, J = 7,5Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,2 (M+H⁺); Tìm được: 411,1 (M+H⁺).

Ví dụ 49



Phương pháp XLII: Hợp chất CB. Dung dịch của 2,4,6-triclo-5-nitropyrimidin (200mg, 0,88mmol) trong THF (3ml) ở 0°C được thêm nhỏ giọt Cs_2CO_3 (286mg, 0,88mmol) và NH_3 trong EtOH (2M, 540 μl , 1,08mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau khi tiêu thụ hết 2,4,6-triclo-5-nitropyrimidin, thêm dung dịch của 3-((2-etoxy-2-oxoethylamino)metyl)benzonitril (190mg, 0,88mmol) trong THF (2ml) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Sau đó, để nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng tăng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Gộp các pha hữu cơ lại, làm khan bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silica gel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu CB. ^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,65-7,43 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 391,8 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 391,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

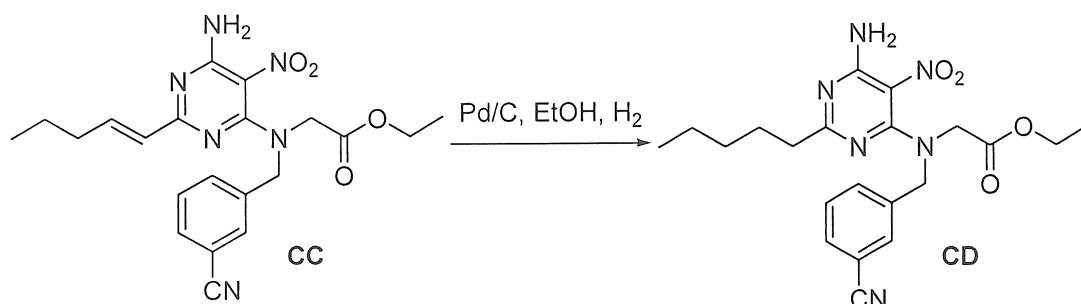
Sơ đồ 50



Phương pháp XLIII: Hợp chất CC. Dung dịch của CB trong toluen được thêm axit pent-1-enylboronic (420mg, 3,04mmol), K_2CO_3 (350mg, 3,07mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (353mg, 0,30mmol). Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở 100°C trong 4 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Gộp các pha hữu cơ lại, làm khan bằng Na_2SO_4 và lọc. Dịch lọc được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu CC. ^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,70-7,44 (m, 4H), 7,14-6,99 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,78 (s 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,59-1,14 (m, 2H), 1,28 (t, $J =$

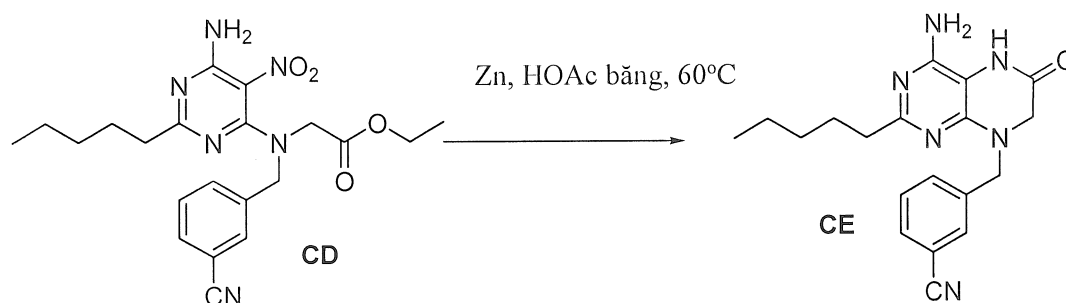
7,5 Hz, 3H), 0,98-0,91 (m, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₅N₆O₄: 425,5 (M+H⁺); Tìm được: 425,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 51



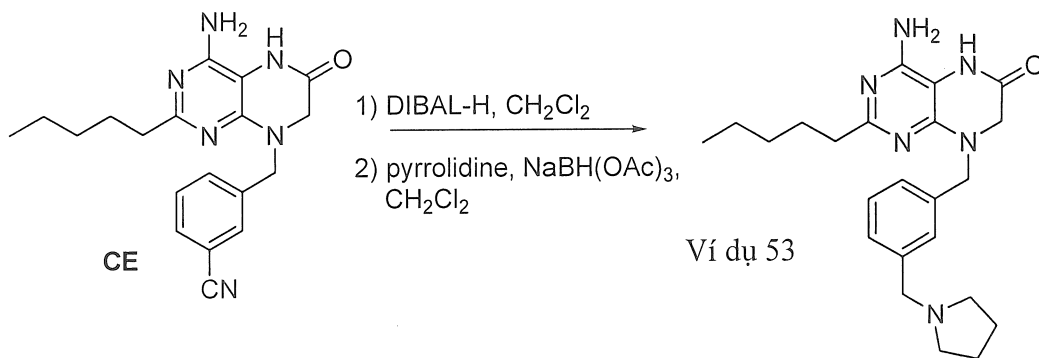
Phương pháp XLIV: Hợp chất CD. Dung dịch của CC (200mg, 0,47mmol) trong EtOH (5ml) được thêm Pd/C (100mg). Bình phản ứng được sục khí H₂ và sau đó được khuấy dưới khí quyển H₂ trong 20 phút. Sau đó, thêm tiếp Pd/C (30mg) và khuấy trong 10 phút nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc để thu CD, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₇N₆O₄: 427,5 (M+H⁺); Tìm được: 427,2 (M+H⁺).

Sơ đồ 52



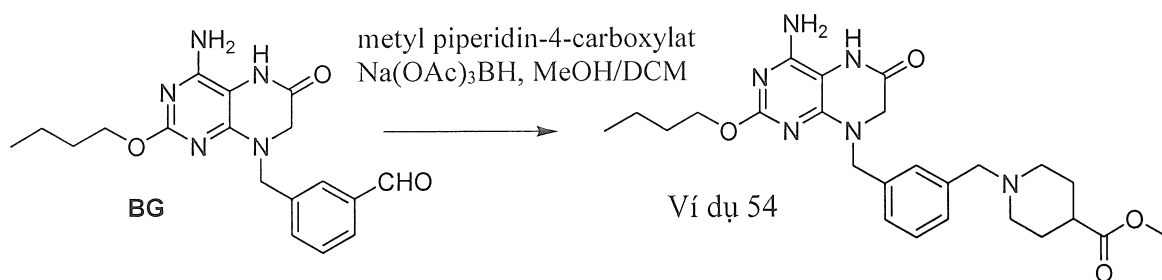
Phương pháp XLV: Hợp chất CE. Dung dịch của CD (120mg, 0,28mmol) trong axit axetic băng (3ml) được thêm bột kẽm (370mg, 5,7mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Tách loại dung môi đến khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Gộp các pha hữu cơ lại, làm khan bằng Na₂SO₄ và lọc. Cô đặc dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-100% EtOAc trong hexan) để thu CE. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,80-7,52 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,69-1,29 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₉H₂₃N₆O: 351,4 (M+H⁺); Tìm được: 351,2 (M+H⁺).

Sơ đồ 53: Ví dụ 53



Phương pháp XLVI: Ví dụ 53. Dung dịch của CE (50mg, 0,14mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml) ở 0°C được thêm nhỏ giọt DIBAL-H (1M trong toluen, 710μl, 0,71mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 15 phút. Dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Gộp các lớp hữu cơ lại, làm khan bằng Na₂SO₄ và lọc. Cô đặc dịch lọc. Hòa tan phần cặn trong CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 2ml) và thêm pyrrolidin (60μl, 0,72mmol), natri triaxetoxibohydrit (75mg, 0,35mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách nhỏ giọt dung dịch HCl 1N, lọc và tinh chế bằng sắc ký HPLC pha đảo (5-100% axetonitril trong H₂O) để thu ví dụ 53. ¹H-NMR (300 MHz, metanol-d₄): δ 7,49-7,47 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,90 (t, J = 6,6 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₃N₆O: 409,5 (M+H⁺); Tìm được: 409,1 (M+H⁺).

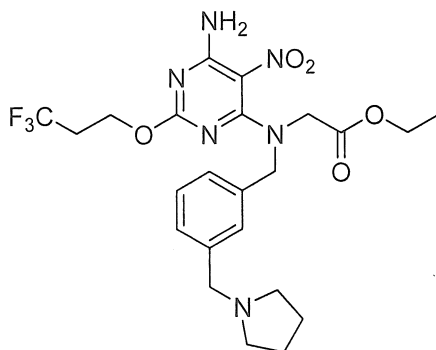
Sơ đồ 54: Ví dụ 54



Phương pháp XLVII: Ví dụ 54. Dung dịch của aldehyt BG (20mg, 0,056mmol) trong MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 3ml) được thêm metyl piperidin-4-carboxylat (40mg, 0,28mmol) và natri triaxetoxibohydrit (30mg, 0,14mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt dung dịch HCl 1N, lọc và tinh chế bằng sắc ký HPLC pha đảo (5-100% axetonitril trong H₂O) để thu ví dụ 54. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,53-7,48 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,87-1,82 (m,

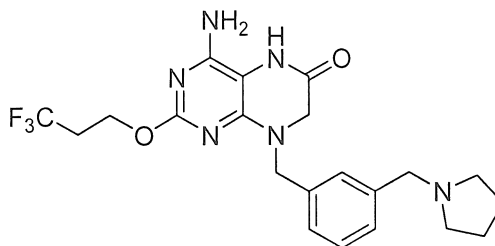
2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₅N₆O₄: 483,6 (M+H⁺); Tìm được: 483,3 (M+H⁺).

Hợp chất CF, được tổng hợp theo phương pháp XI



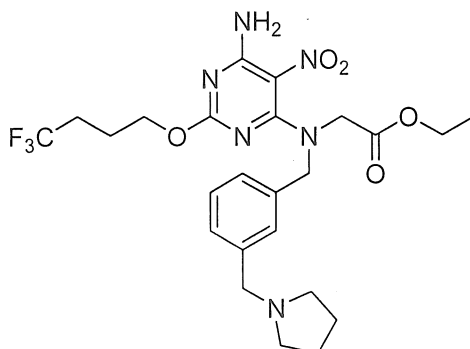
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,52-7,36 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,60 (qt, $J_{FH} = 8,5$ Hz, $J_{HH} = 6,3$ Hz, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), ¹⁹F NMR (CD₃OD, 282 MHz): δ -66,8 (t, $J_{FH} = 8,5$ Hz, 3F), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₀F₃N₆O₅: 527,2 (M+H⁺); Tìm được: 527,2 (M+H⁺).

Ví dụ 55, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



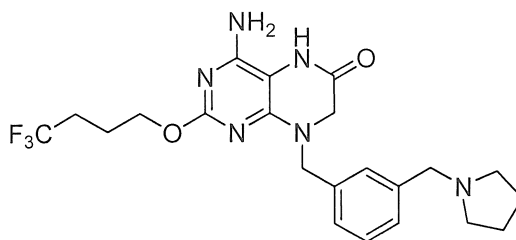
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,40 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 4H) [free base], ¹⁹F NMR (CD₃OD, 282 MHz): δ -66,8 (m, 3F), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₆F₃N₆O₂: 451,2 (M+H⁺); Tìm được: 451,2 (M+H⁺).

Hợp chất BI, Được tổng hợp theo phương pháp XI:



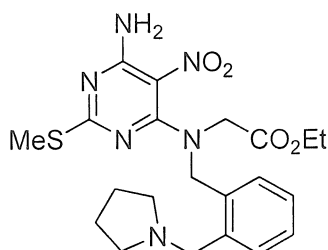
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,25 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,26 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,28 (qt, $J_{\text{FH}} = 11,4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), ^{19}F NMR (CD_3OD , 282 MHz): δ -68,5 (t, $J_{\text{FH}} = 11,4$ Hz, 3F), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$: 541,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 541,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 56, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



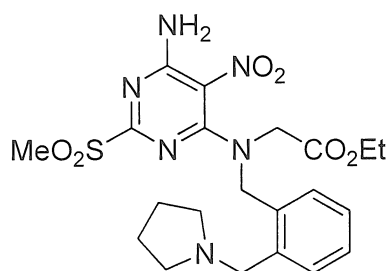
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,85 (m, 4H) [bazo tự do], ^{19}F NMR (CD_3OD , 282 MHz): δ -68,5 (m, 3F), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 465,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 465,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CG, Được tổng hợp theo phương pháp XV parts 1 and 2:



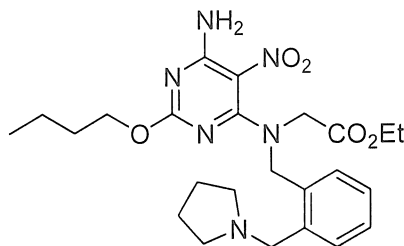
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,25-7,37 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,20 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 461,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất CH, Được tổng hợp theo phương pháp VIII:



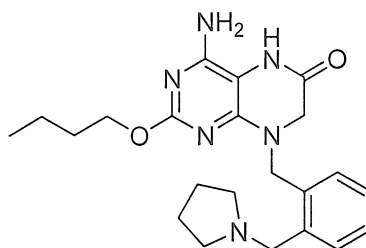
Etyl- N_α -[4-amino-2-metansulfonyl-5-nitropyrimidin-6-yl], N_α -[2'-(pyrrolidin-1''-ylmetyl)-benzyl]-glyxinat: LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 493,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 493,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất CI, Được tổng hợp theo phương pháp X:



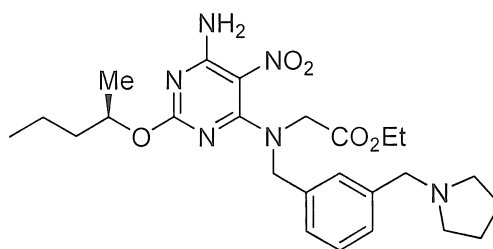
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,07-4,23 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 57, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



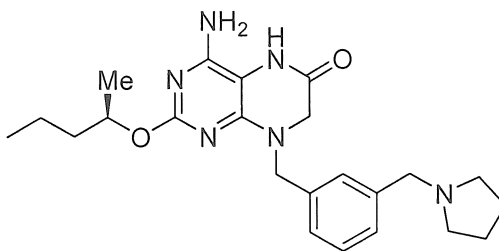
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,37-7,67 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz) - [HCl salt], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 411,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CJ, Được tổng hợp theo phương pháp XI:



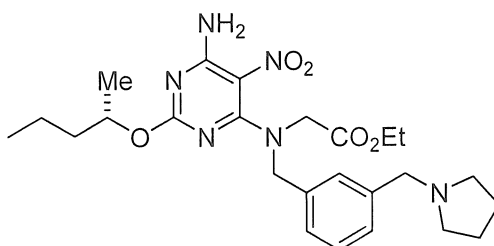
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 58, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



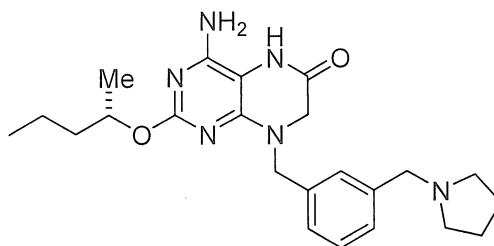
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [HCl salt], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CK, Được tổng hợp theo phương pháp XI:



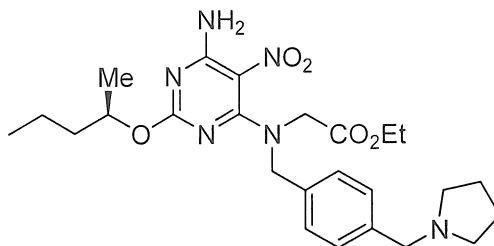
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 59, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



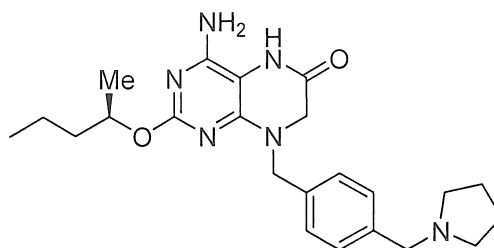
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [HCl salt], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CL, Được tổng hợp theo phương pháp XI:



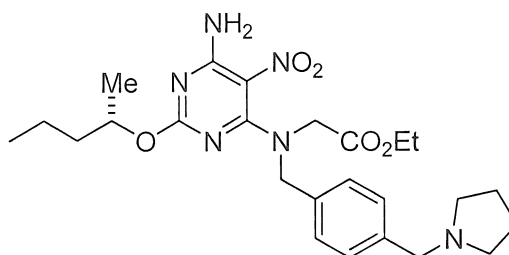
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 60, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



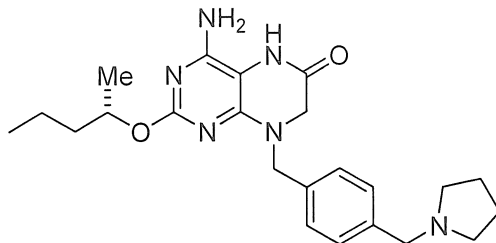
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [muối HCl], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CM, Được tổng hợp theo phương pháp XI:



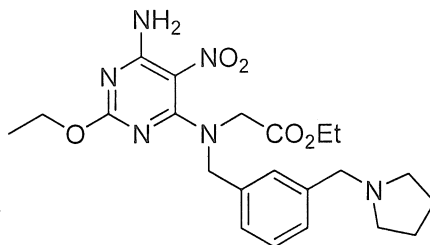
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 61, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



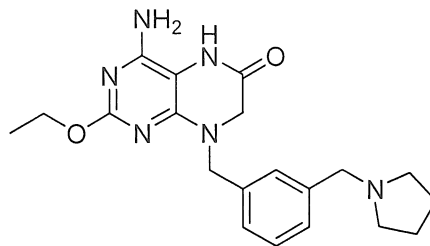
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [HCl salt], LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CN, Được tổng hợp theo phương pháp X:



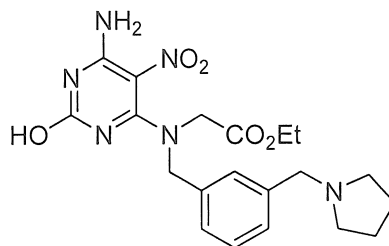
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,14-4,29 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,28 (m, 6H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$: 459,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 459,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 62, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



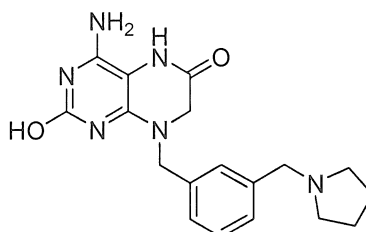
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,48 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$: 383,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 383,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CM, Được tổng hợp theo phương pháp X:



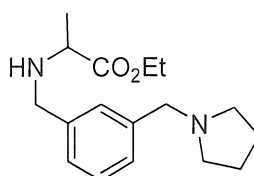
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,42-7,56 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$: 431,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 431,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 63, Được tổng hợp theo phương pháp XII:

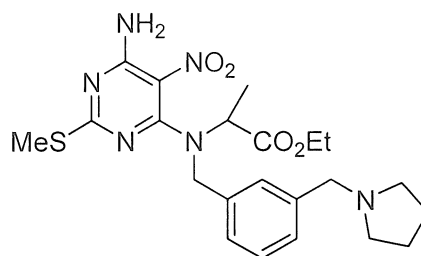


^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$: 355,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 355,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất CN, Được tổng hợp theo phương pháp IV và phương pháp VII phần 1 và 2:

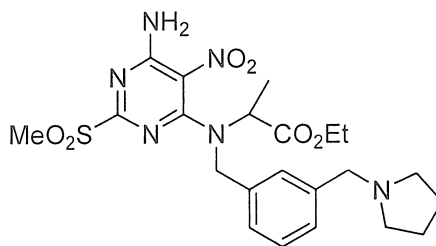


LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 291,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 291,2 ($\text{M}+\text{H}$).



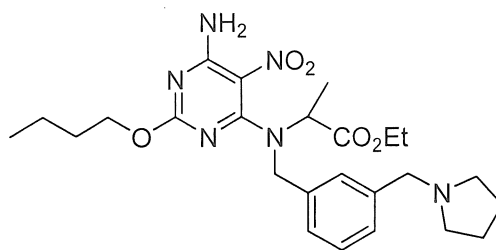
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,78 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,76 (m, 4H), 1,63 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 475,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 475,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất CO, Được tổng hợp theo phương pháp VIII:



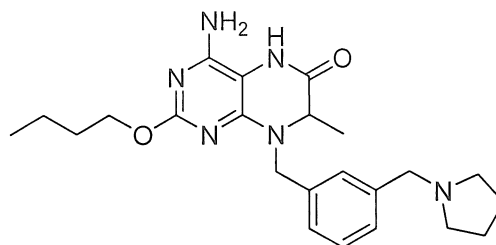
LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₆S: 507,6 (M+H⁺); Tìm được: 507,2 (M+H).

Hợp chất CP, Được tổng hợp theo phương pháp X:



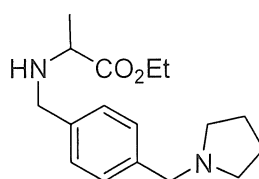
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,30 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,80 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7 Hz), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); Tìm được: 501,2 (M+H).

Ví dụ 64, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



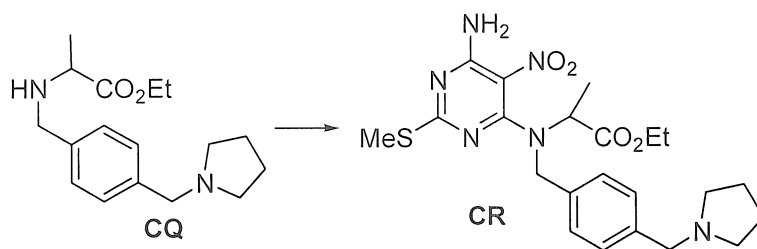
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,34 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (q, J = 7 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Tìm được: 425,2 (M+H).

Hợp chất CQ: Được tổng hợp qua IV:



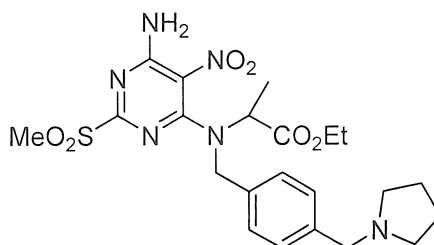
LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₂H₂₇N₂O₂: 291,4 (M+H⁺); Tìm được: 291,1 (M+H).

Hợp chất CR, Được tổng hợp theo phương pháp VII phần 1 và 2:



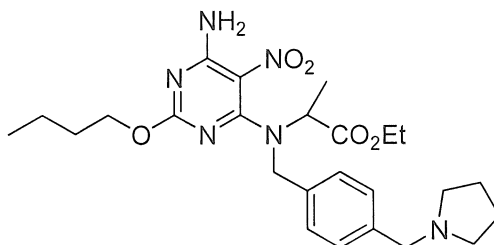
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,21-7,30 (m, 4H), 4,76 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,62 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 475,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 475,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất CS, Được tổng hợp theo phương pháp VIII:



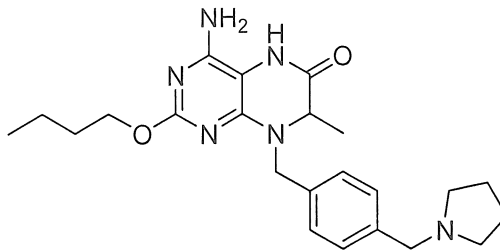
LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 507,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 507,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất CT, Được tổng hợp theo phương pháp X:



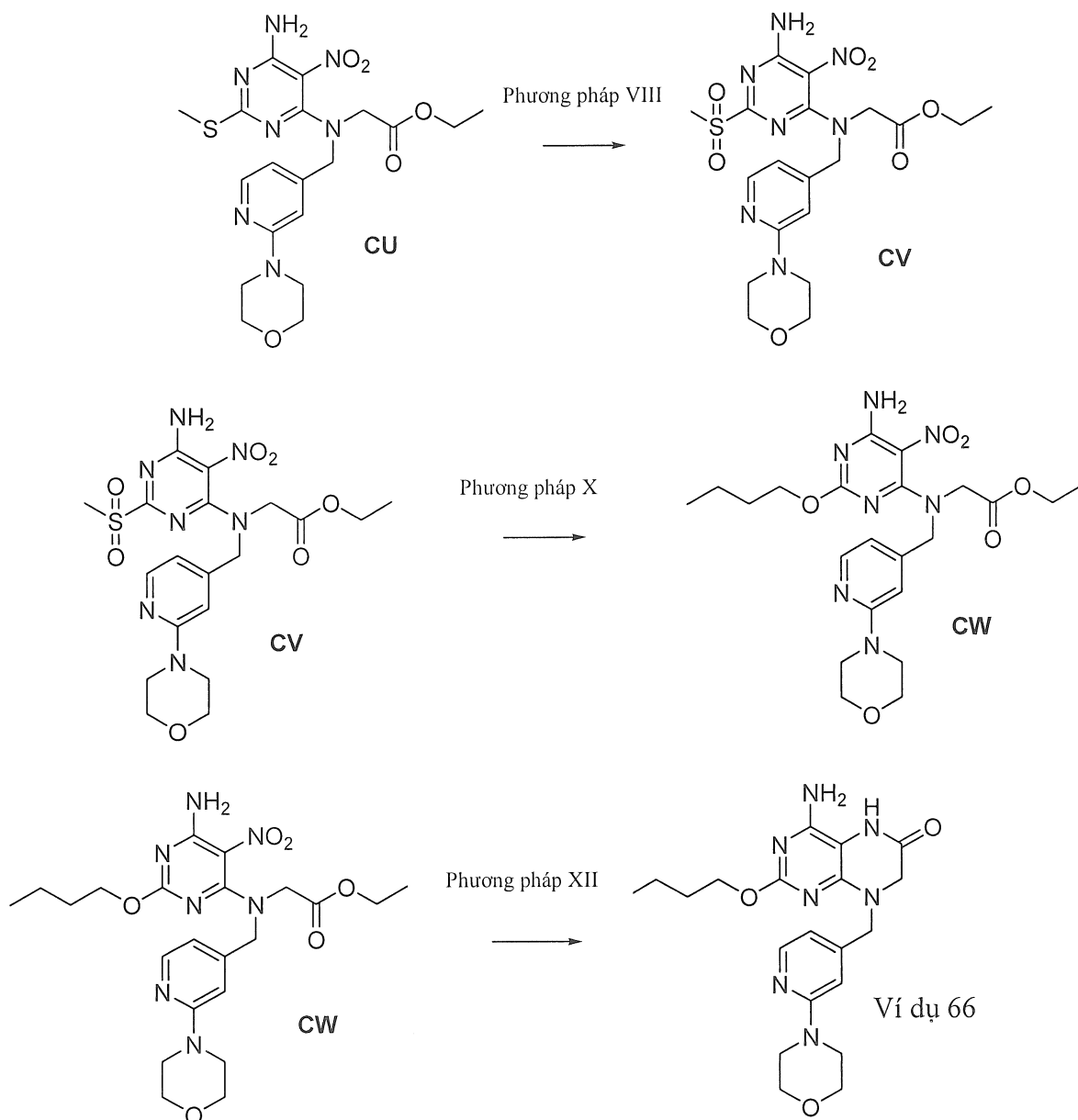
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,23-7,31 (m, 4H), 4,78 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,43 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7$ Hz), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 501,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ 65, Được tổng hợp theo phương pháp XII:



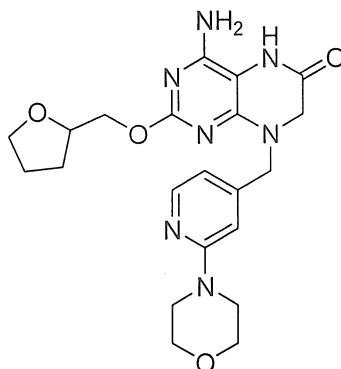
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,61 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5,32 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 5H), 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Sơ đồ 55: Ví dụ 66, Phương pháp VIII sau đó bằng phương pháp X sau đó bằng phương pháp XII



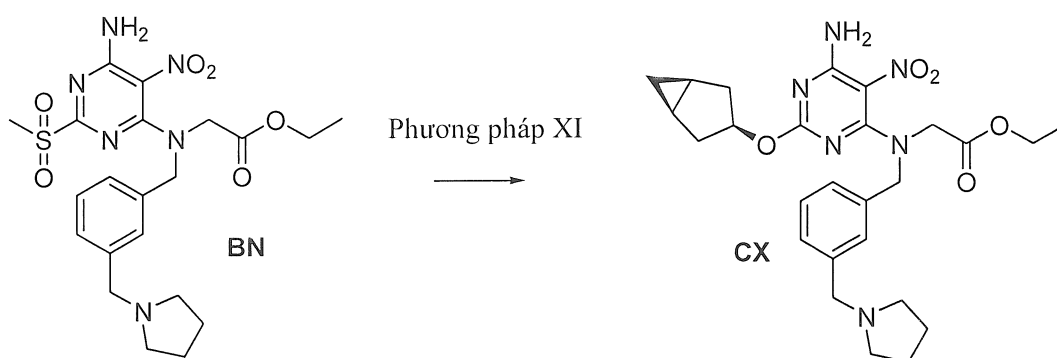
Hợp chất CU, được tổng hợp từ BU theo quy trình tương tự để tổng hợp D, được chuyển thành CV sử dụng phương pháp VIII, sau đó nhóm butoxy được đưa vào theo phương pháp X để thu CW. Cuối cùng, sản phẩm cuối ví dụ 66 được tổng hợp theo phương pháp XII. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, rộng, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67-3,66 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$: 413,47 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 414,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 67, phương pháp X, sau đó phương pháp XII



Từ sulfon/sulfoxit tương ứng, hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp X sử dụng tetrahydrofurfurol làm rượu. Sau đó, phương pháp XII được sử dụng để thu được sản phẩm cuối. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,71 (s, rộng, 1H), 8,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,23 (s, rộng, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,71-3,58 (m, 7H), 3,46-3,39 (m, 4H), 1,93-1,75 (m, 4H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4$: 441,48 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 442,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

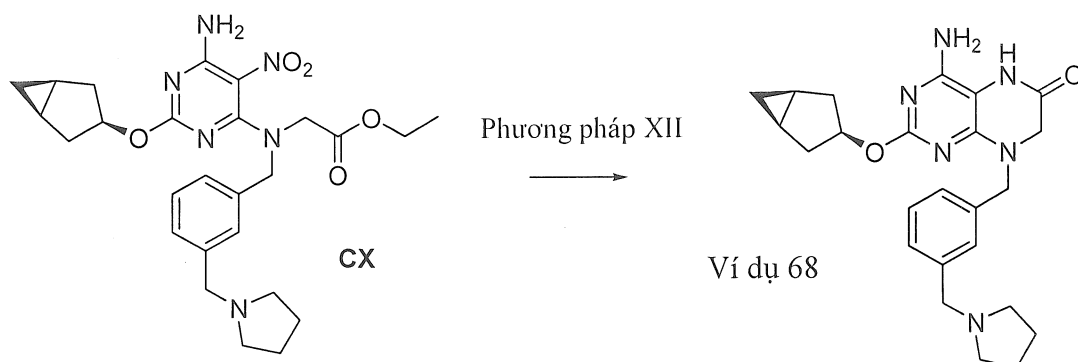
Sơ đồ 56: Được tổng hợp thông qua phương pháp XI



Hợp chất XC được tổng hợp theo phương pháp XI sử dụng sulfon BN tương ứng (125mg) và (1S, 3R, 5R)-bicyclo [3.1.0]hexan-3-ol (440mg) cùng với 2,5ml DMF làm đồng dung môi và 4 giọt TFA ở 102°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và điều chỉnh độ pH ≥ 8 sử dụng K_2CO_3 rắn. Tách lớp hỗn hợp trong EtOAc, và làm khan lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không. Sắc ký trên silica gel sử dụng

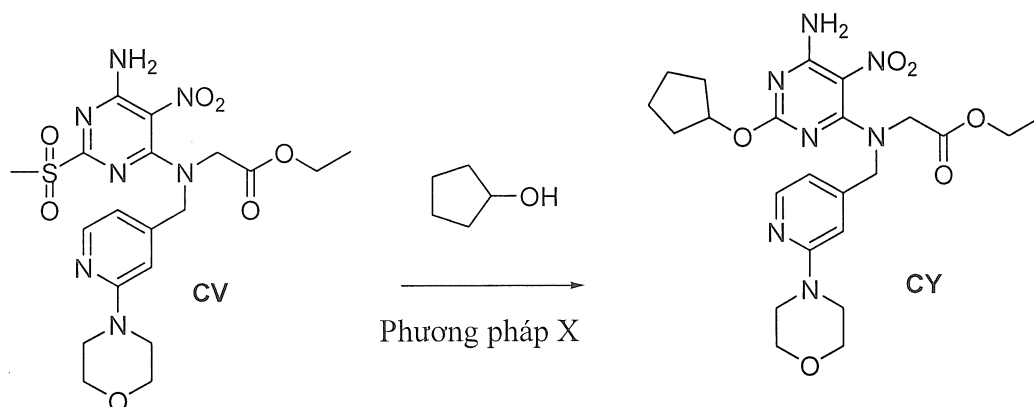
CH_2Cl_2 và $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ để rửa giải thu được 23mg sản phẩm mong muốn CX. LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 510,59 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 511,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

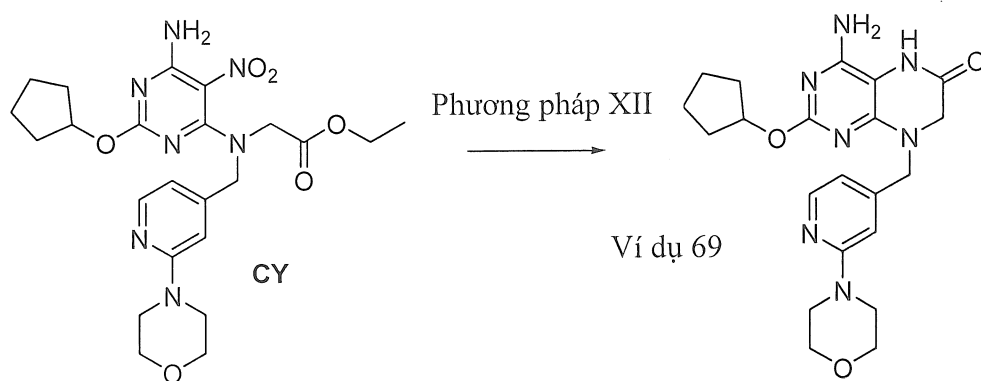
Sơ đồ 57: Ví dụ 68, phương pháp XII



CX không được tinh chế từ trên được sử dụng cho phản ứng này như sau: Phương pháp XII trong MeOH và khuấy trong 3 giờ cho đến khi tiêu thụ hết nguyên liệu bằng HPLC/MS. Pha loãng hỗn hợp bằng CH_2Cl_2 , lọc qua nút Xelit ngắn, và rửa Xelit bằng nhiefu rượu metylic: CH_2Cl_2 (50-50), dịch lọc được cô đặc. Hòa tan trở lại phần cặn trong axetonitril, và lọc qua phễu lọc 0,2 micron để tách loại Xelit còn lại. Thêm nước, kết đông và làm khô lạnh hỗn hợp. Thu được 4,7mg ví dụ 68. ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 11,37 (s, rộng, 1H), 10,23-10,17 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 4H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,29-4,28 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,28 (s, rộng, 2H), 2,98 (s, rộng, 2H), 2,14-1,46 (m, 9H), 1,38-1,16 (m, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 434,53 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 435,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

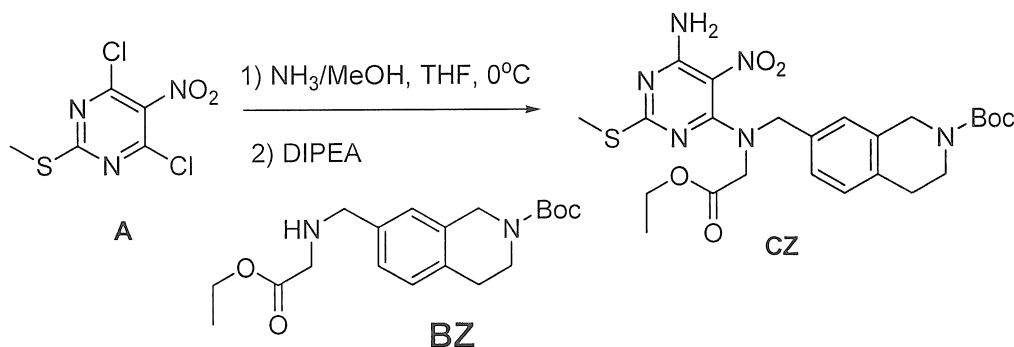
Sơ đồ 58: Ví dụ 69, phương pháp X sau đó bằng phương pháp XII





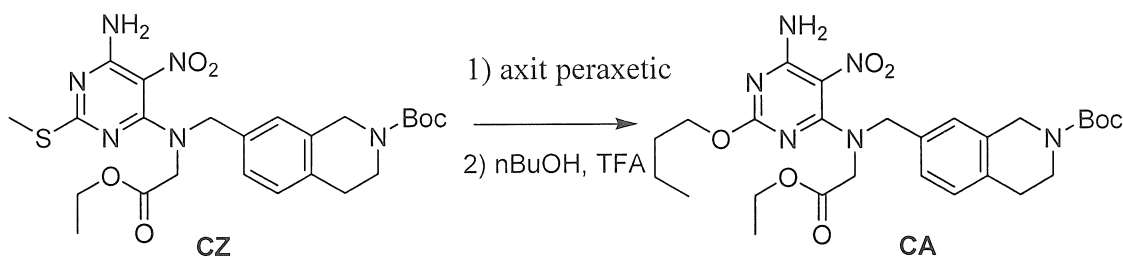
Khởi đầu từ CV, phương pháp X được sử dụng để đưa nhóm chức xyclopentoxo vào vòng pyrimidin và thu CY. Hợp chất trung gian này sau đó được xử lý theo phương pháp XII để tổng hợp ví dụ 69. ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,70 (s, rộng, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,19 (s, rộng, 2H), 5,08 (s, rộng, 2H), 4,55 (s, rộng, 2H), 3,85 (s, rộng, 1H), 3,66 (s, rộng, 4H), 3,38 (s, rộng, 4H), 1,78-1,22 (m, rộng, 8H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$: 425,48 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 426,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 59: Được tổng hợp theo phương pháp XVII:



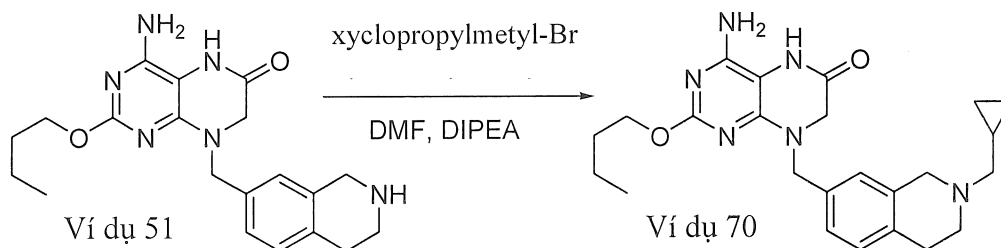
Hợp chất A (224mg, 0,844mmol) được hòa tan trong THF khan (10ml) và khuấy hỗn hợp dưới N_2 (khí) trong bể đá. Thêm nhỏ giọt dung dịch 7N NH_3 trong MeOH (131 μl , 0,92mmol) trong THF (1ml) trong 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, sau đó thêm tiếp dung dịch 7N NH_3 trong MeOH (40 μl , 0,36mmol), và khuấy hỗn hợp thêm 30 phút. Thêm dung dịch BZ (267mg, 0,767mmol) trong THF khan (2ml) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thêm DIPEA (267 μl , 1,53mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Dịch chiết hữu cơ được làm khan bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-30% EtOAc trong hexan) thu CZ (353mg, 0,663mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,11-7,04 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Sơ đồ 60: Hợp chất CA được tổng hợp theo phương pháp XVIII:



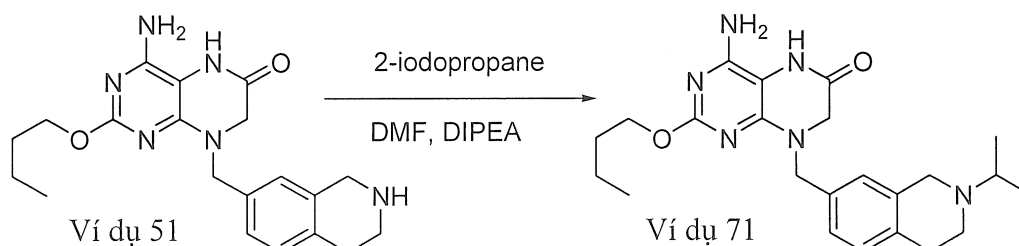
Hợp chất CZ (353mg, 0,663mmol) được hòa tan trong axetonitril khan (13ml) và khuấy dưới N₂ (khí) trong bể đá. Dung dịch axit peraxetic 32% (700μl, 3,22mmol) được thêm vào hỗn hợp và khuấy trong 4-5 giờ. Thêm dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa và EtOAc vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 5 phút. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃, sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất trung gian được thêm vào n-BuOH (10ml) và TFA (204μl, 2,65mmol) và sau đó khuấy ở 100°C trong 7 giờ. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm để thu hợp chất CA, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Sơ đồ 61: Ví dụ 70, phương pháp XLVII



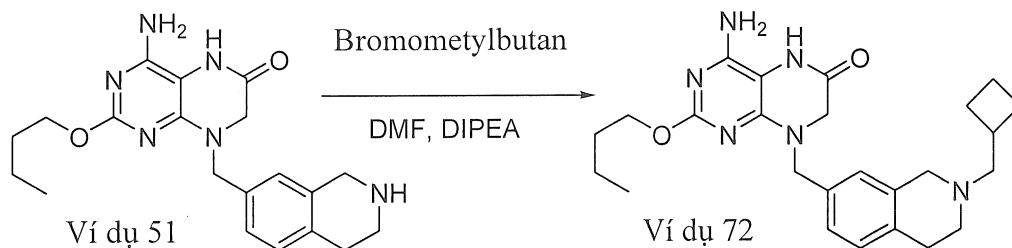
Ví dụ 51 (20mg, 0,0417mmol) được hòa tan trong DMF khan (1ml). Thêm vào dung dịch này bromometylcyclopropan (4,5μl, 0,0459mmol) và DIPEA (16μl, 0,0917mmol), và khuấy hỗn hợp trong 14 giờ. Tinh chế bằng sắc ký HPLC chế hóa cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 5-100% axetonitril chứa 0,1% TFA để thu ví dụ 70 (8,2mg, 0,0188mmol). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,32-7,26 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,43-3,19 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,5Hz, 3H), 0,83 (d, J = 7,2Hz, 2H), 0,52 (d, J = 4,5Hz, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₂: 437,3 (M+H⁺); Tìm được: 437,2 (M+H⁺).

Sơ đồ 62: Ví dụ 71, phương pháp XLVIII:



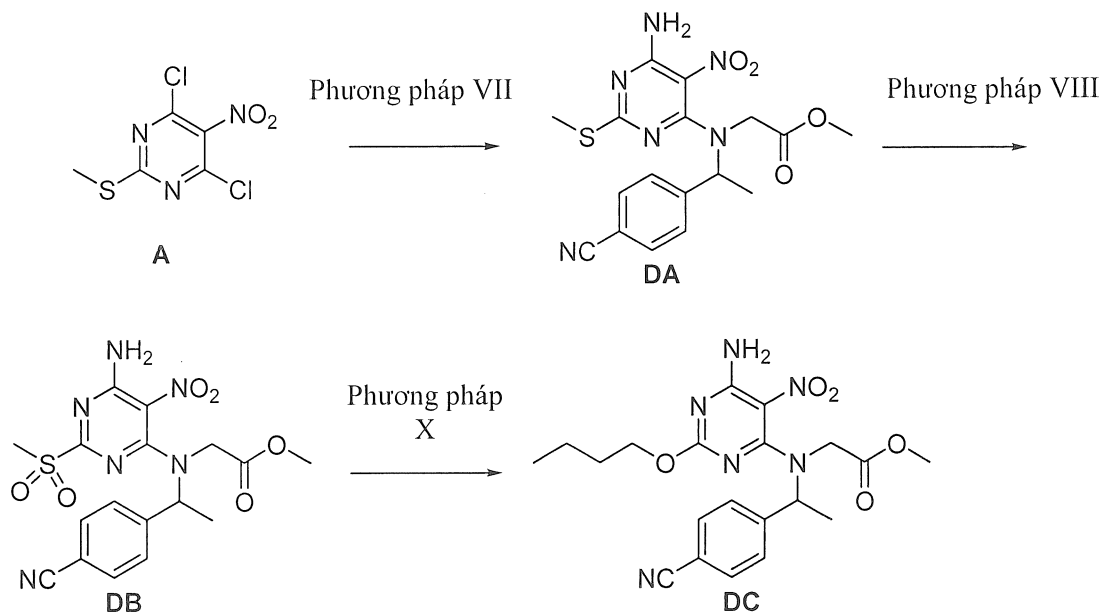
Ví dụ 51 (20mg, 0,0417mmol) được hòa tan trong DMF khan (1ml). Thêm vào dung dịch này 2-iodopropan (4,6μl, 0,0459mmol) và DIPEA (16μl, 0,0917mmol), và khuấy hỗn hợp trong 14 giờ. Tinh chế bằng sắc ký HPLC chế hóa cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 5-100% axetonitril chứa 0,1% TFA để thu ví dụ 71 (5,5mg, 0,0130mmol). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,30-7,28 (m, 3H), 5,52 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,78 (m, 2H), 3,38-3,15 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 8H), 0,97 (t, J = 7,5Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,3 (M+H⁺); Tìm được: 425,2 (M+H⁺).

Sơ đồ 63: Ví dụ 72, phương pháp XLVIII:



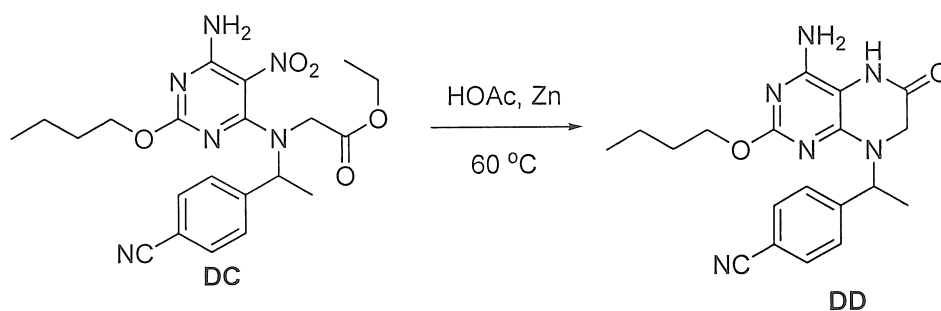
Ví dụ 51 (20mg, 0,0417mmol) được hòa tan trong DMF khan (1ml). Dung dịch này được thêm bromometylbutan (5,2μl, 0,0459mmol) và DIPEA (16μl, 0,0917mmol), và khuấy hỗn hợp trong 14 giờ. Tinh chế bằng sắc ký HPLC chế hóa cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 5-100% axetonitril chứa 0,1% TFA để thu ví dụ 72 (8,4mg, 0,0186mmol). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,35-7,20 (m, 3H), 5,43 (m, 1H), 4,41 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 7H), 3,13 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₅N₆O₂: 451,3 (M+H⁺); Tìm được: 451,2 (M+H⁺).

Hợp chất DC, Phương pháp VII, sau đó bằng phương pháp VIII, sau đó bằng phương pháp X



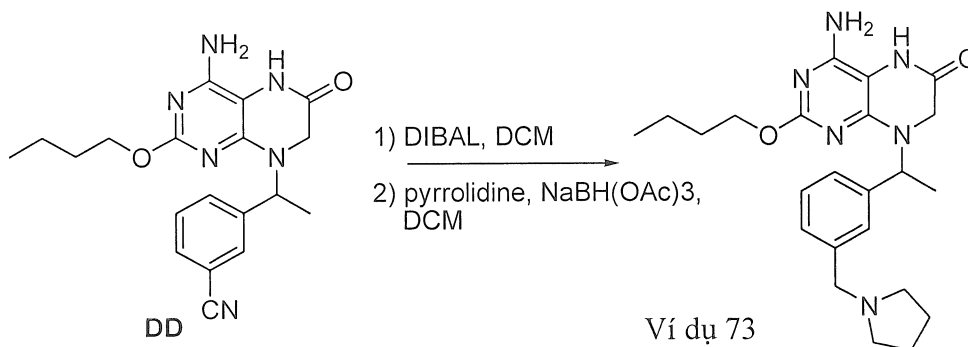
Được tổng hợp theo phương pháp VII Hợp chất DA: LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₈H₂₀N₆O₄S: 417,4 (M+H⁺); Tìm được: 417,0 (M+H⁺), Sau phương pháp VIII: Hợp chất DB: LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₈H₂₀N₆O₆S: 449,4 (M+H⁺); Tìm được: 448,8 (M+H⁺), Sau phương pháp X: Hợp chất DC: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,68-7,48 (m, 4H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 4H), 3,91 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 6H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₁H₂₇N₆O₅: 443,5 (M+H⁺); Tìm được: 443,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 64: Hợp chất DD được tổng hợp theo phương pháp XXXIII:



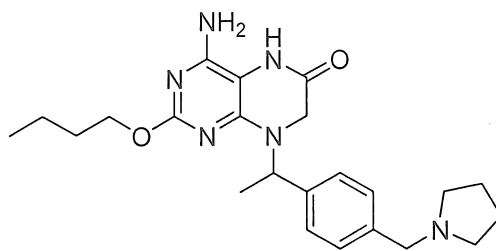
Hợp chất DD được tổng hợp theo phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng để tổng hợp hợp chất CE. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₉H₂₃N₆O₂: 367,4 (M+H⁺); Tìm được: 367,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 65: Ví dụ 73, Phương pháp XLIX:



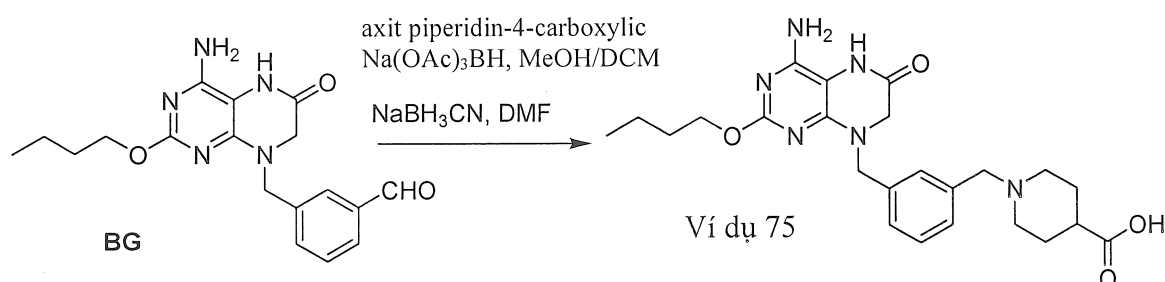
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,60-7,50 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 4H), 4,13 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 5H), 1,52-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Tìm được: 425,3 (M+H⁺).

Ví dụ 74, Phương pháp XXXIII sau đó bằng phương pháp XLIX:



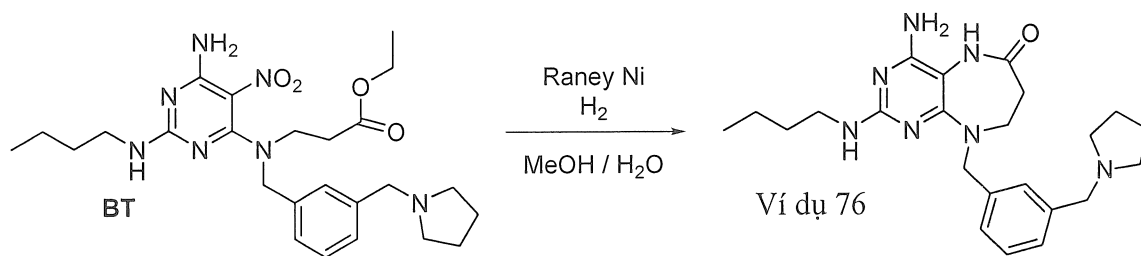
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,58-7,48 (m, 4H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 4H), 4,12 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,45 (m, 7H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 66: Ví dụ 75, Phương pháp L:



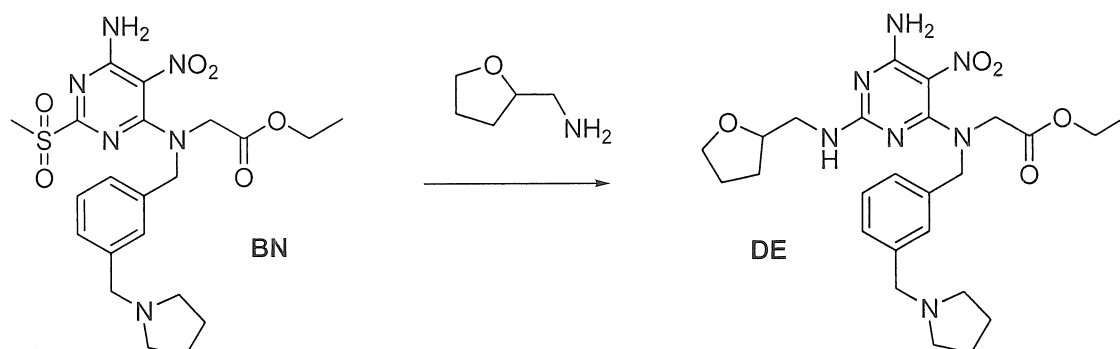
Dung dịch của BG (20mg, 0,056mmol) trong $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 3ml) được thêm axit piperidin-4-carboxylic (33mg, 0,25mmol) và natri triaxetoxybôhydrit (30mg, 0,14mmol) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau đó, tách loại dung môi và hòa tan lại phần cặn trong DMF (2ml). Thêm vào hỗn hợp natri xyanobôhydrit (15mg, 0,24mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1N, pha loãng hỗn hợp bằng MeOH, lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-100% axetonitril trong H_2O) để thu ví dụ 75. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,53-7,49 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_4$: 469,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 469,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 67: Ví dụ 76, được tổng hợp theo phương pháp XIV:



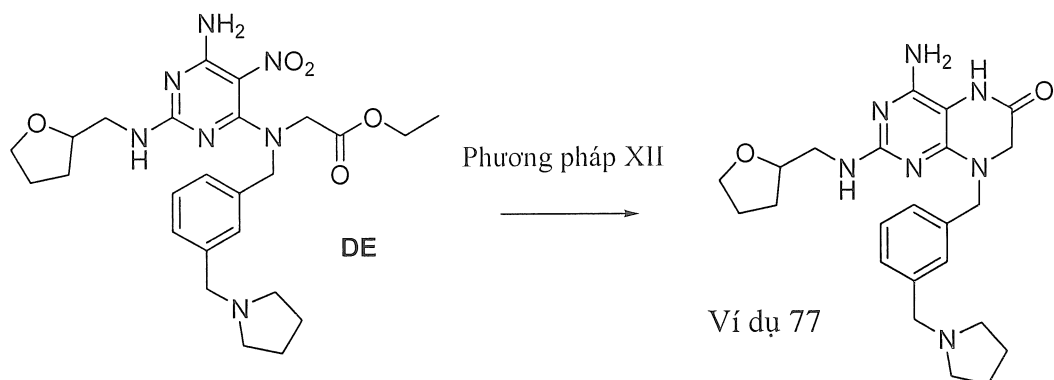
Ví dụ 76. Bình thốt cổ chứa dung dịch BT (23,0mg) trong MeOH (4,0ml) được xử lý bằng huyền phù trong nước của 50% trọng lượng/thể tích Ni-Raney (1ml). Hệ thống được rửa/điền đầy bằng H₂/chân không nhiều lần, sau đó được khuấy kỹ trong bọt khí H₂ ở 23°C trong 4 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit với sự hỗ trợ của MeOH/CH₂Cl₂. Cô đặc dịch lọc, thu được ví dụ 76 là chất rắn màu vàng (20mg, hiệu suất 99%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,31-7,17 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₄N₇O: 424,3 (M+H⁺); Tìm được: 424,2 (M+H⁺).

Sơ đồ 68: Hợp chất DE được tổng hợp theo phương pháp XIII



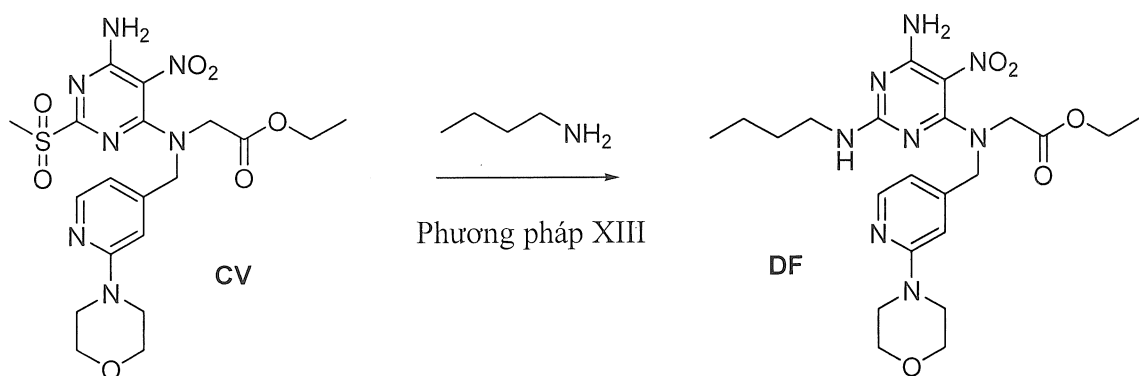
Sulfon BN (74,3mg) được hòa tan trong 1,5ml THF, và thêm vào 300μl tetrahydrofurfuryl amin. Đun nóng hỗn hợp lên 60°C trong một giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước, và pha loãng bằng EtOAc. Sau khi rửa pha hữu cơ bằng nước, sau đó bằng nước muối, các dịch chiết hữu cơ được làm khan bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sản phẩm DE được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng MeOH/CH₂Cl₂ thu được 35,3g. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₅N₇O₅: 513,59 (M+H⁺); Tìm được: 514,0 (M+H⁺), 257,6 (M+2H⁺/2).

Sơ đồ 69: Ví dụ 77, Phương pháp XII



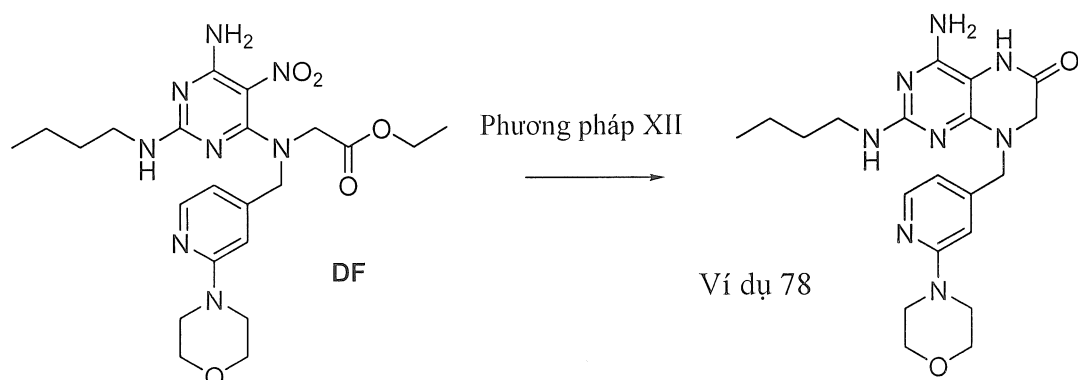
Hợp chất DE được xử lý theo phương pháp XII để tổng hợp ví dụ 77. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,52 (s, rộng, 1H), 7,27-7,21 (m, 4H), 5,85 (s, rộng, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,64-3,45 (m, 3H), 3,35-3,08 (m, 3H), 2,49 (s, rộng, 4H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,58-1,41 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 437,54 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 438,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 70: Hợp chất DF được tổng hợp theo phương pháp XIII



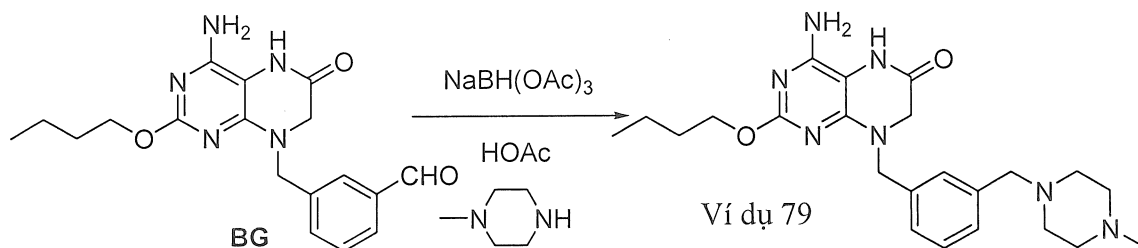
Khởi đầu từ CV, phương pháp XIII được sử dụng cùng với butylamin. Sau khi tinh chế trên silica gel và rửa giải bằng CH_2Cl_2 và gradient 20% MeOH/ CH_2Cl_2 , thu được hợp chất DF. LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,54 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 245,0 ($(\text{M} + 2\text{H}^+)/2$).

Sơ đồ 71: Ví dụ 78, Phương pháp XII



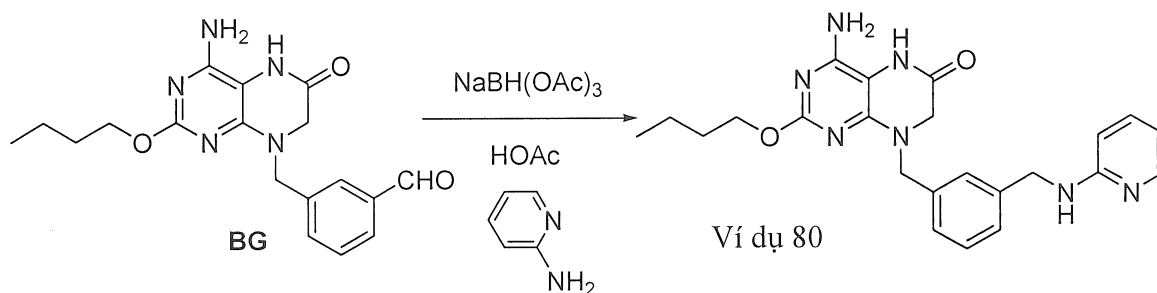
Hợp chất DF được xử lý theo phương pháp XII để tổng hợp ví dụ 78. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 7,80 (s, rộng, 1H), 7,51 (d, rộng, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 7,39 (s, rộng, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, rộng, 4H), 3,58 (s, rộng, 4H), 3,16-3,14 (m, 2H), 1,38-1,16 (m, 4H), 0,78 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$: 412,49 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 413,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 72: Ví dụ 79, tổng hợp theo phương pháp XXI:



Hợp chất BG (23mg, 0,066mmol) được thêm vào NMP khan (1ml). Thêm vào hỗn hợp này methyl piperazin (73 μl , 0,66mmol) và HOAc (19 μl , 0,33mmol) và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140mg, 0,66mmol) và khuấy hỗn hợp trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC chế hóa cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 5-100% axetonitril chứa 0,1% TFA để thu ví dụ 79 (16mg, 0,036mmol). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,48-7,45 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,52 (bs, 4H), 3,32 (bs, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 440,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 440,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

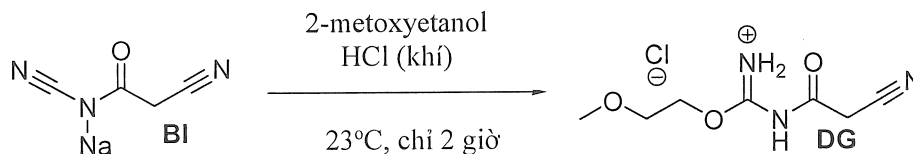
Sơ đồ 73: Ví dụ 80, tổng hợp theo phương pháp XXI:



Hợp chất BG (23mg, 0,066mmol) được thêm vào NMP khan (1ml). Hỗn hợp này được thêm 2-amino pyridin (62mg, 0,66mmol) và HOAc (19 μl , 0,33mmol) và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Thêm tiếp $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140mg, 0,66mmol) và khuấy hỗn hợp trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC chế hóa cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 5-100% axetonitril chứa 0,1% TFA để thu ví dụ 80 (6mg, 0,014mmol). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,93 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,44

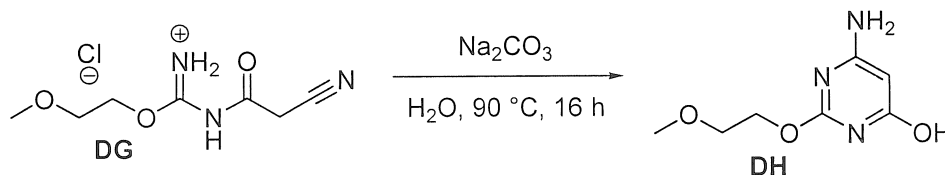
(m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₂₈N₇O₂: 434,2 (M+H⁺); Tìm được: 434,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 74



Phương pháp LI: N-Xyanoaxetyl-(2-metoxyetoxyl)-isouronium clorua (Hợp chất DG). Huyền phù của xyanoaxetylxyanamit, muối mononatri BI (20,0g, 153mmol) trong 2-metoxyetanol (100ml) được xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 100ml, 400mmol). Trong suốt quá trình này huyền phù trở nên keo hơn và có sự tỏa nhiệt nhẹ tới nhiệt độ bên trong là 52°C. Sau 3 giờ, thêm cẩn thận dung dịch 10% trọng lượng/thể tích NaHCO₃ (140ml) (sủi bọt) cho đến khi độ pH của pha nước đạt giá trị 8,0. Thu lấy pha hữu cơ, chiết pha nước bằng EtOAc (2x100ml). Gộp tất cả các pha hữu cơ lại, làm khan (Na₂SO₄), và lọc qua phễu thủy tinh frit, và cô đến thể tích khoảng 10ml. Phần cặn sirô đặc chứa N-xyanoaxetyl-(2-metoxyetoxyl)-isouronium clorua thô, DG, sản phẩm này không bền và được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₇H₁₂N₃O₃: 186,1 (M+H⁺); Tìm được: 186,0 (M+H⁺).

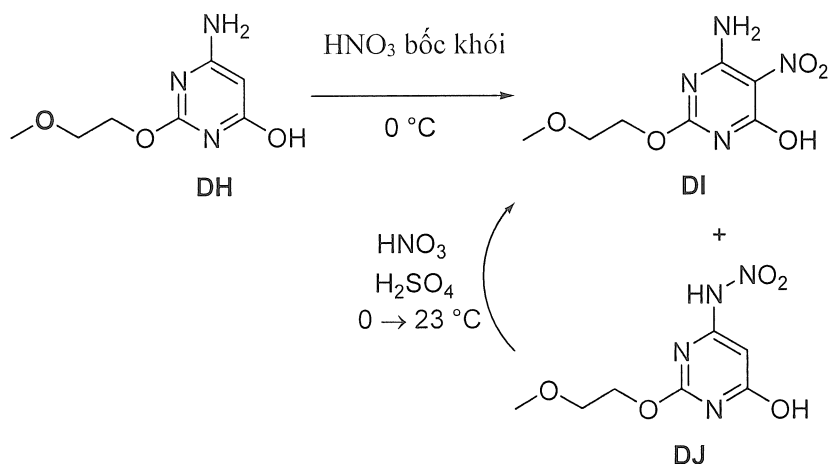
Sơ đồ 75



Phương pháp LII: 4-Amino-2-(2'-metoxyetoxy)-6-hydroxypyrimidin (Hợp chất DH). Nhũ tương của toàn bộ N-xyanoaxetyl-(2-metoxyetoxyl)-isouronium clorua thô, DG (28,4g, 153mmol) trong hỗn hợp của dioxan và 2-metoxyetanol (~10ml) được xử lý bằng dung dịch 10% trọng lượng/thể tích Na₂CO₃ (120ml) và khuấy kỹ ở 90°C trong 18 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng về 23°C trong giờ tiếp theo. Chiết hỗn hợp bằng nhiều lần EtOAc. Trung hòa pha nước tới pH=7,0 bằng dung dịch HCl đậm đặc và cô đến dạng bán rắn. Gộp các pha hữu cơ và chất bán rắn thu được từ pha nước và nghiền với MeOH/EtOAc nóng. Làm mát hệ thống về 23°C và lọc. Cô đặc dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel (rửa giải: DCM/MeOH 100:0 → 80:20), thu được sản phẩm bán tinh khiết là hợp chất DH dạng rắn có dầu. Nghiền chất rắn với DCM, và tinh thể trắng của hợp chất DH được thu bằng cách lọc (584mg, hiệu suất 2% cho cả hai bước). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 11,22 (s, rộng, 1H), 10,43 (s, rộng, 1H), 7,40 (s, rộng, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,36 (t, J = 4,6 Hz,

2H), 3,61 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_7H_{12}N_3O_3$: 186,1 ($M+H^+$); Tìm được: 186,0 ($M+H^+$).

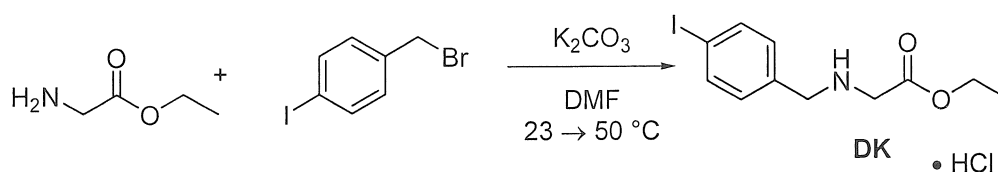
Sơ đồ 76



Phương pháp LIII: 4-Amino-2-(2'-methoxyethoxy)-5-nitro-6-hydroxypyrimidin, DJ. Bình thốt cổ chứa dung dịch HNO₃ bốc khói (1,0ml) ở 0°C được xử lý bằng 4-amino-2-(2'-methoxyethoxy)-6-hydroxypyrimidin DH (500mg) thành nhiều phần trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng màu hạt dẻ được xử lý bằng cách thêm tiếp HNO₃ bốc khói (200μl). Sau 2 giờ, nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng vào H₂O (10ml) ở 0°C. Điều chỉnh độ pH=11,0 bằng cách thêm từng phần Na₂CO₃ rắn ở 0°C. Sau đó, thêm nhỏ giọt dung dịch HCl 1,0M vào hỗn hợp cho đến khi pH=3,0. Tách loại chất rắn kết tủa màu hồng bằng cách lọc, và dịch lọc được để yên qua đêm. Dung dịch chuyển từ màu đỏ tía sang màu vàng. Sau đó, tải trực tiếp dịch lọc lên cột C18 Tededyn Isco “gold” 50 gram và sắc ký (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) thu được hỗn hợp của DI và DJ. Hòa tan hỗn hợp này trong lượng tối thiểu DMSO và tải trực tiếp lên cột C18 Tededyn Isco “gold” 15 gram và sắc ký (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100), thu được sản phẩm DI được tách riêng (sản phẩm có độ phân cực mạnh hơn) (175mg, hiệu suất 28%) và DJ (sản phẩm có độ phân cực yếu hơn) (44,2mg, hiệu suất 7%). Dữ liệu cho DI (sản phẩm có độ phân cực mạnh hơn): ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 12,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 4,50 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_7H_{11}N_4O_5$: 231,1 ($M+H^+$); Tìm được: 230,9 ($M+H^+$), Dữ liệu cho DJ (sản phẩm có độ phân cực yếu hơn): ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 12,40 (s, rộng, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,43 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_7H_{11}N_4O_5$: 231,1 ($M+H^+$); Tìm được: 230,8 ($M+H^+$).

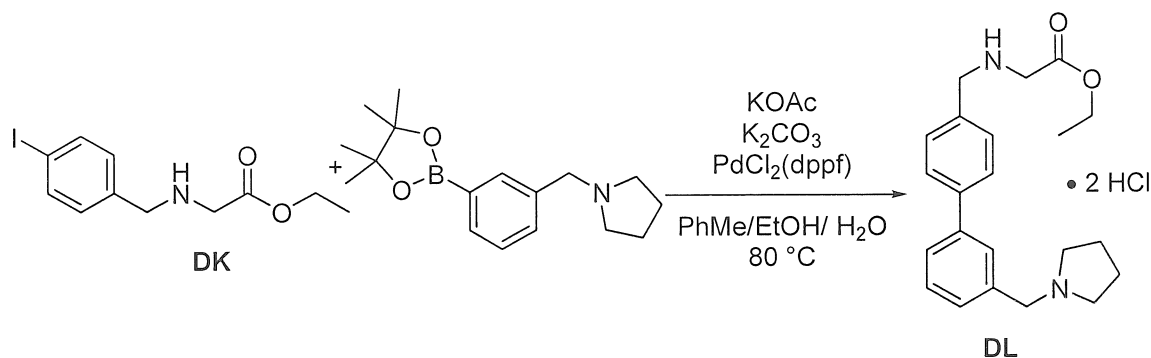
Một mẫu tinh khiết theo phép phân tích của DI (36,3mg) được xử lý bằng dung dịch HNO_3 bốc khói (500 μl) ở 0°C . Sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (500 μl) vào trong 3 phút. Sau 5 phút, thêm nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng vào huyền phù đá lạnh của NaHCO_3 (2,52g) trong H_2O (10ml). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 23°C . Dung dịch đồng thể được tải trực tiếp lên cột Teledyne Isco 'gold' 15 gram và được sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được DJ (16,2mg, hiệu suất 45%) có dữ liệu phân tích như nêu trên.

Sơ đồ 77



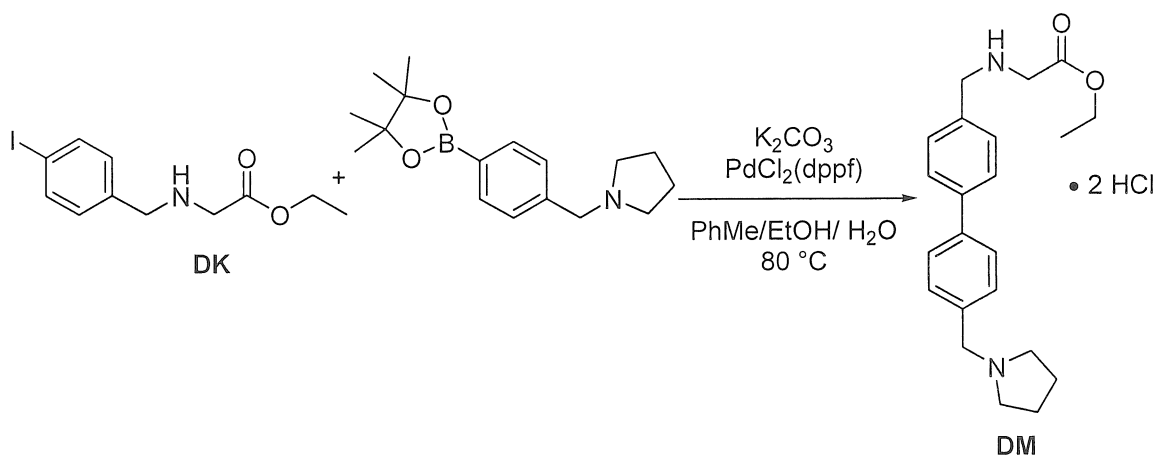
Phương pháp LIV: Etyl N_α -(4'-iodobenzyl)-glyxinat, hydroclorua, hợp chất DK. Huyền phù của etyl glyxinat hydroclorua (944mg) trong DMF (6,0ml) được khuấy trong 5 phút. Thêm p-iodobenzyl bromua (2,00g). Hệ thống dị thể được làm ấm lên 50°C và khuấy trong 5 phút, trong thời gian này, hầu hết chất rắn được hòa tan. Thêm từ từ K_2CO_3 rắn (2,80g, hạt) trong 5 phút. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng về 23°C . Thêm dung dịch HCl đậm đặc (3,3ml), sau đó thêm H_2O (7,0ml). Hỗn hợp dị thể được khuấy trong 15 phút và lọc (bã lọc được rửa bằng CH_3CN (4x5ml)). Dịch lọc thực được cô cho đến khi không còn CH_3CN . Dung dịch sản phẩm thô được lọc qua phễu lọc Teflon 0,45 micron và được tải trực tiếp lên cột Teledyne Isco 'gold' 100 gram column và được sắc ký (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được DK (688mg, hiệu suất 29%) là muối HCl . ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm) 9,78 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,23 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{INO}_2$: 320,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 319,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 78



Phương pháp LV: Hợp chất DL. Huyền phù của etyl N α -(4'-iodobenzyl)-glyxinat, hydroclorua (DK) (200mg), axit 3-(pyrrolidin-1'-ylmetyl) benzenboronic dieste pinacolat (162mg), KOAc (166mg), H₂O (1,0ml), EtOH tuyệt đối (1,0ml), và PhMe (2,0ml) được khử khí bằng argon qua kim trong 5 phút. Thêm PdCl₂(dppf) (12g) và đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 80°C. Sau 12 giờ, không còn sự chuyển hóa, do đó thêm K₂CO₃ (233mg), sau đó sau 2 giờ, thêm tiếp PdCl₂(dppf) (12mg). Sau khi phản ứng kết thúc, làm mát hỗn hợp về 23°C và tách lớp giữa 10% Na₂CO₃ và EtOAc. Thu lấy pha hữu cơ, làm khan (Na₂SO₄), lọc và cô đặc. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch HCl 1,0M và CH₃CN (lượng tối thiểu để tạo dung dịch) và được tải trực tiếp lên cột Teledyne Isco 'gold' 50 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được DL (185,2mg, hiệu suất 77%) là chất rắn màu trắng (dưới dạng dihydroclorua). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₂₉N₂O₂: 353,2 (M+H⁺); Tìm được: 353,1 (M+H⁺).

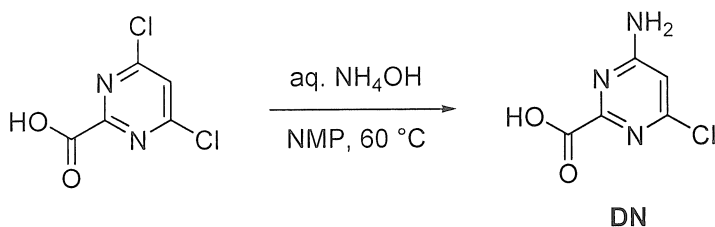
Sơ đồ 79



Phương pháp LVI: Hợp chất DM. Huyền phù của etyl N α -(4'-iodobenzyl)-glyxinat, hydroclorua (DK) (200mg), axit 3-(pyrrolidin-1'-ylmetyl) benzenboronic dieste pinacolat (162mg), PdCl₂(dppf) (24mg) và K₂CO₃ (233mg) trong PhMe (2,0ml), EtOH tuyệt đối (1,0ml), và H₂O (1,0ml) được khử khí bằng argon từ kim tiêm trong 2 phút. Sau đó, đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 80°C trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về 23°C, và điều chỉnh độ pH tới giá trị 1,0 bằng dung dịch HCl 1,0M (~4,0ml). Cô đặc hỗn hợp phản ứng để tách loại PhMe và EtOH, và thêm H₂O cùng với CH₃CN (lượng tối thiểu đủ để bảo vệ). Tải dung dịch lên cột Teledyne Isco 'gold' 50 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được DM (187mg, hiệu suất 78%) là chất rắn màu trắng (dưới dạng dihydroclorua). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,891 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,890

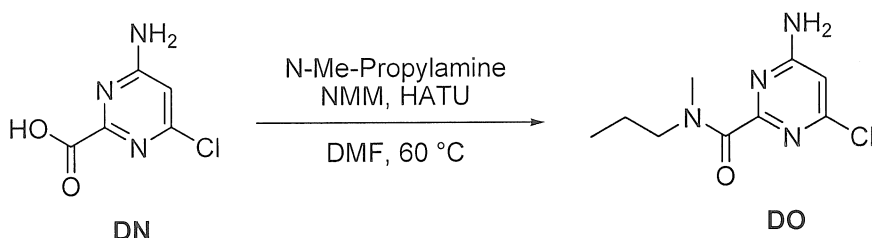
(d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_{22}H_{29}N_2O_2$: 353,2 ($M+H^+$); Tìm được: 353,0 ($M+H^+$).

Sơ đồ 80



Phương LVII: Hợp chất DN. Dung dịch của 2-carboxy-4,6-diclopyrimidin (1,00g) trong NMP (10ml) ở 23°C được nhỏ giọt dung dịch NH_4OH đậm đặc (2,0ml). Khi ngừng sủi bọt, làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng lên 60°C, và giữ ở nhiệt độ này trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về 23°C, và thêm H_2O (10ml), thu được huyền phù như sữa. Thêm nhỏ giọt dung dịch HCl đậm đặc (2,0ml). Sau 30 phút, lọc huyền phù, và sấy khô bã lọc trong tủ sấy chân không ở 45°C, thu được DN (537mg, 61%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ (ppm) 13,40 (s, rộng, 1H), 7,58 (app. s, rộng, 2H), 6,58 (s, 1H), LCMS-ESI: hợp chất không ion hóa.

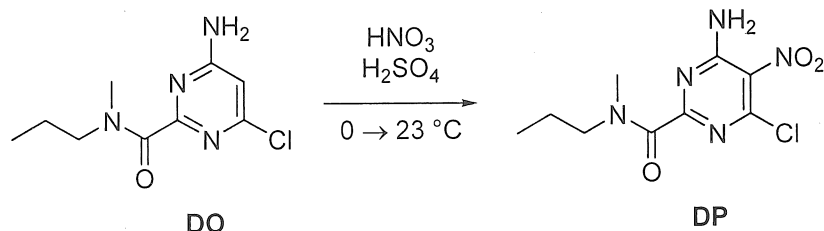
Sơ đồ 81



Phương pháp LVIII: Hợp chất DO. Huyền phù của 4-amino-2-carboxy-6-clopyrimidin (535mg), DMF (3,0ml), và N-metyl morpholin (1,72ml) được đun nóng lên 60°C. Thêm N-metyl-propylamin (642 μ l), cùng với DMF (1,0ml, để tăng độ lưu động). Sau đó, thêm HATU (1,19g). Sau khi kết thúc phản ứng, cô đặc hỗn hợp ở 60°C để tách loại amin dễ bay hơi. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống 23°C, và thêm dung dịch HCl 1,0M (2,0ml). Tải trực tiếp hỗn hợp phản ứng lên cột Teledyne Isco 'gold' 50 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% HCl/ CH_3CN 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được DO (618mg, 87%) dạng dầu màu cam, hóa rắn khi để yên. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz)(hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton đi kèm có khả năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 7,50 (app. s, rộng, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5 H, một đồng phân quay), 3,06 (t, $J = 7,6$

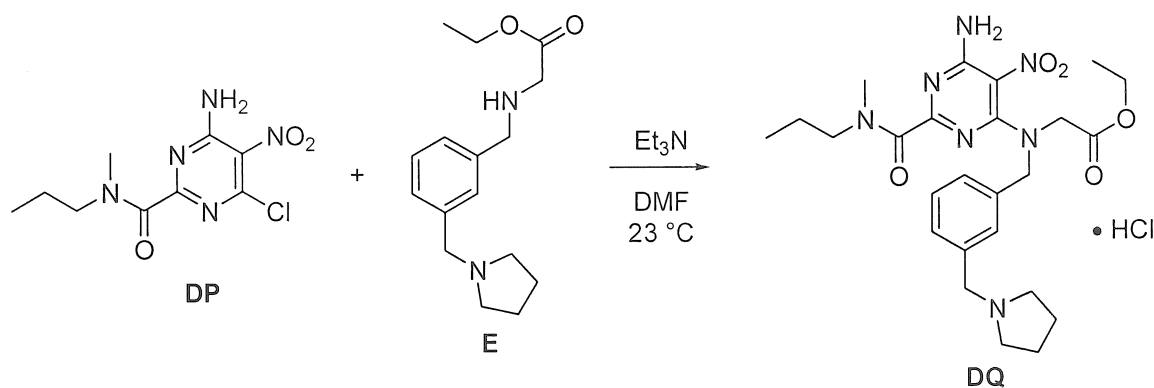
Hz, 1,5 H, một đồng phân quay), 2,93 (s, 1,5 H, một đồng phân quay), 2,80 (s, 1,5H, một đồng phân quay), 1,56 (app. qt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H, cả hai đồng phân quay), 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, một đồng phân quay), 0,76 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, một đồng phân quay), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₉H₁₄ClN₄O: 229,1 (M+H⁺) và 231,1 (M+2+H⁺); Tìm được: 229,1 (M+H⁺) và 231,1 (M+2+H⁺).

Sơ đồ 82



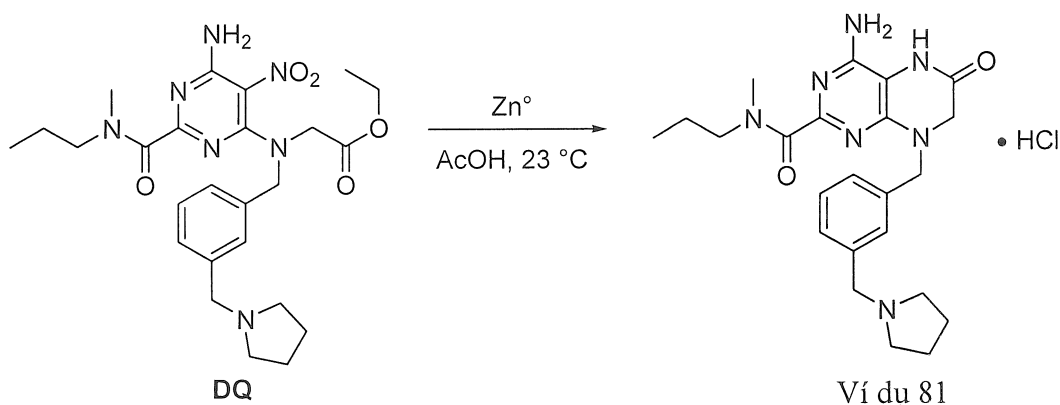
Phương pháp LIX: Hợp chất DP. Bình thốt cổ chứa pyrimidin DO (538mg) được làm lạnh xuống 0°C. Thêm HNO₃ bốc khói (1,0ml). Sau khi giảm tỏa nhiệt, thêm dung dịch H₂SO₄ đậm đặc (1,0ml) trong 3 phút. Sau đó, làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 23°C. Sau 45 giờ, nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng vào huyền phù đá lạnh của NaHCO₃ (5,0g) trong H₂O (20ml). Kết tủa màu vàng tạo thành. Dập tắt phản ứng, sau đó xử lý bằng CH₃CN (4,5ml) và DMF (1,5ml). Tải trực tiếp dung dịch đồng thể lên cột Teledyne Isco ‘gold’ 50 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100), thu được DP (180,4mg, hiệu suất 28%) dạng dầu không màu. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) (hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton đi kèm có khả năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 7,91 (app. s, rộng, 2H), 3,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H, amit đồng phân quay đơn), 3,10 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,98 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 1,68 (app. qt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H, cả hai đồng phân quay), 0,97 (t, J = 7,6, 1,5H, đồng phân quay đơn), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, đồng phân quay đơn), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₉H₁₃ClN₅O₃: 274,1 (M+H⁺) và 276,1 (M+2+H⁺); Tìm được: 274,0 (M+H⁺) và 276,0 (M+2+H⁺).

Sơ đồ 83



Phương pháp LX: Hợp chất DQ. Dung dịch của E (30mg) trong DMF (500 μ l) được thêm vào lọ chứa pyrimidin DP (30mg). Cuối cùng, thêm Et₃N (31 μ l) ở 23°C. Sau 2 giờ, phản ứng kết thúc. Thêm dung dịch HCl 1,0M (300 μ l) và CH₃CN (50 μ l). Tải trực tiếp hỗn hợp lên cột Teledyne Isco ‘gold’ 5,5 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được DQ (16,4mg, hiệu suất 27%) là muối monohydroclorua. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)(hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton đi kèm có khả năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 12,65 (s, rộng, 1H), 7,71 (app. s, rộng, 2H), 7,44-7,26 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,30-4,02 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 3,02 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 3,01-2,79 (m, 4H), 2,92 (s, 1,5H, single rotamer), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,61 (app. qt, J = 7,6 Hz, 7,6Hz, 2H, cả hai đồng phân quay), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, đồng phân quay đơn), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, đồng phân quay đơn), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₆N₇O₅: 514,3 (M+H⁺); Tìm được: 514,2 (M+H⁺).

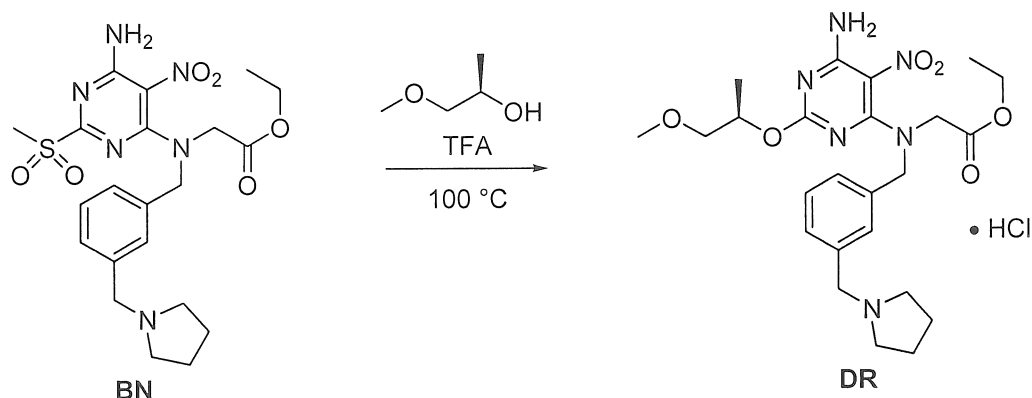
Sơ đồ 84: Ví dụ 81



Phương pháp LXI: Ví dụ 81. Dung dịch của amit DQ (16,4mg) trong AcOH băng (1,64ml) được xử lý bằng bột kẽm (48mg) ở 23°C. Sau khi phản ứng kết thúc (3 giờ), pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O (300 μ l) và tải lên cột Teledyne Isco ‘gold’ 5,5 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được ví dụ 81 (1,8mg, hiệu suất 14%) dạng muối monohydroclorua rắn màu trắng. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz)(hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton đi kèm có khả năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 7,60-7,42 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (app. s, 1H, đồng phân quay đơn), 4,16 (app. s, 1H, đồng phân quay đơn), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,14 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 3,07 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H, cả hai đồng phân quay), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, đồng phân quay đơn), 0,75 (t, J = 7,6 Hz,

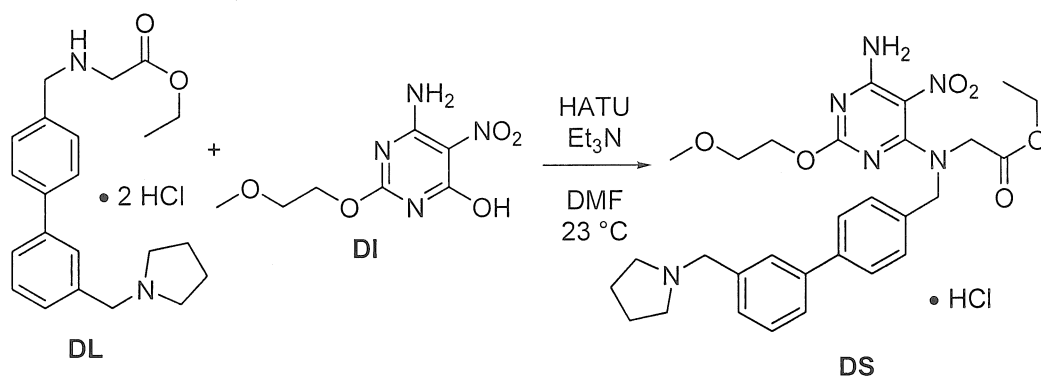
1,5H), đồng phân quay đơn), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₂N₇O₂: 438,3 (M+H⁺); Tìm được: 438,2 (M+H⁺) và 219,7 ((M+2H⁺)/2).

Sơ đồ 85



Phương pháp LXII: Hợp chất ZZ. Huyền phù của sulfon (BN) (15,8mg) (R)-1-metoxi-2-propanol (300μl), và TFA (10μl) được đun nóng lên 100°C trong 17,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về 23°C, pha loãng bằng H₂O (600μl) và tải trực tiếp lên cột Teledyne Isco 'gold' 5,5 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100), thu được DR (13mg, hiệu suất 76%) là muối monohydroclorua. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 12,64 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 4H), 5,27 (s, rộng, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,40-4,08 (m, 5H), 3,67-3,30 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,35-1,18 (m, 6H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₅N₆O₆: 503,3 (M+H⁺); Tìm được: 503,2 (M+H⁺).

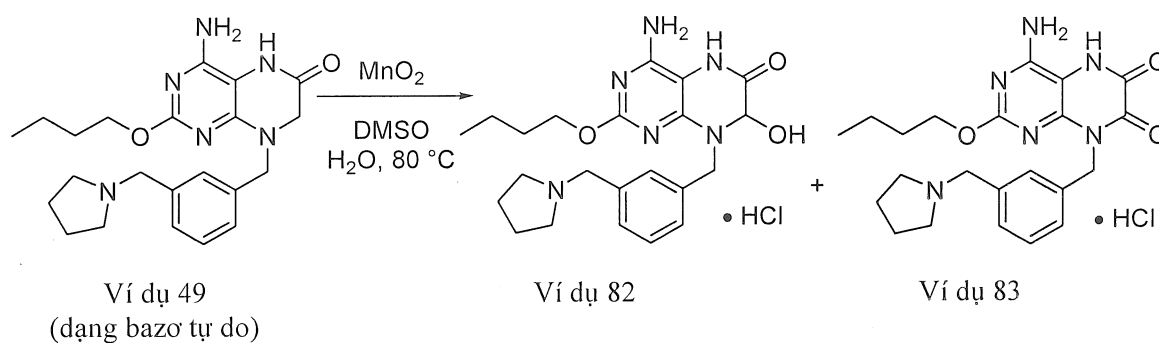
Sơ đồ 86



Phương pháp LXIII: Hợp chất DS. Huyền phù của nitropyrimidin (DI) (15,3mg), este axit amin (DL) (31,4mg), và DMF (589μl) được xử lý bằng Et₃N (37μl). Thêm HATU (33mg),

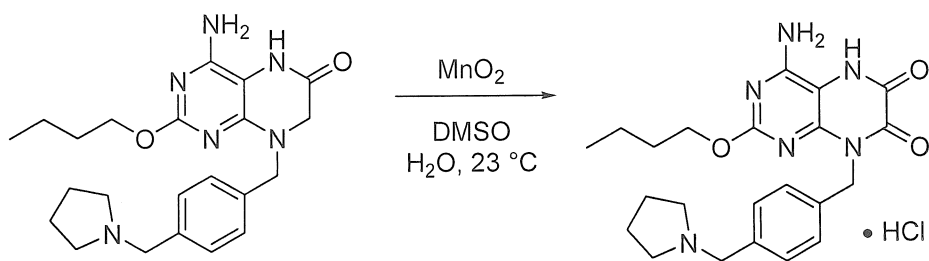
sau đó thêm tiếp DMF (589 μ l) để tăng độ lưu động. Sau 1 giờ, phản ứng hoàn thành được xử lý bằng dung dịch HCl 1,0M (300 μ l), sau đó bằng CH₃CN (100 μ l). Tải trực tiếp hỗn hợp phản ứng lên cột Teledyne Isco ‘gold’ 15 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được DS (31,1mg, hiệu suất 78%) dạng muối monohydroclorua. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 12,74 (s, rộng, 1H), 8,96 (s, rộng, 1H), 8,24 (s, rộng, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,62-3,51 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₉H₃₇N₆O₆: 565,3 (M+H⁺); Tìm được: 565,3 (M+H⁺).

Sơ đồ 87



Phương pháp LXIV: Ví dụ 82 và 83. Dung dịch của ví dụ 49 (dạng bazơ tự do, 10,2mg) trong DMSO (800 μ l) và H₂O (200 μ l) được đun nóng lên 80°C và xử lý bằng MnO₂ (85%, hoạt hóa, từ Sigma-Aldrich, 21mg). Sau 45 phút, làm lạnh nhanh hỗn hợp phản ứng xuống 23°C và lọc qua phễu lọc Teflon 0,45micron. Tải trực tiếp dịch lọc lên cột Teledyne Isco ‘gold’ 5,5 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được ví dụ 82 (1,0mg, hiệu suất 8,7%, sản phẩm có độ phân cực cao hơn) là muối monohydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,48 (app. s, 1H), 5,38 (app. d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,69 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,41 (qt, 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺) và tính toán cho C₂₂H₂₉N₆O₂: 409,2 (M-OH)⁺; Tìm được: 409,1 (M-OH)⁺. Ngoài ra, ví dụ 83 (5,7mg, hiệu suất 50%, sản phẩm có độ phân cực thấp hơn) thu được dạng muối monohydroclorua, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,70 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,42 (qt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₂₉N₆O₃: 425,2 (M+H⁺); Tìm được: 425,2 (M+H⁺).

Sơ đồ 88

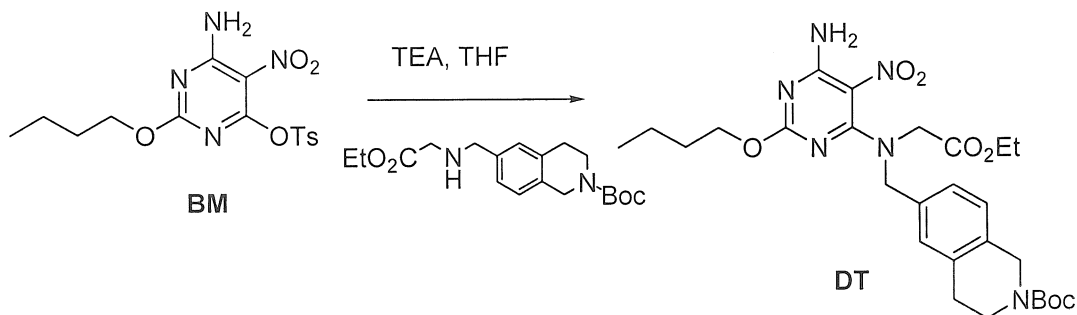


Ví dụ 4
(dạng bazơ tự do)

Ví dụ 84

Phương pháp LXV: Ví dụ 84. Dung dịch của ví dụ 4 (dạng bazơ tự do, 9,9mg) trong DMSO (2,4ml) được xử lý bằng H₂O (600μl), sau đó bằng MnO₂ (85%, hoạt hóa, từ Sigma-Aldrich, 104mg) ở 23°C. Khi phản ứng kết thúc, lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu lọc Teflon 0,45 micron. Tải trực tiếp dịch lọc lên cột Teledyne Isco ‘gold’ 5,5 gram và sắc ký nhanh (rửa giải: dung dịch 0,05% trọng lượng/thể tích HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100), thu được ví dụ 84 (3,0mg, hiệu suất 27%) là muối monohydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,70 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (qt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₂₉N₆O₃: 425,2 (M+H⁺); Tìm được: 425,1 (M+H⁺).

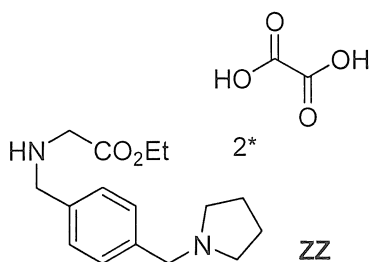
Sơ đồ 89



Phương pháp LXVI: Hợp chất DT. Dung dịch của hợp chất BM (220mg, 0,57mmol) trong THF, được thêm triethyl amin (160μl, 1,14mmol), tert-butyl 6-((2-etoxy-2-oxoethylamino)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (200mg, 0,57mmol). Khuấy

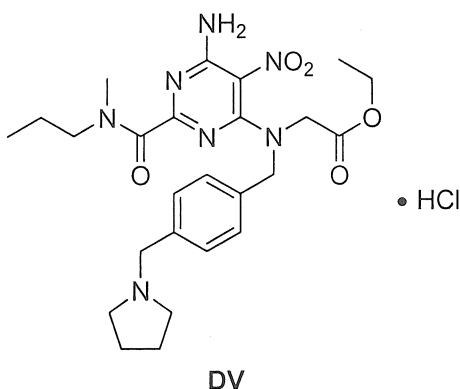
hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, xử lý bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng EtOAc (3 lần). Gộp các lớp hữu cơ lại, làm khan bằng MgSO_4 , lọc, và cô đặc, tinh chế trên cột silica gel (rửa giải: 0 $\rightarrow$ 100% EtOAc trong Hexan), thu được hợp chất DT. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 3H).

Hợp chất DU: Được tổng hợp theo phương pháp I:



Hợp chất DU được tổng hợp theo phương pháp I: (Dạng bazơ tự do của DU được chuyển thành muối axit dioxalic bằng cách tạo huyền phù với 2,0 đương lượng axit oxalic trong EtOH tuyệt đối ẩm. Kết tủa được sấy trong chân không sau khi lọc). ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 7,46 (s, 4H), 4,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 277,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 277,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

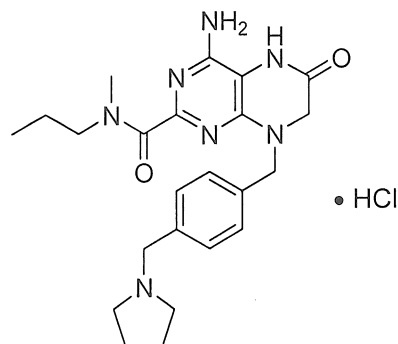
Hợp chất DV, Phương pháp LX



Hợp chất DV được tổng hợp từ hợp chất DU và hợp chất DP theo phương pháp LX: hiệu suất 11%; hợp chất là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) (hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton đi kèm có khả năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 12,75 (s, 1H), 7,66 (app. s, rộng, 2H), 7,38 (app. s, rộng, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,33-4,27 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 3,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 2,91 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,90-

2,80 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,64 (app. qt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H, cả hai đồng phân quay), 1,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5H, đồng phân quay đơn), 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5H, đồng phân quay đơn), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₅H₃₆N₇O₅: 514,3 (M+H⁺); Tìm được: 514,2 (M+H⁺).

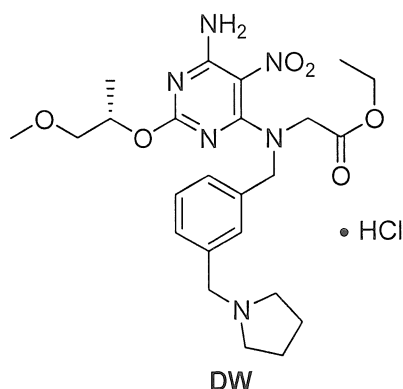
Ví dụ 85: Được tổng hợp theo phương pháp LXI:



Ví dụ 85

Ví dụ 85 thu được với hiệu suất 20% là chất rắn màu trắng dưới dạng muối monohydroclorua. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) (hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton đi kèm có khả năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 7,62-7,53 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,19 (app. s, 1H, đồng phân quay đơn), 4,15 (app. s, 1H, đồng phân quay đơn), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 3,09 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,30-1,95 (m, 4H), 1,69-1,65 (m, 2H, cả hai đồng phân quay), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5 H, đồng phân quay đơn), 0,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5H, đồng phân quay đơn), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₂N₇O₂: 438,3 (M+H⁺); Tìm được: 438,2 (M+H⁺) và 219,7 ((M+2H⁺)/2).

Hợp chất 86: Được tổng hợp theo phương pháp LXII:

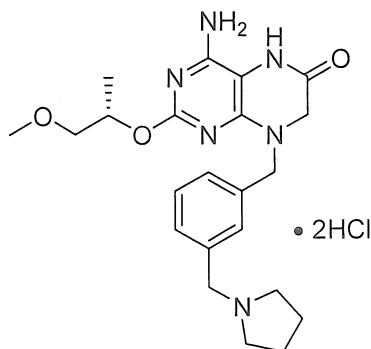


DW

Hợp chất DW được tổng hợp với hiệu suất 38% là muối monohydroclorua. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 12,63 (s, 1H), 7,75-7,30 (m, 4H), 5,24-5,06 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,32-4,16 (m, 5H), 3,66-3,35 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H),

2,20-2,10 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 6H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₅N₆O₆: 503,3 (M+H⁺);
 Tìm được: 503,2 (M+H⁺).

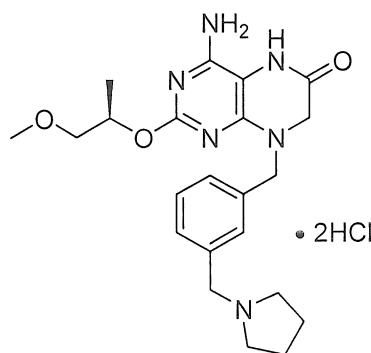
Ví dụ 87: Được tổng hợp theo phương pháp LXI:



Ví dụ 87

Ví dụ 87 thu được với hiệu suất 87% là muối dihydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,56 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺); Tìm được: 427,2 (M+H⁺), 214,2 ((M+2H⁺)/2).

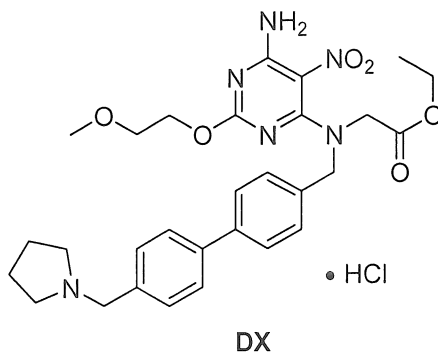
Ví dụ 88: Được tổng hợp theo phương pháp LXI:



Ví dụ 88

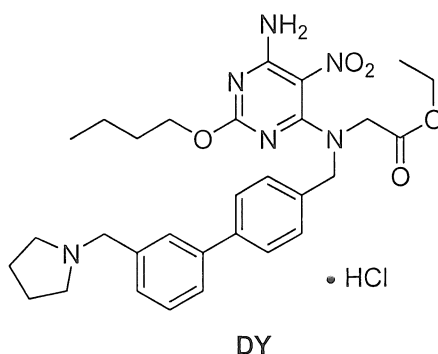
Ví dụ 88 thu được với hiệu suất 18% là muối dihydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,54 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,27-1,96 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺); Tìm được: 427,2 (M+H⁺), 214,2 ((M+2H⁺)/2).

Hợp chất DX: Được tổng hợp theo phương pháp LXIII:



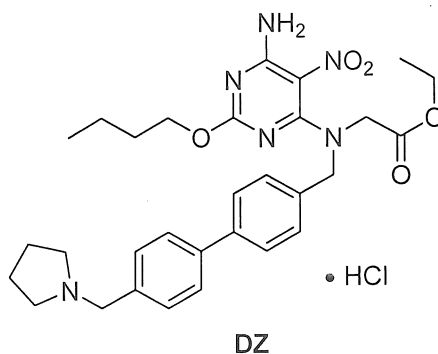
Hợp chất DX được tổng hợp với hiệu suất 54% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,48 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,23 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$: 565,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 565,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất DY: Được tổng hợp theo phương pháp LXIII:



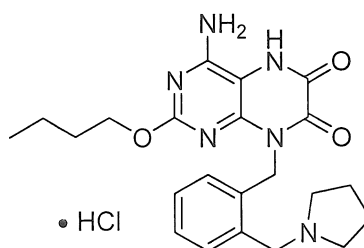
Hợp chất DY được tổng hợp với hiệu suất 75% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 12,76 (s, rộng, 1H), 8,85 (s, rộng, 1H), 8,21 (s, rộng, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,37-4,10 (m, 6H), 3,73-3,59 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất DZ: Được tổng hợp theo phương pháp LXIII:



Hợp chất DZ được tổng hợp với hiệu suất 54% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,71 (tt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (qt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 563,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

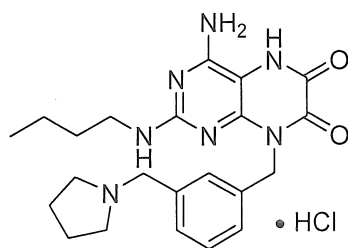
Ví dụ 89: Được tổng hợp theo phương pháp LXV:



Ví dụ 89

Ví dụ 89 thu được với hiệu suất 35% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,55-7,38 (m, 4H), 5,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,71 (tt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,42 (qt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

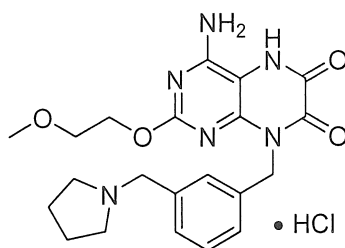
Ví dụ 90: Được tổng hợp theo phương pháp LXV:



Ví dụ 90

Ví dụ 90 thu được với hiệu suất 14% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,70-7,40 (m, 4H), 4,36 (q, $J = 7,6$, 2H), 3,60-3,20 (m, 4H), 2,25-1,95 (m, 4H), 1,60-1,20 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); một số phổ cộng hưởng khác quá rộng hoặc khó phân giải để được đánh dấu một cách rõ ràng, LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$: 424,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 424,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

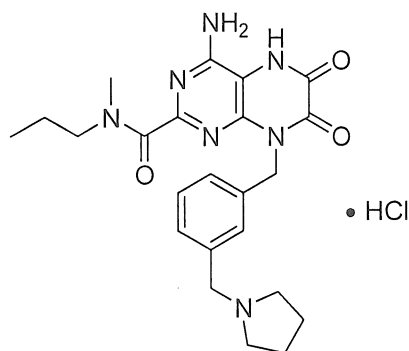
Ví dụ 91: Được tổng hợp theo phương pháp LXV:



Ví dụ 91

Ví dụ 91 thu được với hiệu suất 80% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,35 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,60-3,23 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 92: Được tổng hợp theo phương pháp LXV:

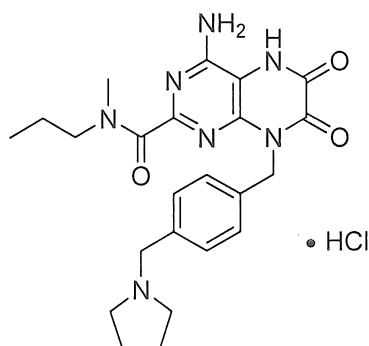


Ví dụ 92

Ví dụ 92 thu được với hiệu suất 9% là muối monohydroclorua. Để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn, bổ sung 100 đương lượng MnO_2 . ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) (hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton kèm theo có khả

năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,08 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,93 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,47 (app. t, $J = 8,4$ Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 1,05 (app. t, $J = 8,4$ Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 0,98-0,86 (m, 1,5H, đồng phân quay đơn), 0,85-0,78 (m, 1,5H, đồng phân quay đơn), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₀N₇O₃: 452,2 (M+H⁺); Tìm được: 452,2 (M+H⁺).

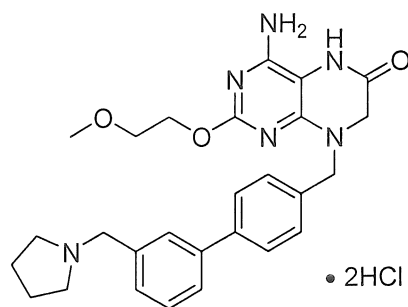
Ví dụ 93: Được tổng hợp theo phương pháp LXV:



Ví dụ 93

Ví dụ 93 thu được với hiệu suất 16% là muối monohydroclorua. Để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn, bổ sung 100 đương lượng MnO₂. ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) (hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của hai amit đồng phân quay ở 23°C với một số proton kèm theo có khả năng cộng hưởng phân biệt): δ (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,05 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,88 (s, 1,5H, đồng phân quay đơn), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,47 (app. t, $J = 8,4$ Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 0,95 (app. t, $J = 8,4$ Hz, 1H, đồng phân quay đơn), 0,92-0,86 (m, 1,5H, đồng phân quay đơn), 0,82-0,70 (m, 1,5H, đồng phân quay đơn), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₀N₇O₃: 452,2 (M+H⁺); Tìm được: 452,2 (M+H⁺).

Ví dụ 94: Được tổng hợp theo phương pháp LXI:

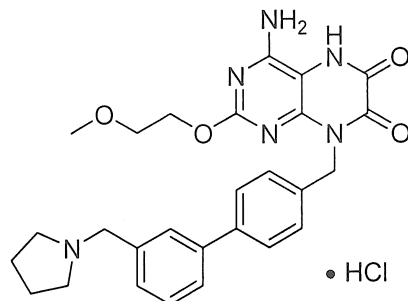


Ví dụ 94

Ví dụ 94 thu được với hiệu suất 87% là muối dihydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,61-7,43 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,61 (t, $J =$

4,7, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₇H₃₃N₆O₃: 489,3 (M+H⁺); Tìm được: 489,2 (M+H⁺), 245,2 ((M+2H⁺)/2).

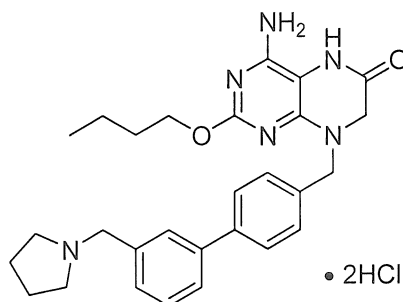
Ví dụ 95: Được tổng hợp theo phương pháp LXV:



Ví dụ 95

Ví dụ 95 thu được với hiệu suất 97% là muối monohydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,80-7,46 (m, 8H), 5,53 (s, 2H), 4,46 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,68 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₇H₃₁N₆O₄: 503,2 (M+H⁺); Tìm được: 503,2 (M+H⁺).

Ví dụ 96: Được tổng hợp theo phương pháp LXI:

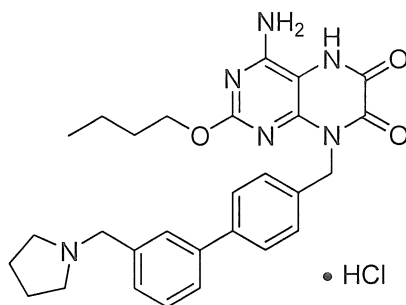


Ví dụ 96

Ví dụ 96 thu được với hiệu suất 87% là muối dihydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,61-7,44 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,77 (tt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,48 (qt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t, J

= 7,6 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,3 (M+H⁺); Tìm được: 487,2 (M+H⁺) và 244,2 ((M+2H⁺)/2).

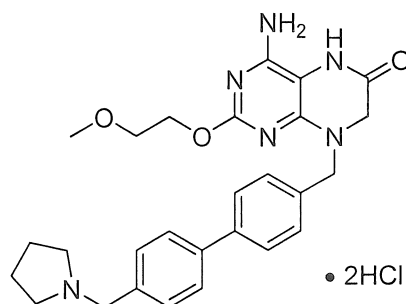
Ví dụ 97: Được tổng hợp theo phương pháp LXV:



Ví dụ 97

Ví dụ 97 thu được với hiệu suất 21% là muối monohydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,80-7,43 (m, 8H), 5,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,76 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,47 (qt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₈H₃₃N₆O₃: 501,3 (M+H⁺); Tìm được: 501,2 (M+H⁺).

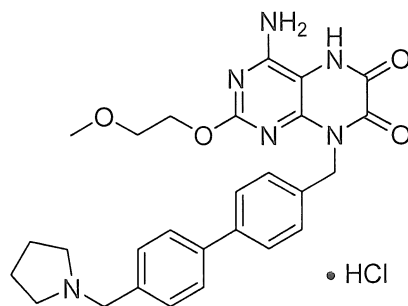
Ví dụ 98: Được tổng hợp theo phương pháp LXI:



Ví dụ 98

Ví dụ 98 thu được với hiệu suất định lượng là muối dihydroclorua. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,62 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₇H₃₃N₆O₃: 489,3 (M+H⁺); Tìm được: 489,1 (M+H⁺) và 245,2 ((M+2H⁺)/2).

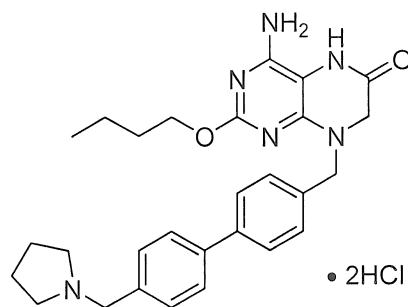
Ví dụ 99: Được tổng hợp theo phương pháp LXV



Ví dụ 99

Ví dụ 99 thu được với hiệu suất 20% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,53 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$: 503,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 503,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

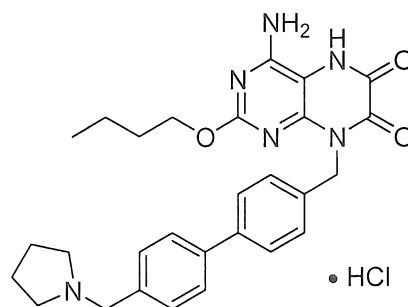
Ví dụ 100: Được tổng hợp theo phương pháp LXI



Ví dụ 100

Ví dụ 100 thu được với hiệu suất 86% là muối dihydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,76 (tt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,46 (qt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) và 244,2 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

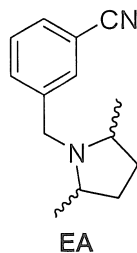
Ví dụ 101: Được tổng hợp theo phương pháp LXV



Ví dụ 101

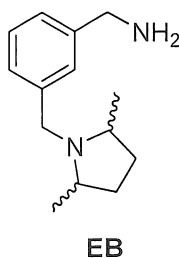
Ví dụ 101 thu được với hiệu suất 23% là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,54 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,56-3,41 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,69 (tt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (qt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 501,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 503,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất EA: Được tổng hợp theo phương pháp I



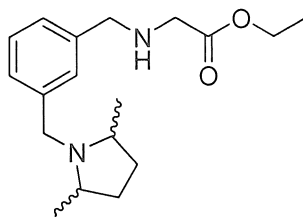
Hợp chất EA được tổng hợp sử dụng THF ở 23°C với thời gian phản ứng 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước và sắc ký trên cột silica ISCO (rửa giải: $0 \rightarrow 40\% \text{B}$ A=DCM B=MeOH/DCM 1:4). Sản phẩm EA thu được là bazơ tự do. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm) 7,74-7,73- (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 3,81-3,55 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73, (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,92-0,90 (d, $J = 14,4$ Hz, 6H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2$: 215,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 215,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất EB: Được tổng hợp theo phương pháp II



Hợp chất EB được tổng hợp trong THF với thời gian phản ứng 100 giờ. Sản phẩm thô được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm, và thu được dưới dạng bazơ tự do. LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 219,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 219,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

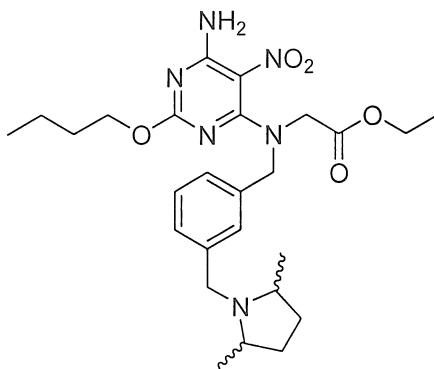
Hợp chất EC: Được tổng hợp theo phương pháp IV



EC

Hợp chất EC được tổng hợp trong thời gian phản ứng 3 giờ và dập tắt phản ứng bằng nước. Sau khi sắc ký trên cột silica ISCO (rửa giải: 0 → 40% B trong 15 phút; A=DCM, B= MeOH/DCM 1:4), EC thu được dạng bazơ tự do. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,12 (m, 4H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,78-3,74 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (s, rộng, 1H), 3,47-3,42 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,27-3,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,20-1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: 305,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 305,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

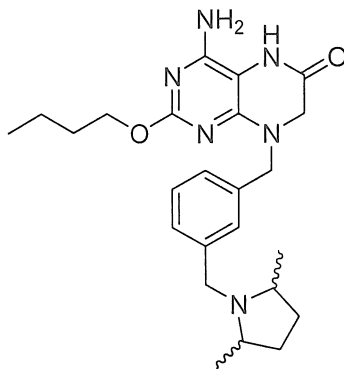
Hợp chất ED: Được tổng hợp theo phương pháp LXVI



ED

Hợp chất ED được tổng hợp trong thời gian phản ứng 3,5 giờ. Sản phẩm được sắc ký trên cột silica ISCO 12 gram (rửa giải: 0 → 30% B theo độ dốc trong 5 phút. A= DCM B= MeOH/DCM 1:4). ED thu được dạng bazơ tự do. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 7.97 (s, rộng, 2H), 7,26-7,09 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 6H), 3,76-3,71 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,44-3,39 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 2,87 (s, rộng, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,70 (s, rộng, 1H), 1,6-1,51 (m, 2H), 1,37-1,14 (m, 7H), 0,90-0,84 (m, 9H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$: 514,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 515,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

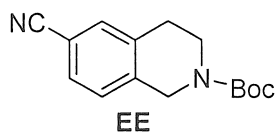
Ví dụ 102: Được tổng hợp theo phương pháp XIV



Ví dụ 102

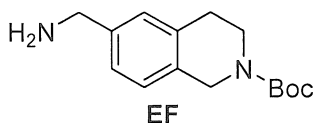
Ví dụ 102 được tổng hợp trong thời gian phản ứng 2 giờ. Ví dụ 102 thu được dưới dạng bazơ tự do. ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 11,06 (s, rộng, 1H), 10,60 (s, rộng, 1H), 10,29 (s, rộng, 1H), 7,76-7,71 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,31-4,17 (m, 4H), 4,07-4,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, rộng, 3H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,36-1,16 (m, 7H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,85-0,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 438,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 439,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất EE: Được tổng hợp theo phương pháp XXXVII



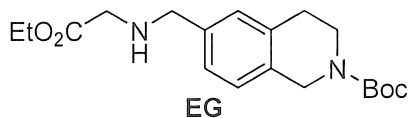
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 7,48-7,45 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,62 (s, 2H), 3,67 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Hợp chất EF: Được tổng hợp theo phương pháp XXXVIII



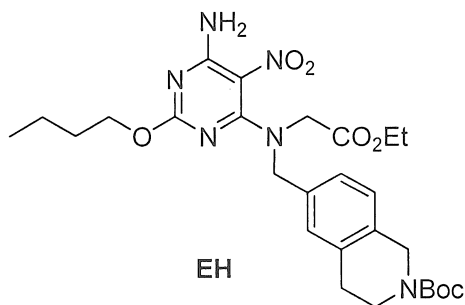
^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ (ppm) 7,14-7,03 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 263,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 262,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất EG: Được tổng hợp theo phương pháp XXXIX



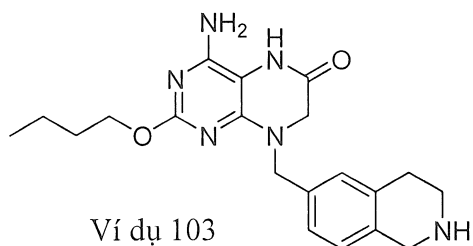
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 7,18-7,07 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,83 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$: 349,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 349,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất EH: Được tổng hợp theo phương pháp LXVI



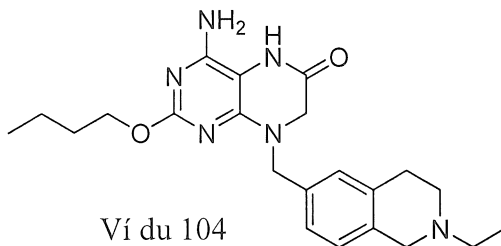
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,10-4,21 (m, 4H), 4,032 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 3H), 0,89-0,96 (m, 3H); LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_7$: 559,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 559,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 103: Được tổng hợp theo phương pháp XL



Ví dụ 103 được tổng hợp theo phương pháp XL, ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,22 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$: 383,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 383,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

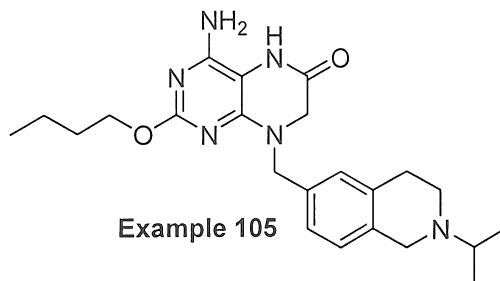
Ví dụ 104: Được tổng hợp theo phương pháp XLI



Ví dụ 104 được tổng hợp theo phương pháp XLI, ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,24 (m, 3H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,38 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,03

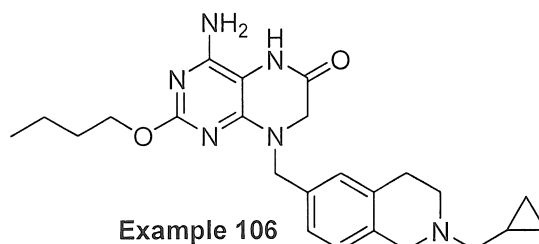
(s, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,5 (M+H⁺); Tìm được: 411,2 (M+H⁺).

Ví dụ 105: Được tổng hợp theo phương pháp XLVIII



Ví dụ 105 được tổng hợp theo phương pháp XLVIII, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,29-7,26 (m, 3H), 4,46-4,35 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 8H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Tìm được: 425,2 (M+H⁺).

Ví dụ 106: Được tổng hợp theo phương pháp XLVIII



Ví dụ 106 được tổng hợp theo phương pháp XLVIII, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,26 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 3H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 3H), 0,82 (t, J = 6 Hz, 2H), 0,45 (m, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₄H₃₃N₆O₂: 437,2 (M+H⁺); Tìm được: 437,1 (M+H⁺).

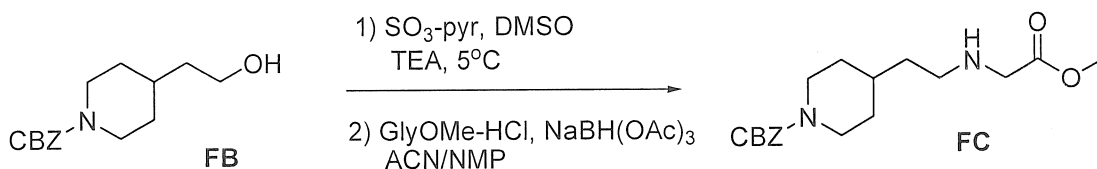
Sơ đồ 90



Phương pháp XLIX: Hợp chất FB. Hòa tan 2-(piperidin-4-yl)-etanol, (520mg, 4mmol) trong DMF khan (8ml), và thêm K₂CO₃ vào và khuấy hỗn hợp dưới N₂ trong bể đá. Thêm nhỏ giọt benzyl cloformat (623μl, 4,4mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy thêm 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtAOc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ

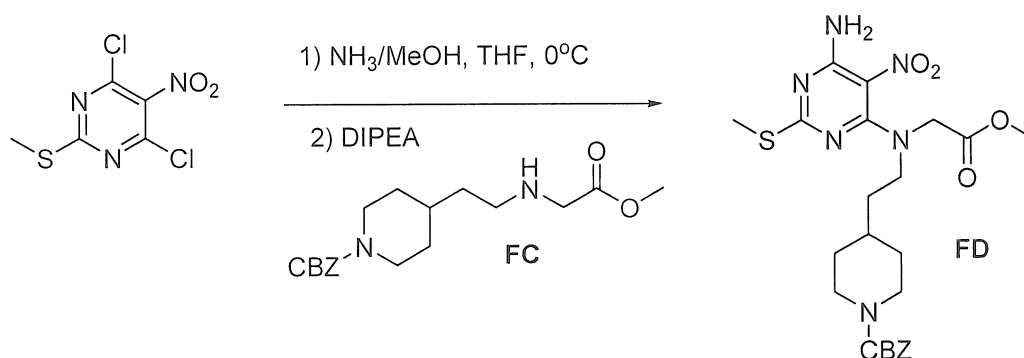
bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (20-80% EtOAc trong hexan) để thu hợp chất FB (0,99g, 3,76mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,27-1,18 (m, 3H).

Sơ đồ 91



Phương pháp XLX: Hợp chất FC. Hợp chất FB (989mg, 3,76mmol) được hòa tan trong DMSO khan (12ml) và khuấy dưới N_2 ở 5°C . Thêm triethylamin (1,3ml, 9,4mmol) sau đó thêm phức lưu huỳnh trioxit – pyridin (1,5g, 9,4mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở $0-5^\circ\text{C}$ trong 90 phút. Thêm đá và EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy thêm nhiều phút nữa. Thu lấy pha hữu cơ, và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần), sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hòa tan trong axetonitril khan (10ml) và NMP (3ml). Thêm muối hydroclorua của este glyxin methyl (708mg, 5,64mmol) sau đó khuấy trong 15 phút. Thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,59g, 7,52mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ. Sau đó thêm MeOH vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên sắc ký silica gel (0-10% MeOH trong CH_2Cl_2) để thu hợp chất FC (142mg, 0,43 mmol).

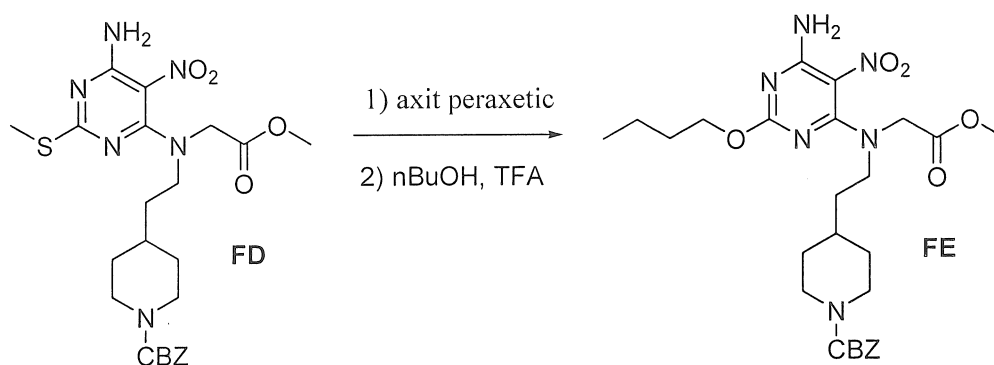
Sơ đồ 92



Phương pháp XLXI: Hợp chất FD. Hòa tan 4,6-diclo-5-nitro-2-metylthiopyrimidin (124mg, 0,468mmol) trong THF khan (5ml) và khuấy dưới khí quyển N_2 trong bể đá. Thêm nhỏ giọt dung dịch 7N NH_3 trong MeOH (73 μl , 0,51mmol) trong THF (500 μl) trong 2-3 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 phút. Thêm tiếp dung dịch 7N NH_3 trong MeOH (73 μl , 0,51mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 60 phút. Thêm dung dịch FC (142mg, 0,42mmol)

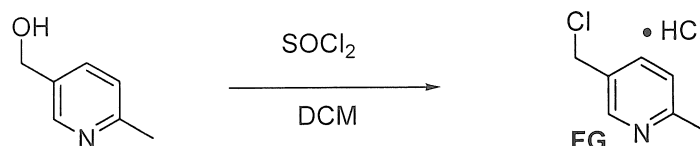
trong THF khan (0,5ml) vào hỗn hợp phản ứng. Thêm DIPEA (89 μ l, 0,51mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm trên sắc ký silica gel (20-50% EtOAc trong hexan) để thu hợp chất FD (150mg, 0,29mmol). ¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,67 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₃H₃₁N₆O₆S: 519,2 (M+H⁺); Tìm được: 519,0 (M+H⁺).

Sơ đồ 93



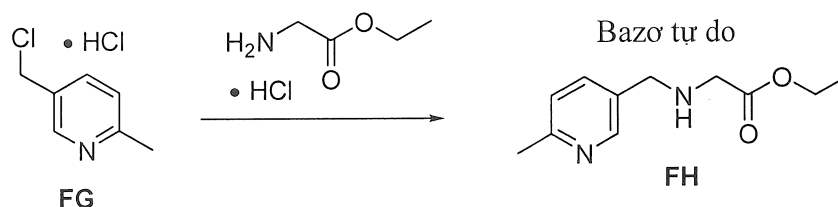
Phương pháp XLXII: Hợp chất FE. Hợp chất FD (150mg, 0,29mmol) được hòa tan trong axetonitril khan (10ml) và khuấy dưới khí quyển N₂ trong bể đá. Thêm dung dịch axit peraxetic 32% (244 μ l, 1,16mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 2 giờ. Thêm dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào n-BuOH (5ml) và TFA (90 μ l, 1,16mmol) và khuấy ở 100°C trong 2-3 giờ. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm, hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm trên sắc ký silica gel (20-50% EtOAc trong hexan) để thu hợp chất FE (108mg, 0,20mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,22-4,10 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,71 (m, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₆H₃₇N₆O₇: 545,3 (M+H⁺); Tìm được: 545,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 96



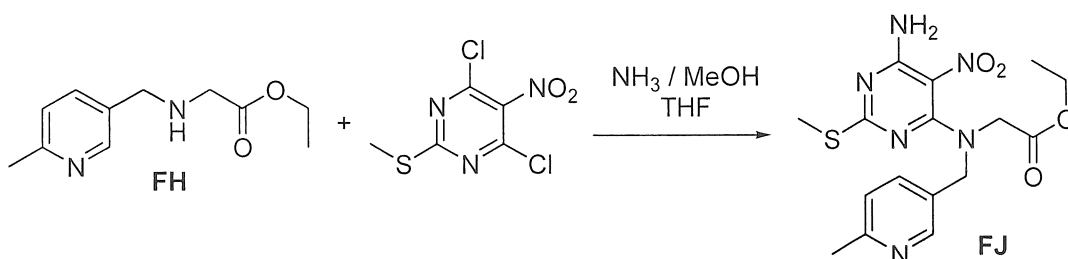
Phương pháp XLXV: Hợp chất FG. Khởi đầu từ (2-methylpyridin-5-yl)-metanol (5,07g) trong CH₂Cl₂ (50,0ml), 4 đương lượng SOCl₂ (12,0ml) được thêm vào ở 23°C. Khuấy hỗn hợp qua đêm, sau đó cô trong chân không, thu được hợp chất FG là muối monohydroclorua, muối này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,1 (s, 3H).

Sơ đồ 97



Phương pháp XLXVI: Hợp chất FH. Huyền phù hóa etyl glyxinat hydroclorua (113mg) trong DMF (3,0ml) cùng với K₂CO₃ (270mg) và pyridinyl clorua thô (FG) (110mg). Đun nóng hỗn hợp lên 40°C và khuấy qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch 5% LiCl (3x5ml) để tách loại DMF, sau đó rửa bằng nước muối, và làm khan các dịch chiết hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng CH₂Cl₂ và 20% MeOH/CH₂Cl₂ để thu sản phẩm aminoeste pyridyl mong muốn (55mg). ¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,73 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₁H₁₇N₂O₂: 208,26 (M+H⁺); Tìm được: 208,9 (M+H⁺).

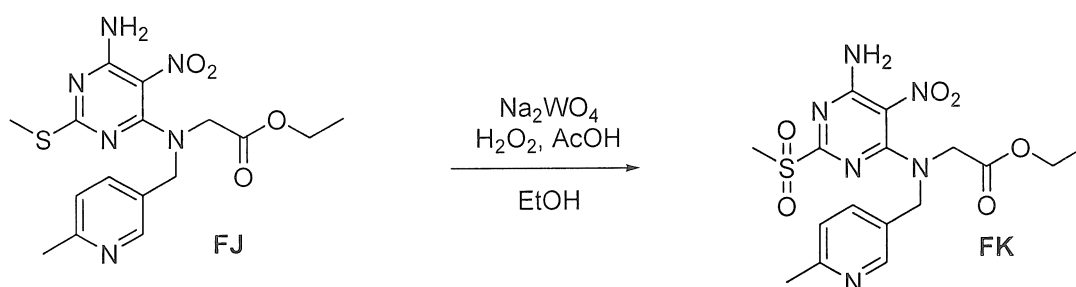
Sơ đồ 98



Phương pháp XLXVII: Hợp chất FJ. Hòa tan 4,6-diclo-5-nitro-2-metylmercaptopurin (1,0715g, 4,502mmol) trong 25ml THF và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NH₃/MeOH (3,5 đương lượng) và khuấy hỗn hợp lạnh trong 1 giờ. Thêm nhỏ giọt dung dịch aminoeste (1,22g,

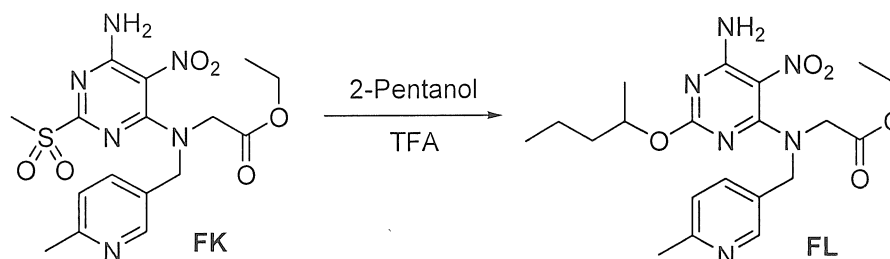
4,37mmol) trong 10ml THF trong 10-15 phút, và làm ấm hỗn hợp tạo thành lên nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước, pha loãng bằng EtOAc và điều chỉnh độ pH ≥ 8 bằng K_2CO_3 . Rửa hỗn hợp bằng nước, nước muối sau đó làm khan bằng Na_2SO_4 khan và cô trong chân không. Sau đó, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng gradient CH_2Cl_2 và 20% MeOH/ CH_2Cl_2 qua 10-15 thể tích cột. Thu được một số hỗn hợp của hai sản phẩm 6-clopyrimidin và 6-aminopyrimidin (1,02g) và lần lượt được xử lý bằng NH_3 dư trong MeOH trong THF trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng và được sắc ký lại như trên để thu sản phẩm 6-aminopyrimidin tinh khiết (716mg). LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_{16}H_{21}N_6O_4S$: 392,43 ($M+H^+$); Tìm được: 393,0 ($M+H^+$).

Sơ đồ 99



Phương pháp XLXVIII: Hợp chất FK. Dung dịch phân tan của sulfit FJ (3,68g, 8,00mmol) trong EtOH (40ml) ở 0°C được thêm lần lượt natri voframat dihydrat (792mg, 2,40mmol), axit axetic (4,6ml, 80mmol), và hydro peroxit (3,4ml, ~40mmol, 35% trọng lượng/trọng lượng trong H_2O). Sau 3 giờ, thêm tiếp axit axetic (4,6ml) và hydro peroxit (3,4ml). Duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0°C trong 16 giờ. Thêm cẩn thận dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (50ml) khi nhiệt độ duy trì 0°C, sau đó thêm CH_2Cl_2 (75ml). Tách riêng các lớp, chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (4x50ml). Gộp các lớp hữu cơ lại và làm khan bằng $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu hợp chất FK, sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺: tính toán cho sulfoxit $C_{16}H_{20}N_6O_5S$: 408,43 ($M+H^+$); Tìm được: 409,0 ($M+H^+$). LCMS-ESI⁺: tính toán cho sulfon $C_{16}H_{21}N_6O_6S$: 424,43 ($M+H^+$); Tìm được: 425,1 ($M+H^+$).

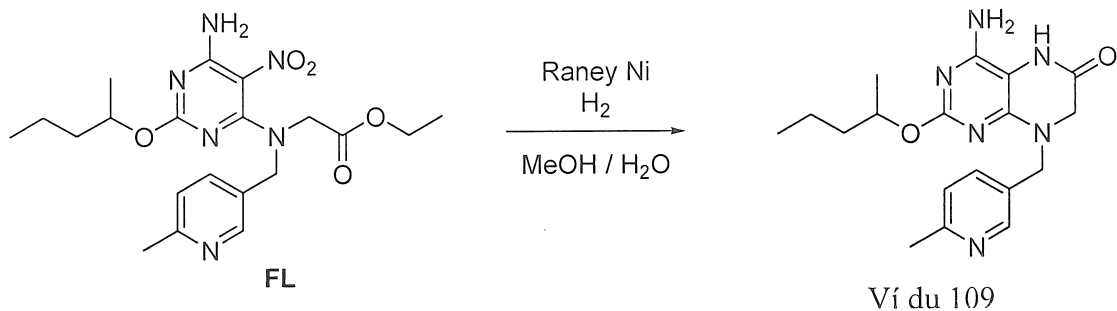
Sơ đồ 100



Phương pháp XLXIX: Hợp chất FL. Dung dịch của sulfon FK (1,0g, 2,0mmol) trong raxemic 2-pentanol (10ml) được thêm TFA (470μl, 6,1mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở

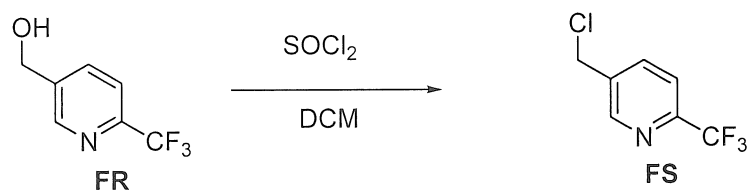
100°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa (20ml) và CH_2Cl_2 (30ml). Tách riêng các pha, chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (30ml). Gộp các pha hữu cơ lại và làm khan bằng MgSO_4 , lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (1g nền/10g SiO_2) (2-15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$: 432,47 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 433,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 101



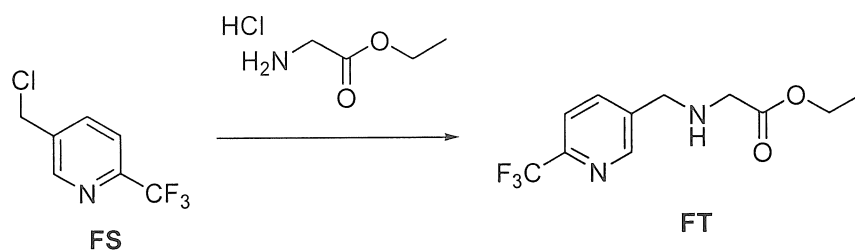
Phương pháp XLXX: Ví dụ 109. Dung dịch của hợp chất nitro (730m, 1,5mmol) trong MeOH (10ml) được thêm Ni-Raney (~200 μl , huyền phù trong H_2O). Sục khí H_2 vào bình phản ứng sau đó khuấy dưới khí quyển H_2 trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp qua xelit cùng với CH_2Cl_2 và MeOH (1:1). Cô dịch lọc dưới áp suất chân không và để khô lạnh qua đêm. Thu được sản phẩm gọi tên dạng bazơ tự do. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,66 (s, rộng, 0,78H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,18 (s, rộng, 1,5H), 5,60-5,56 (m, rộng, 0,78H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53-1,04 (m, 7H), 0,83 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$: 356,42 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 356,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 102: Được tổng hợp theo phương pháp XLXV



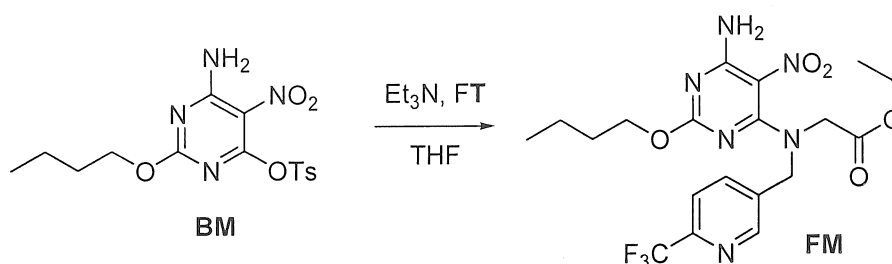
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}$ 195,57 ($\text{M} + \text{H}^+$); Tìm được: đối với ^{35}Cl 195,9 ($\text{M} + \text{H}^+$) và ^{37}Cl 197,9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Sơ đồ 103: Được tổng hợp theo phương pháp XLXVI



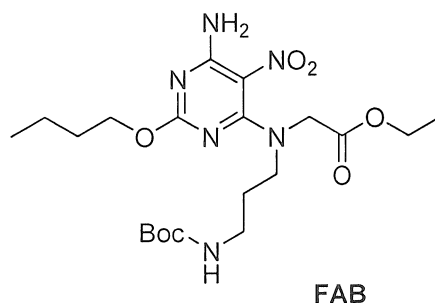
^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 282 MHz): δ -66,69. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,02 (dd, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,82 (bs, 1H), 1,15-1,19 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 262,23 ($\text{M} + \text{H}^+$); Tìm được: 262,9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Sơ đồ 104



Phương pháp XLXXI: Hợp chất FM. Hợp chất FT (6,5mg, 0,025mmol) được hòa tan trong THF (1ml) và thêm BM (9,6mg, 0,025mmol). Sau đó, thêm triethylamin (10 μl , 0,075mmol) và khuấy hỗn hợp trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa. Làm khan dịch chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký HPLC chế hóa trên cột C18 Phenomenex Gemini 5u và rửa giải bằng gradient tuyến tính 25-100% axetonitril chứa 0,1% TFA. LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$: 472,42 ($\text{M} + \text{H}^+$); Tìm được: 473,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

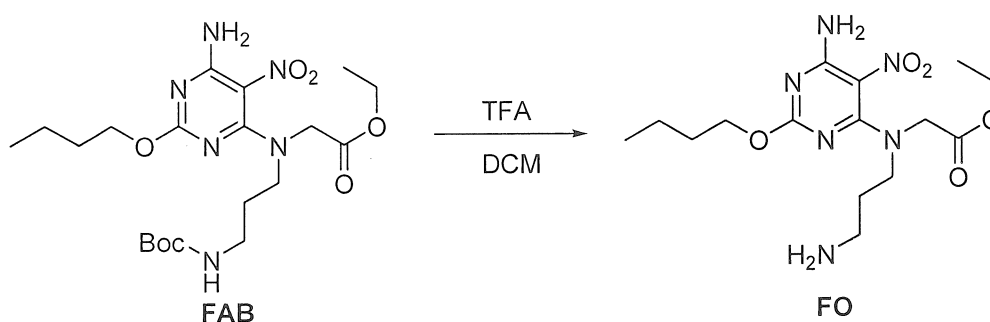
Hợp chất FAB: Được tổng hợp theo phương pháp XLXXI



Hợp chất FAB được tổng hợp từ este N-[3-(tert-butoxycarbonylamino)propyl] glyxin etyl thương phẩm theo phương pháp XLXXI. Dung dịch được khuấy của tosylat (BM) (648,6mg) trong 30ml THF được thêm este N-[3-(tert-butoxycarbonylamino)propyl] glyxin

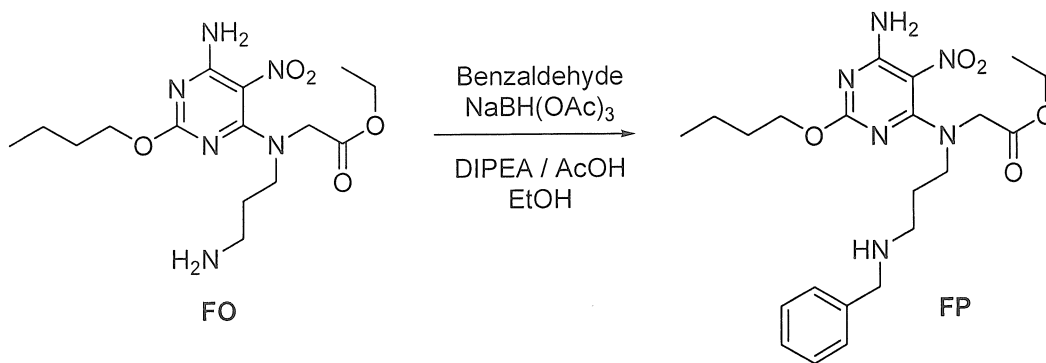
ethyl (475mg), và dung dịch tạo thành trở thành màu vàng trong vài giây. Thêm Et₃N (500μl) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ 23°C. Sau khi dập tắt phản ứng bằng nước, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100% EtOAc và tách lớp bằng dung dịch muối bão hòa. Thu lấy lớp hữu cơ, làm khan bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sau khi sắc ký trên silica gel (rửa giải: DCM → MeOH/DCM 1:4) thu được FAB tinh khiết dạng bazơ tự do (852mg) với hiệu suất 98%. ¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,98 (s, rộng, 2H); 6,79 (m, rộng, 1H); 4,18-4,06 (m, 6H); 3,29 (m, 2H); 2,93-2,85 (m, 2H); 1,79-1,70 (m, 2H); 1,66-1,57 (m, 2H); 1,42-1,32 (m, 11H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₀H₃₅N₆O₇ : 471,52 (M+H⁺); Tìm được: 471,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 105



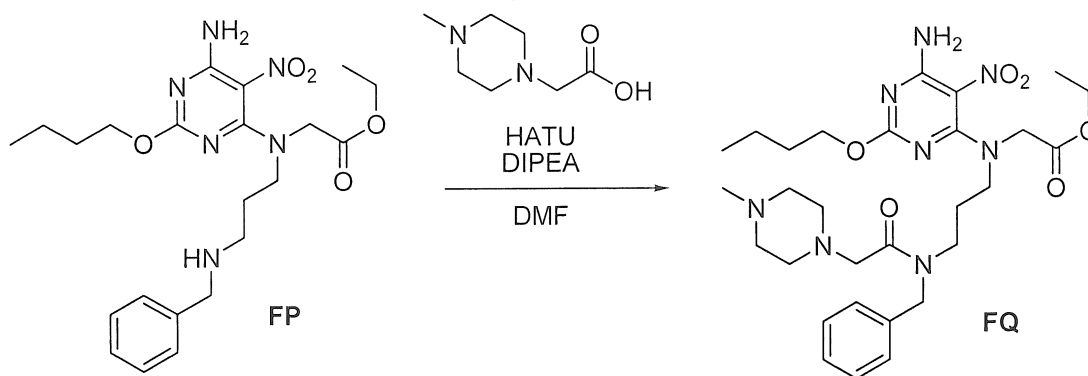
Phương pháp XLXXII: Hợp chất FO. Chất nền FAB (400mg) được hòa tan trong DCM (25ml) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm TFA (2ml). Sau 1 giờ ở 0°C, tiến trình phản ứng được theo dõi là hơi chậm. Thêm tiếp TFA (1ml) và tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong bể đá mà không thêm đá. Tại thời điểm 2 giờ, theo dõi được nhiệt độ phản ứng là 6,8°C, và tỷ lệ hỗn hợp phản ứng là 60:40 (sản phẩm:nguyên liệu). Bỏ bể đá và làm ấm từ từ hỗn hợp lên 23°C. Sau khoảng 7,5 giờ, phản ứng đạt 95%, theo dõi bằng HPLC. Thêm nước và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 23°C. Trung hòa hỗn hợp phản ứng tới pH=8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ và cô đến dạng sirô. Không tinh chế sản phẩm thô. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₅H₂₇N₆O₅ : 371,4 (M+H⁺); Tìm được: 371,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 106



Phương pháp XLXXIII: Hợp chất FP. Hợp chất FO (dạng bazơ tự do) (200mg) được hòa tan trong EtOH và xử lý bằng benzaldehyt (65 μ l), DIPEA (100 μ l) và 1 giọt HOAc sao cho hỗn hợp phản ứng có giá trị pH=5,8. Sau vài phút khuấy trộn, thêm NaHB(OAc)₃ (344mg, 3 đương lượng trên cơ sở FO), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở 23°C. Sau khi pha loãng bằng một thể tích EtOAc so với EtOH được sử dụng ở trên, rửa hỗn hợp bằng nước, sau đó bằng nước muối bão hòa. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký nhanh thích hợp thu được hỗn hợp của nguyên liệu không phản ứng, sản phẩm mong muốn, và sản phẩm amin hóa khử kép. Do đó, cần nhiều chu trình sắc ký cột trọng lượng trên silica gel sử dụng 5% MeOH trong DCM để thu các lượng nhỏ sản phẩm cần thiết được tinh chế dạng bazơ tự do (77,1mg). LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₂H₃₂N₆O₅: 461,53 (M+H⁺); Tìm được: 461,2 (M+H⁺).

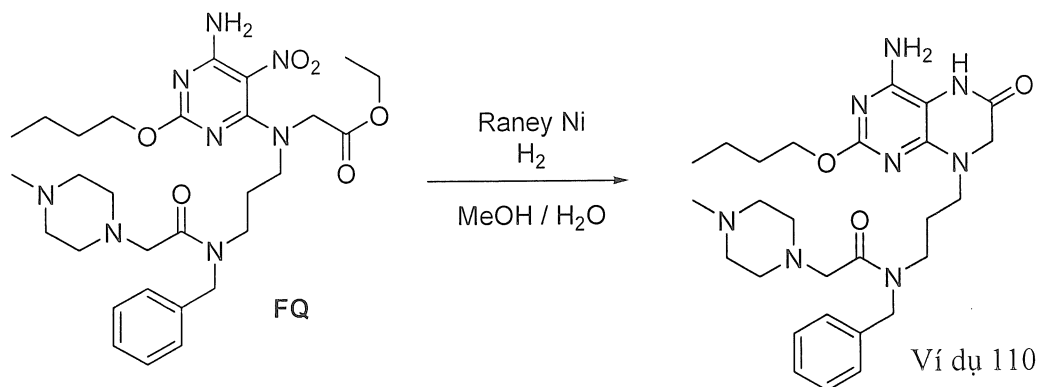
Sơ đồ 107



Phương pháp XLXXIV: Hợp chất FQ. Dung dịch được khuấy của benzyl amin FP (47mg) trong DMF (3ml) được thêm axit 2-(4-methylpiperazin-1-yl) axetic (21mg) sau đó thêm HATU (51,3mg). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong vài phút. Sau đó, thêm DIPEA (100 μ l) và khuấy hỗn hợp tạo thành ở 23°C. Sau 45 phút, theo dõi được sự tiêu thụ hết nguyên liệu bằng phân tích HPLC, và dập tắt phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc (30ml). Rửa hỗn hợp phản ứng bằng 5% trọng lượng/thể tích LiCl (3x20ml) sau đó rửa bằng nước muối. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ và lọc. Sau khi cô trong chân không, sắc ký sản phẩm thô trên cột silica gel ISCO (rửa giải: 0 $\rightarrow$ 20% B theo độ dốc trong 20: A = DCM và dung môi B =

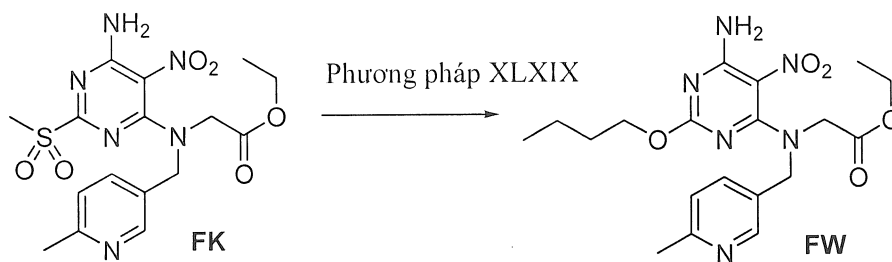
MeOH/DCM 1:4) để thu sản phẩm mong muốn FQ (60mg) dạng bazơ tự do. ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz): δ (ppm) 7,36-7,23 (m, 5H); 4,71-4,36 (m, 2H); 4,28-4,10 (m, 6H); 4,01 (s, 1H); 3,50-3,47 (m, 2H); 3,38-3,17 (m, 4H); 2,59 (app. s, rộng, 8H); 2,43-2,36 (m, 3H); 2,10-1,78 (m, 2H); 1,69 (m, rộng, 2H), 1,48-1,38 (m, rộng, 2H), 1,31-1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,99-0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_6$: 601,71 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 602,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 108: Ví dụ 110: Phương pháp XLXX:



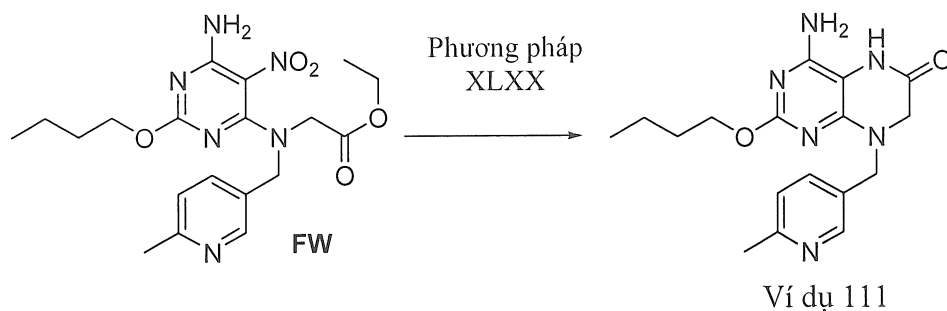
Ví dụ 110 được tổng hợp theo phương pháp XLXX. Sử dụng sắc ký HPLC chế hóa để phân lập sản phẩm mong muốn ví dụ 110 dạng bazơ tự do (rửa giải: gradient $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 9,64-9,62 (d, rộng, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, rộng, 1H), 7,36-7,15 (m, 5H); 6,12 (s, 2H), 4,67 (s, 1H); 4,51 (d, $J = 49,8$ Hz, 2H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,50-3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,37-2,27 (d, rộng, $J = 30,3$ Hz, 8H), 2,13 (s, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,75-1,50 (m, rộng, 4H), 1,36-1,14 (m, 2H), 0,89-0,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_3$: 525,74 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 525,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 109: Được tổng hợp theo phương pháp XLXIX



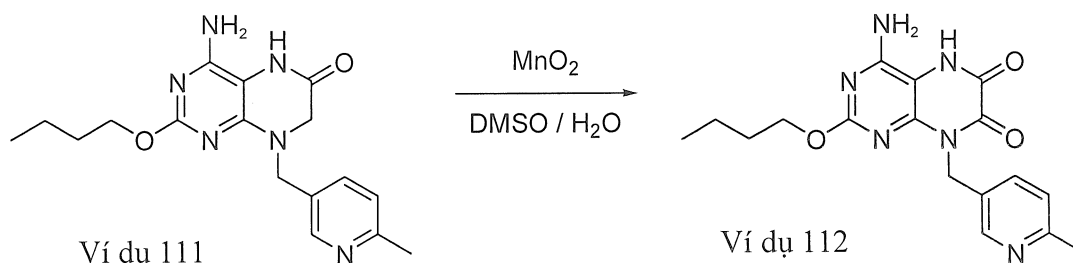
Hỗn hợp sulfoxit/sulfon (FK) được xử lý theo phương pháp XLXIX để đưa mạch nhánh (S)-(+)-2-pentanol vào. LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$: 418,45 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 419,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 110: Ví dụ 111, phương pháp XLXX



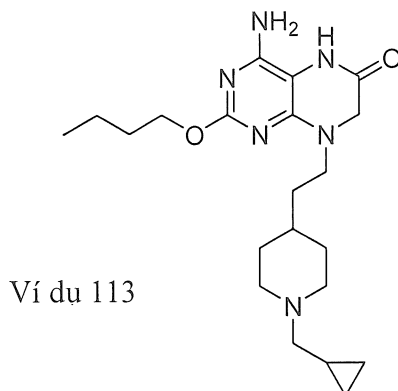
Phương pháp XLXX được sử dụng để tổng hợp sản phẩm cuối cùng. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (d $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,22 (s, rộng, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$: 342,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 343,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 111



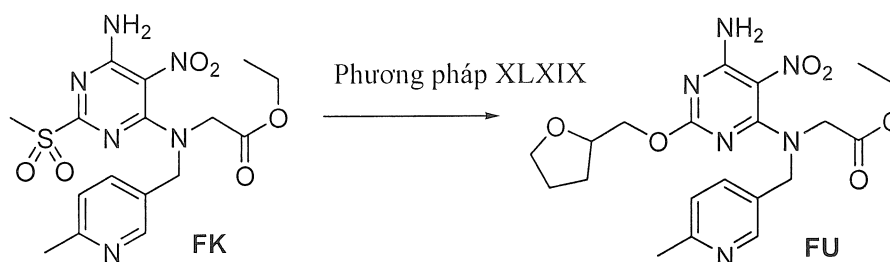
Phương pháp XLXXV: Ví dụ 112. Dung dịch của ví dụ 111 (10,0mg) trong DMSO (2,9ml) được xử lý bằng H_2O (750 μl) sau đó bằng MnO_2 (85%, hoạt hóa, từ Sigma-Aldrich) (126mg) ở 23°C. Sau 5 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua bình lọc Teflon 0,45 micron. Tải trực tiếp dịch lọc lên cột Teledyne Isco 'gold' 5,5 gram và sắc ký (rửa giải: dung dịch 0,05% $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 $\rightarrow$ 0:100), thu được ví dụ 112 (4,7mg, hiệu suất 41%) dạng rắn màu trắng là muối monohydroclorua. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,73 (tt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,46 (qt, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$: 357,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 357,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 113: Được tổng hợp theo phương pháp XLXIV



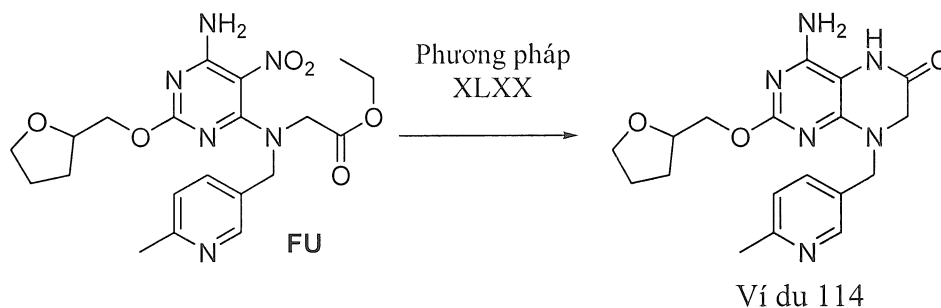
Ví dụ 113 được tổng hợp theo phương pháp XLXIV: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,45 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,82-1,49 (m, 9H), 1,06 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 0,78 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 403,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 403,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 112: Được tổng hợp theo phương pháp XLXIX



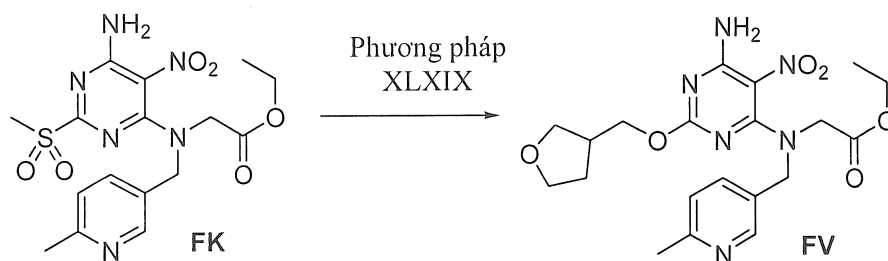
Hợp chất FU. Hỗn hợp sulfoxit/sulfon (KF) được xử lý theo phương pháp XLXIX sử dụng tetrahydrofurfural để tạo mạch nhánh tetrahydrofurfuryl. LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_6$: 446,46 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 447,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 113: Ví dụ 114, phương pháp XLXX



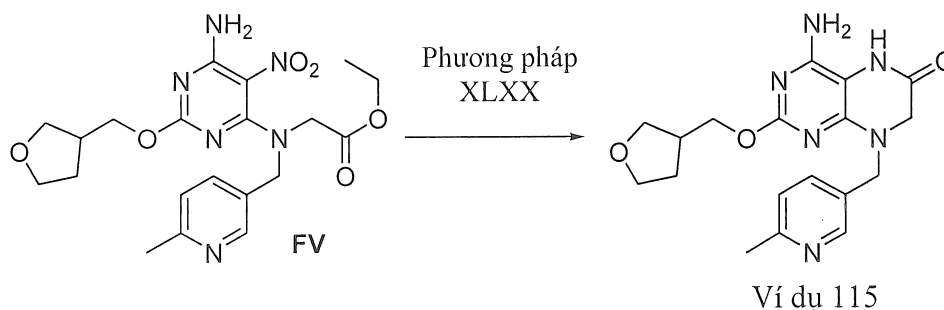
Phương pháp XLXX được sử dụng để tổng hợp sản phẩm cuối cùng. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,63 (s, rộng, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,24-3,96 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,93-1,72 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 1H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$: 370,41 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 371,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 114: Được tổng hợp theo phương pháp XLXIX



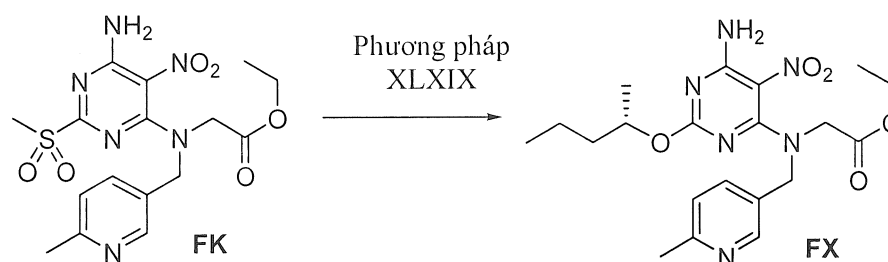
Hỗn hợp sulfoxit/sulfon (FK) được xử lý theo phương pháp XLXIX sử dụng tetrahydrofuran-3-metanol để tạo mạch nhánh alkoxy. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₀H₂₇N₆O₆: 446,46 (M+H⁺); Tìm được: 447,1 (M+H⁺).

Sơ đồ 115: Ví dụ 115, phương pháp XLXX



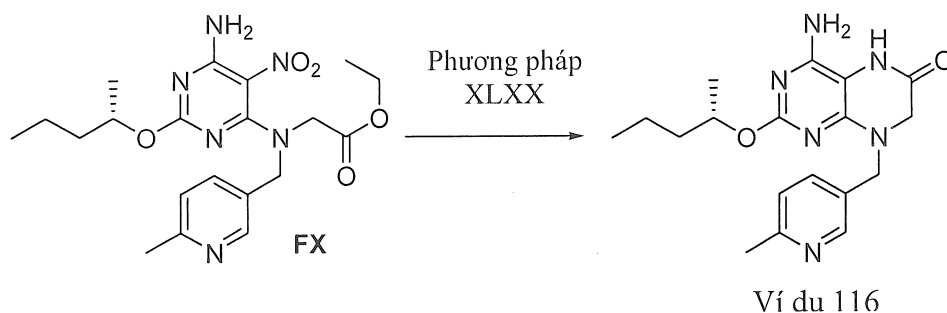
Phương pháp XLXX được sử dụng để sản xuất sản phẩm cuối cùng. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,69 (s, rộng, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,22 (d J = 7,5, 1H), 6,25 (s, rộng, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,1-3,95 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,22 (s, rộng, 1H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₁₈H₂₃N₆O₃: 370,41 (M+H⁺); Tìm được: 371,0 (M+H⁺).

Sơ đồ 116: Được tổng hợp theo phương pháp XLXIX



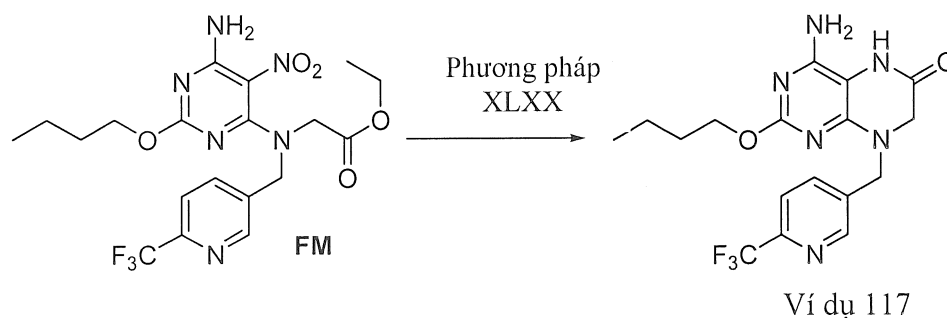
Khởi đầu từ hỗn hợp sulfon/sulfoxit (FK), phương pháp XLXIX được sử dụng để tạo mạch nhánh 2-pentoxymethyl bất đối xứng. LCMS-ESI⁺: tính toán cho C₂₀H₂₇N₆O₅: 432,47 (M+H⁺); Tìm được: 433,2 (M+H⁺).

Sơ đồ 117: Ví dụ 116, phương pháp XLXX



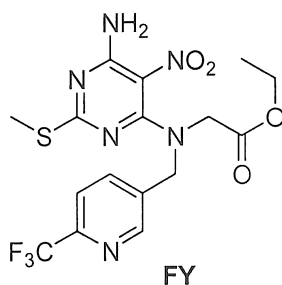
Phương pháp XLXX được sử dụng để tổng hợp sản phẩm cuối cùng. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,18 (s, rộng, 2H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,58-1,07 (m, 7H), 0,84 (t, $J = 7$ Hz, 3H), tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$: 356,42 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 357,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ 118: Ví dụ 117, phương pháp XLXX



Sản phẩm cuối được tổng hợp theo phương pháp XLXX. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,01-7,98 (s, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,25 (s, rộng, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (m, 5H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,84-0,86 (t, $J = 7$ Hz, 3H), LCMS-ESI $^+$: tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 396,37 ($\text{M}+\text{H}^+$); Tìm được: 397,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

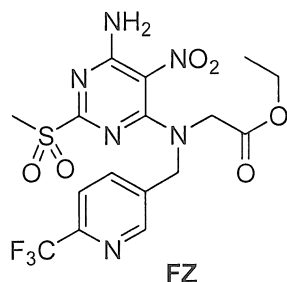
Hợp chất FY: Được tổng hợp theo phương pháp XLXVII



Hợp chất FY được tổng hợp từ FT và được phân lập dưới dạng bazơ tự do. ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 8,71 (s, 1H), 8,53-8,41 (d, rộng, $J = 38,1$ Hz, 1H); 8,22 (s, rộng, 2H), 8,04-8,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,89-7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,19 (s, 2H),

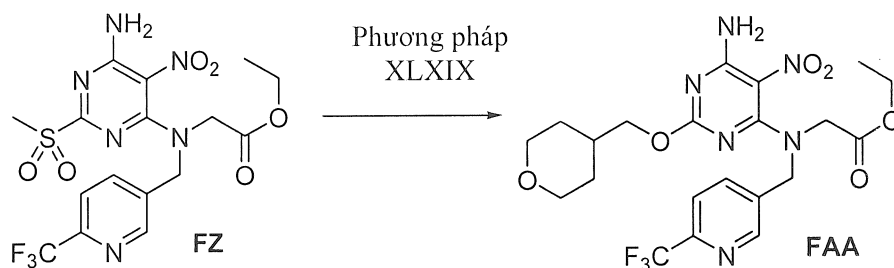
4,15-4,08 (m, 2H); 2,27 (s, 3H), 1,19-1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_{16}H_{18}F_3N_6O_4S$: 447,4 ($M+H^+$); Tìm được: 446,9 ($M+H^+$).

Hợp chất FZ: Được tổng hợp theo phương pháp XLXVIII



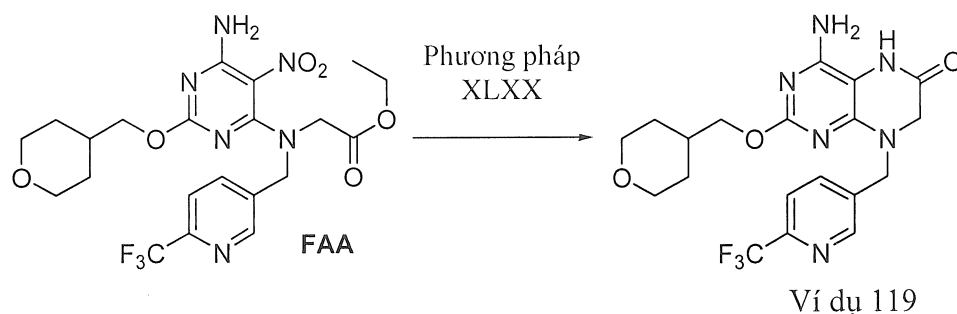
Hợp chất FZ được tổng hợp từ FY theo phương pháp XLXVIII. MS-ESI⁺: tính toán cho $C_{16}H_{18}F_3N_6O_6S$: 478,4 ($M+H^+$); Tìm được: 478,9 ($M+H^+$).

Sơ đồ 119: Hợp chất FAA được tổng hợp theo phương pháp XLXIX



Hỗn hợp sulfoxit/sulfon (FZ) được xử lý theo phương pháp XLXIX sử dụng tetrahydropyran-4-metanol để tạo mạch nhánh alkoxy của hợp chất FAA. LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_{20}H_{27}N_6O_6$: 446,46 ($M+H^+$); Tìm được: 447,1 ($M+H^+$).

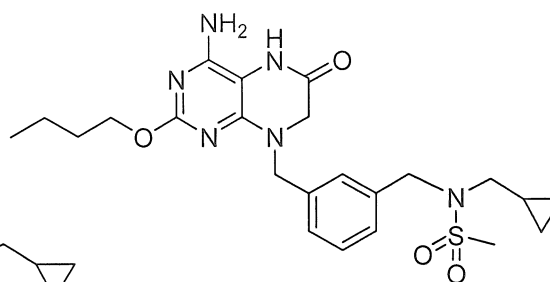
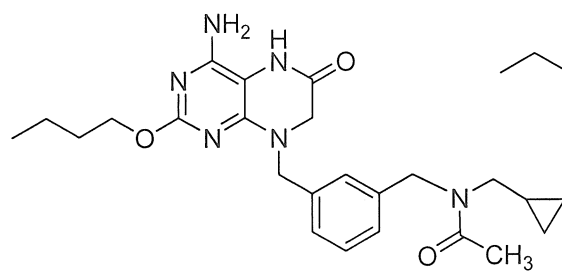
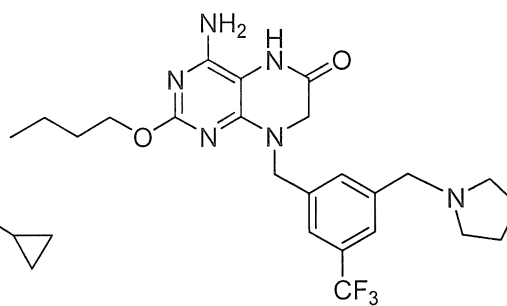
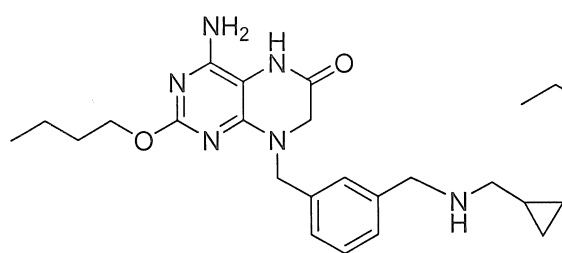
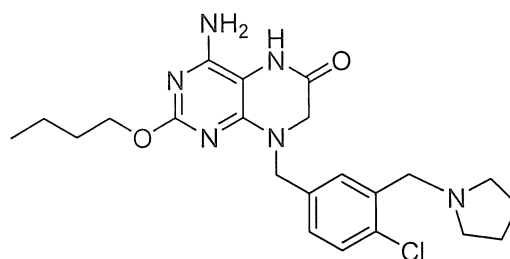
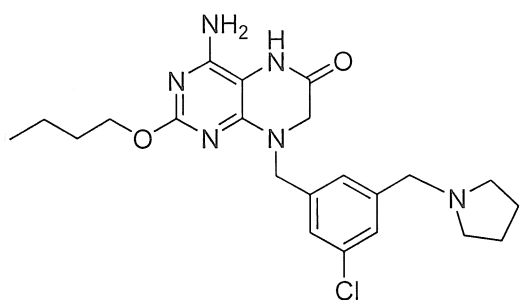
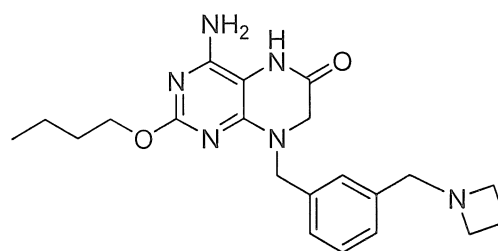
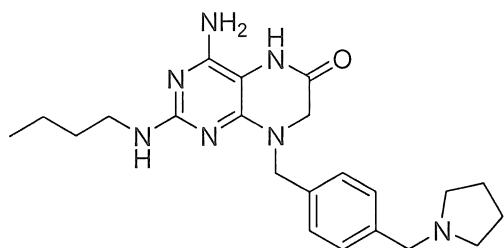
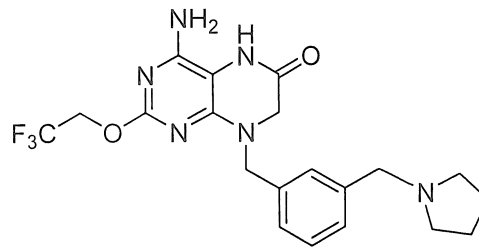
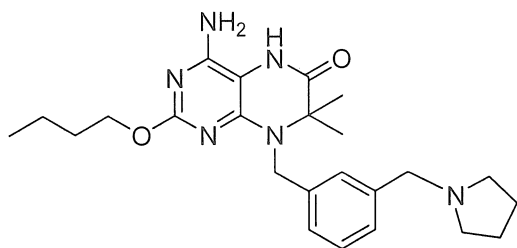
Sơ đồ 120: Ví dụ 118, phương pháp XLXX



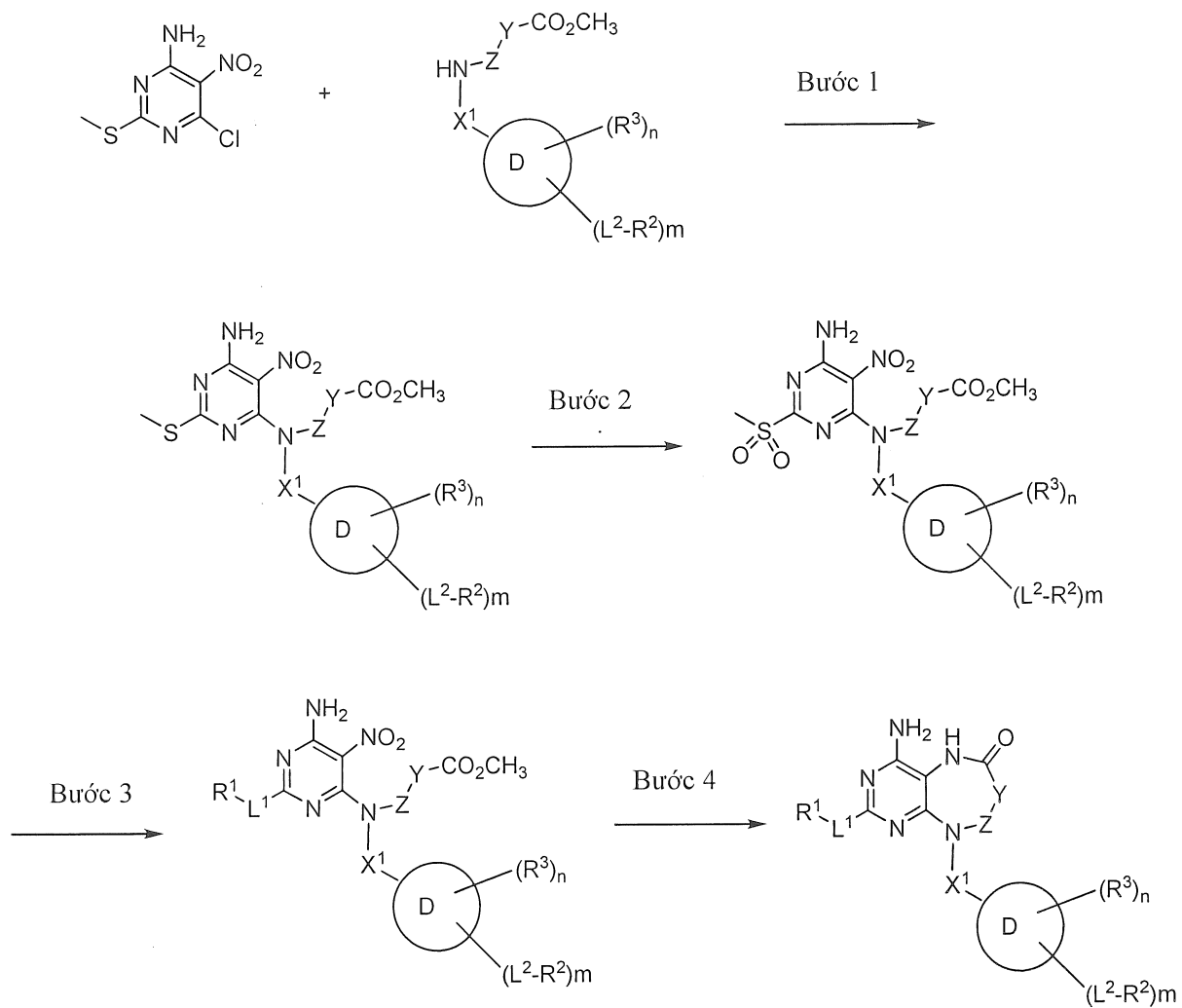
Phương pháp XLXX được sử dụng để tổng hợp hợp chất cuối cùng. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,73 (s, rộng, 1H), 8,71 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 8,00-7,82 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 5,73 (s, rộng, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 3H), 1,26-1,08 (m, 2H), LCMS-ESI⁺: tính toán cho $C_{19}H_{22}F_3N_6O_3$: 438,4 ($M+H^+$); Tìm được: 439,0 ($M+H^+$).

Các ví dụ dự đoán

Như với các ví dụ được mô tả ở đây, các hợp chất sau đây có thể được tổng hợp sử dụng các phương pháp tổng hợp tương tự:

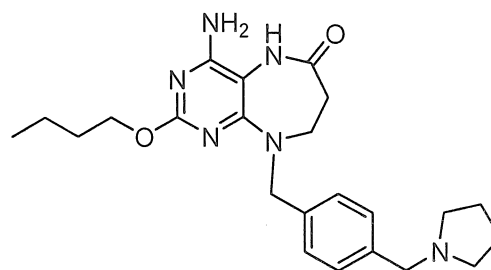
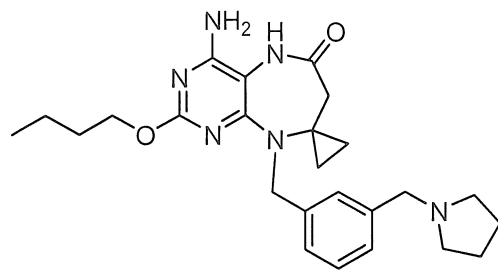
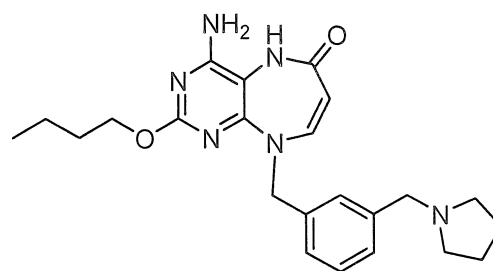
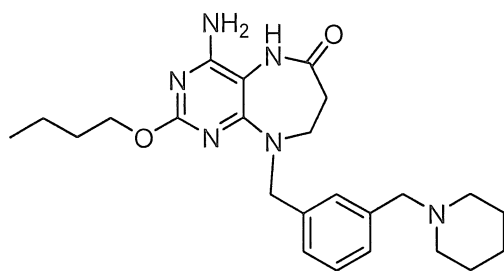
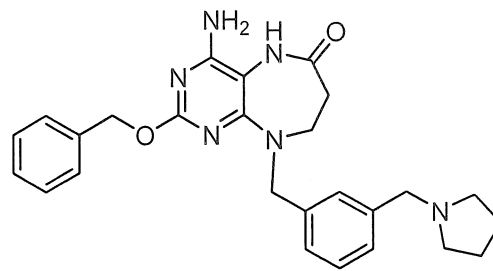
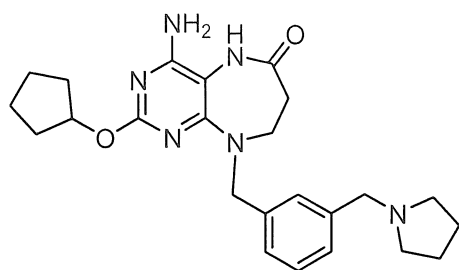
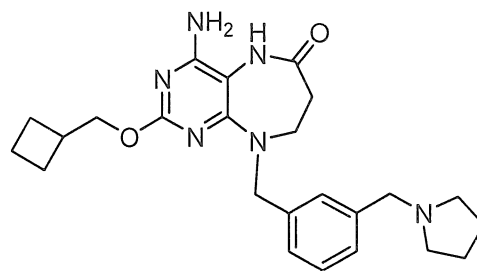
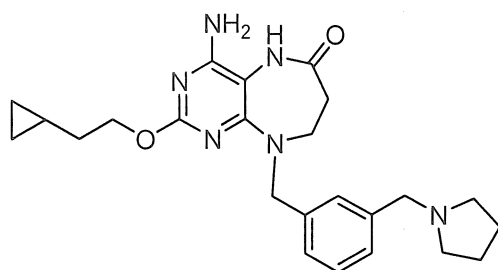
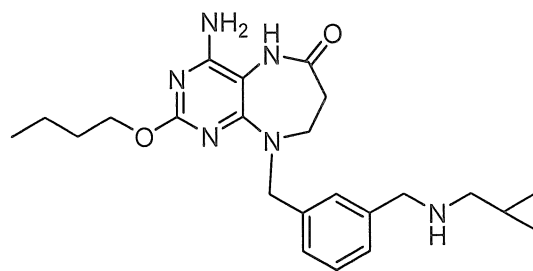
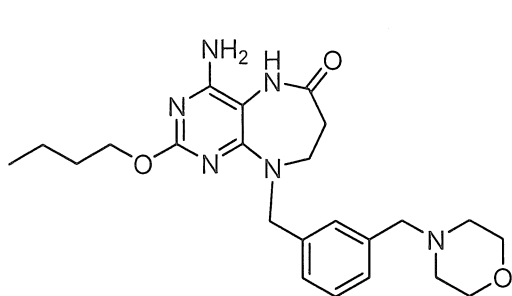


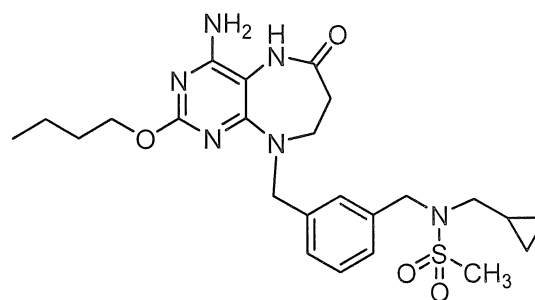
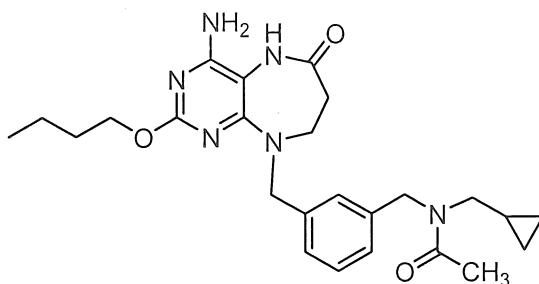
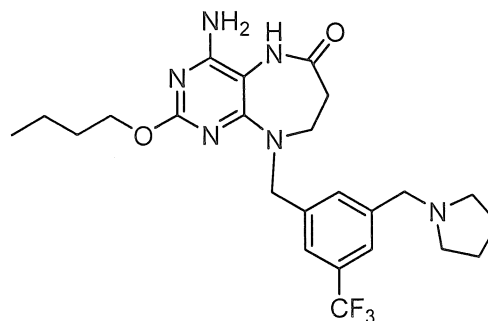
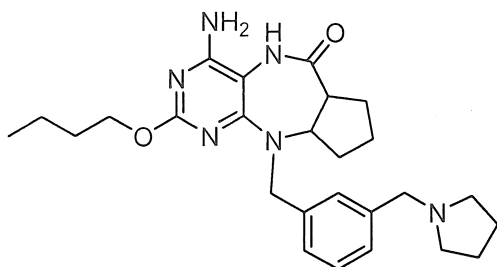
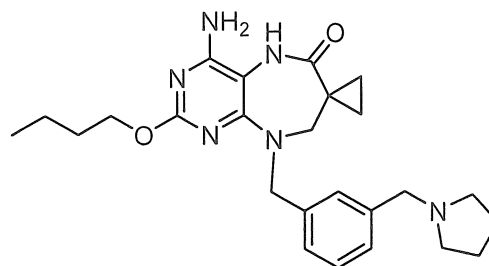
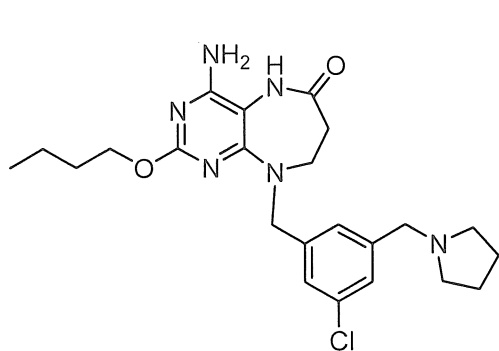
Sơ đồ chung đối với các hợp chất dẫn xuất pyrimidinodiazepinon



Các ví dụ dự đoán

Các hợp chất sau đây có thể được tổng hợp sử dụng các phương pháp tổng hợp tương tự





Các ví dụ sinh học

Các qui ước thử nghiệm PBMC

Các thử nghiệm được tiến hành để xác định khả năng kích thích xytokin trong 24 giờ từ tế bào đơn nhân máu ngoại vi (Peripheral Blood Mononuclear Cell-PMBC) sử dụng các hợp chất của sáng chế. Các thử nghiệm được chạy hai lần, với 8 điểm, các đường cong pha loãng bán log. Các hợp chất của sáng chế được pha loãng từ 10mM dung dịch DMSO. Tế bào nổi trên mặt được thí nghiệm trực tiếp đối với IFN α và dung dịch pha loãng 1:10 đối với IFN α . Các thử nghiệm được thực hiện theo cách tương tự với cách được mô tả trong tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Cụ thể, các PBMC được bảo quản lạnh được rã đông và gieo trong đĩa 96 giếng với 750.000 tế bào/giếng trong môi trường tế bào 190 μ l/giếng. Sau đó, ủ các PMBC trong 1 giờ ở 37°C với nồng độ 5% CO $_2$. Sau đó, thêm các hợp chất của sáng chế trong 10 μ l môi trường tế bào ở 8 điểm, chuẩn độ pha loãng bán log. Ủ các đĩa ở 37°C và 5% CO $_2$ trong 24 giờ, sau đó ly tâm ở 1200 vòng/phút trong 10 phút, sau đó thu lấy phần nổi trên mặt và bảo quản ở -80°C. Sự tiết xytokin được thí nghiệm bằng các bộ dụng cụ Luminex và Upstate đa plex, sử dụng thiết bị phân tích Luminex. Giá trị IFN- α MEC đối với một hợp

chất là nồng độ thấp nhất mà ở đó hợp chất kích thích sản xuất IFN- α ít nhất gấp 3 lần so với số liệu như được xác định sử dụng phương pháp thí nghiệm nêu trên.

Các hợp chất của sáng chế có các giá trị IFN- α MEC (μM) trong khoảng $> 0,03 \mu\text{M}$ hoặc $\leq 0,03 \mu\text{M}$. Trong một phương án, các hợp chất của sáng chế có các giá trị IFN MEC $\leq 0,01\mu\text{M}$. Bảng 1 thể hiện các giá trị IFN MEC đối với các hợp chất được bộc lộ trong các ví dụ từ 1 đến 118 của sáng chế.

Bảng 1

Ví dụ	IFN MEC
1	$> 0,03$
2	$\leq 0,03$
3	$> 0,03$
4	$\leq 0,03$
5	$> 0,03$
6	$> 0,03$
7	$> 0,03$
8	$> 0,03$
9	$\leq 0,03$
10	$> 0,03$
11	$> 0,03$
12	$> 0,03$
13	$> 0,03$
14	$> 0,03$
15	$> 0,03$
16	$> 0,03$
17	$> 0,03$
18	$> 0,03$
19	$> 0,03$
20	$> 0,03$
21	$\leq 0,03$
22	$> 0,03$
23	$> 0,03$
24	$\leq 0,03$
25	$\leq 0,03$
26	$> 0,03$
27	$> 0,03$
28	$> 0,03$
29	$> 0,03$
30	$\leq 0,03$
31	$\leq 0,03$
32	$> 0,03$
33	$> 0,03$
34	$> 0,03$
35	$> 0,03$
36	$> 0,03$
37	$\leq 0,03$

Ví dụ	IFN MEC
38	$\leq 0,03$
39	$\leq 0,03$
40	$\leq 0,03$
41	$\leq 0,03$
42	$> 0,03$
43	$\leq 0,03$
44	$> 0,03$
45	$> 0,03$
46	$> 0,03$
47	$> 0,03$
48	$\leq 0,03$
49	$\leq 0,03$
50	$> 0,03$
51	$\leq 0,03$
52	$\leq 0,03$
53	$> 0,03$
54	$> 0,03$
55	$\leq 0,03$
56	$\leq 0,03$
57	$> 0,03$
58	$> 0,03$
59	$\leq 0,03$
60	$> 0,03$
61	$\leq 0,03$
62	$> 0,03$
63	$> 0,03$
64	$> 0,03$
65	$\leq 0,03$
66	$> 0,03$
67	$> 0,03$
68	$\leq 0,03$
69	$> 0,03$
70	$\leq 0,03$
71	$\leq 0,03$
72	$\leq 0,03$
73	$> 0,03$
74	$> 0,03$
75	$> 0,03$
76	$> 0,03$
77	$> 0,03$
78	$> 0,03$
79	$\leq 0,03$
80	$> 0,03$
81	$> 0,03$
82	$\leq 0,03$
83	$\leq 0,03$
84	$\leq 0,03$
85	$> 0,03$
86	$\leq 0,03$

Ví dụ	IFN MEC
87	$\leq 0,03$
88	$\leq 0,03$
89	$\leq 0,03$
90	$> 0,03$
91	$> 0,03$
92	$> 0,03$
93	$\leq 0,03$
94	$\leq 0,03$
95	$\leq 0,03$
96	$\leq 0,03$
97	$\leq 0,03$
98	$\leq 0,03$
99	$\leq 0,03$
100	$\leq 0,03$
101	$> 0,03$
102	$\leq 0,03$
103	$\leq 0,03$
104	$\leq 0,03$
105	$\leq 0,03$
106	$> 0,03$
108	$> 0,03$
109	$> 0,03$
110	$\leq 0,03$
111	$> 0,03$
112	$> 0,03$
113	$\leq 0,03$
114	$> 0,03$
115	$> 0,03$
116	$> 0,03$
117	$> 0,03$
118	$> 0,03$

Các đáp ứng được lý đặc hiệu quan sát được có thể thay đổi theo và phụ thuộc vào hoạt chất cụ thể được chọn và cả sự có mặt của các chất mang được dùng, cũng như loại chế phẩm và đường cung cấp được sử dụng, và các thay đổi hoặc khác biệt mong muốn như vậy về kết quả được dự định theo thực hành của sáng chế.

Sự triệt tiêu các đơn vị sao chép của HCV bằng các giọt tiết bạch cầu cơ bản được xử lý bằng các hợp chất này sau đó có thể được đo bằng qui trình của Thomas, et al. (Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51, 2969-2978), tài liệu này được đưa toàn văn vào đây theo lối viện dẫn. Ưu tiên, hiệu lực của các hợp chất để triệt tiêu các đơn vị sao chép của HCV trong sự có mặt của các PBMC và các pDC có thể được xác định bằng qui trình của Goldchild, et al. (J. Biomol. Screen. 2009, 14, 723-730), tài liệu này được đưa toàn văn vào đây theo lối viện dẫn.

Các hợp chất có công thức Ia, II, hoặc IIa cũng có thể được thử khả năng sinh ra biểu hiện các của xytokin điều biến miễn dịch ở khỉ Cynomolgus (ví dụ B3), chuột (ví dụ B4) và macmôt

khỏe mạnh (ví dụ B5). Ngoài ra, như mô tả trong ví dụ B6, các hợp chất có công thức Ia, II, hoặc IIa cũng có thể được thử khả năng để tạo ra chuyển hóa huyết thanh chống lại virus viêm gan siêu vi ở macmôt (WHV-Woodchuck Hepatitis Virus) ở macmôt miền đông bị nhiễm mạn tính (*Marmota monax*), đây là một hệ thống mới được ghi nhận trong lĩnh vực đối với bệnh nhiễm HBV ở người bị nhiễm (xem, ví dụ, Tennant, B. C., *Animal models of hepatitis B virus infection*, Clin. Liver Dis. 3:241–266 (1999); Menne, S., and P. J. Cote, *The woodchuck as an animal model for pathogenesis and therapy of chronic hepatitis B virus infection*, World J. Gastroenterol. 13:104–124 (2007); và Korba BE, et al., *Treatment of chronic WHV infection in the Eastern woodchuck (M. monax) with nucleoside analogues is predictive of therapy for chronic hepatitis B virus infection in man*, Hepatology, 31: 1165–1175 (2000)).

Ví dụ B3: Sự sản sinh interferon alpha bởi các hợp chất ở khỉ *Cynomolgus*

Một liều hợp chất có công thức II được cung cấp qua miệng cho khỉ *Cynomolgus* (3 hoặc nhiều hơn 3 khỉ trong mỗi nhóm định liều) và lấy mẫu huyết thanh tại thời điểm sau 4 giờ và 8 giờ cấp liều. Các mẫu huyết thanh được phân tích về mức interferon-alpha bằng ELISA. Trước khi cấp liều, các mức interferon-alpha trong huyết thanh thường là gần hoặc thấp hơn mức phát hiện trong mỗi động vật. Giới hạn định lượng (LOQ-Limit of Quantitation) đối với IFN- α trên cơ sở chuẩn IFN- α ở khỉ *Cynomolgus* là khoảng 625pg/ml.

Ngoài ra, các liều đa của một hợp chất có thể được cung cấp cho khỉ *Cynomolgus*, và đo nồng độ interferon alpha.

Ví dụ B4: Sự sản sinh cytokin bởi các hợp chất trong chuột

Một hợp chất có công thức II có thể được cấp liều một lần hoặc nhiều hơn một ngày trong 14 ngày, thông thường qua đường miệng, với liều 0,5mg/kg hoặc 5mg/kg cho chuột CD-1. Lấy mẫu huyết thanh chuột tại thời điểm 1 ngày và 14 ngày sau khi cấp liều, và xác định các mức cytokin trong huyết thanh sử dụng phương pháp sau. Các mẫu được rửa đông trên đá và pha loãng 2 lần trong dung môi thử nghiệm. Thực hiện thử nghiệm đối với interferon-alpha bằng ELISA (VeriKine™ Mouse Interferon Alpha (Mu-IFN- α) ELISA Kit, Product Number (số sản phẩm): 42100-1, PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, New Jersey) và các cytokin huyết thanh khác được thử nghiệm bằng bộ sản phẩm chuỗi Luminex và Milliplex. Các mức cytokin được xác định sử dụng đường cong tham số 5 điểm không tuyến tính để nội suy dữ liệu sử dụng biểu thức $\text{fit} = (A + ((B - A) / (1 + (((B - E) / (E - A))^((x / C)^D))))$.

Ví dụ B5: Sự sản sinh cytokin bởi các hợp chất ở con macmôt khỏe mạnh

Một hợp chất có công thức II có thể được cung cấp qua miệng cho macmôt trưởng thành âm tính với WHV với một hoặc nhiều liều khác nhau. Ba con macmôt được nhận một hợp chất có công thức II với liều khoảng từ 0,1 đến 0,05mg/kg, và ba con khác nhận liều cao

hơn. Tất cả các mẫu máu (4ml) được lấy từ mỗi con macmôt trước khi cấp liều ở T0, và sau đó tại thời điểm 4, 8, 12 và 24 giờ sau khi cấp liều sử dụng ống thu chứa EDTA.

Sự sản sinh đáp ứng miễn dịch ở macmôt sau khi cung cấp hợp chất được xác định bằng cách đo sự biểu hiện mRNA của các cytokin và các gen interferon để tác động ở toàn bộ các mẫu máu thu được ở các thời điểm khác nhau. Toàn bộ RNA được phân lập sử dụng bộ dụng cụ QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất. RNA được pha loãng trong 40µl nước không nucleaza và được bảo quản ở -70°C. Nồng độ của RNA được xác định bằng cách đo quang phổ ở OD 260nm.

Xử lý 2µg RNA bằng Dnaza I (Invitrogen) và sao chép ngược thành cADN bằng MultiScribe Reverse Transcriptase (Các hệ thống sinh học được ứng dụng) sử dụng các hexamer ngẫu nhiên. Bộ ba 2µl cADN được khuếch đại bằng PCR thời gian thực trên thiết bị ABI PRISM 7000 Sequence Detection (Các hệ thống sinh học được ứng dụng) sử dụng SYBR GREEN Master Mix (Các hệ thống sinh học được ứng dụng) và các primer đặc hiệu macmôt. Các gen đích được khuếch đại bao gồm IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-10 IL-12, 2'5'-OAS, IDO, và MxA. Sự biểu hiện của β-actin mRNA macmôt được sử dụng để đơn giản hóa sự biểu hiện gen đích. Các mức sao chép của các cytokin macmôt và các gen interferon để tác động được trình bày bởi công thức $2\Delta Ct$, trong đó ΔCt chỉ sự sai khác về đường cong giới hạn giữa β-actin và sự biểu hiện gen đích. Các kết quả có thể được trình bày thêm như sự thay đổi gấp từ mức sao chép tại T0.

Ví dụ B6: Sự chuyển hóa huyết thanh ở macmôt bị nhiễm mạn tính với virus viêm gan siêu vi macmôt (WHV)

Một hợp chất có công thức II hoặc giả được được cung cấp qua miệng cho 5 macmôt trong mỗi nhóm mà mang mạn tính virus viêm gan siêu vi macmôt (WHV). Hợp chất có thể được cung cấp với liều trong khoảng từ 1 đến 0,5mg/kg/ngày trong 28 ngày. Lấy mẫu máu trước khi cấp liều và nhiều lần trong suốt thời gian 28 ngày sau khi cấp liều. Xác định hoạt tính kháng virus của các hợp chất bằng cách so sánh AND WHV trong huyết thanh của macmôt mang WHV được xử lý với macmôt mang WHV đối chứng nhận dung môi. Khả năng của hợp chất gây ra sự chuyển hóa huyết thanh ở các động vật bị nhiễm mạn tính được xác định bằng cách so sánh các mức kháng thể trong huyết thanh chống lại kháng nguyên bề mặt virus viêm gan siêu vi macmôt (anti-WhsAg) ở các động vật bị nhiễm với các mức kháng thể anti-WhsAg ở động vật được điều trị bằng giả dược.

Các macmôt được sử dụng trong nghiên cứu này được sinh ra từ các con cái âm tính với WHV và được nuôi trong các chuồng động vật thí nghiệm được kiểm soát về môi trường. Các macmôt được tiêm truyền ở 3 ngày tuổi bằng liều nhiễm 5 tỷ chất nhiễm truyền WHV

được tiêu chuẩn hóa (cWHV7P1 hoặc WHV7P2). Các macmôt được chọn để sử dụng kháng nguyên có trong huyết thanh - kháng nguyên bề mặt WHV (WHsAg) phát triển và trở thành các thể mang WHV mạn tính. Tình trạng mang mạn tính của các macmôt được khẳng định trước khi tiến hành điều trị bằng thuốc.

Nồng độ ADN WHV trong huyết thanh được đo trước khi điều trị, trong suốt thời gian điều trị, và trong thời gian sau điều trị với tần xuất thường xuyên. Tình trạng nhiễm WHV huyết ở các mẫu huyết thanh được xác định bằng sự lai giống vết chấm sử dụng ba thể tích sao chép (10 μ l) huyết thanh không bị pha loãng (độ nhạy, 1,0x10⁷ đương lượng bộ gen WHV trên một ml [WHVge/ml]) so sánh với dãy pha loãng tiêu chuẩn của các plasmit ADN tái tổ hợp WHV (pWHV8).

Các mức kháng nguyên bề mặt virus viêm gan siêu vi macmôt (WHsAg) và các kháng thể với WHsAg (anti-WHs) được xác định trước khi điều trị, trong quá trình điều trị, và trong quá trình sau điều trị với tần xuất liên tục, sử dụng thử nghiệm miễn dịch enzym đặc hiệu WHV.

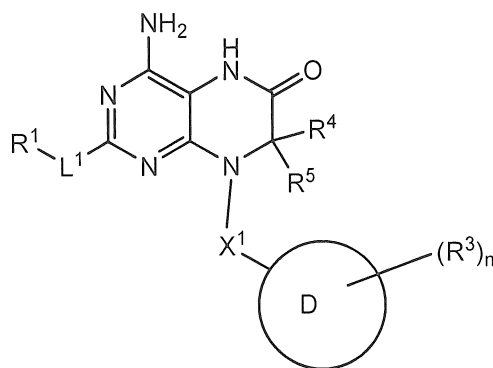
Hoạt tính kháng virus của hợp chất có công thức II được xác định bằng cách so sánh ADN WHV huyết thanh và các axit nucleic WHV ở gan của các macmôt mang WHV được điều trị với các macmôt mang WHV đối chứng nhận dung môi.

Hoạt tính kích thích miễn dịch của một hợp chất cần thiết để gây ra sự chuyển hóa huyết thanh được xác định bằng cách so sánh các mức trong huyết thanh của WHsAg và các kháng thể với WHsAg (anti-WHsAg).

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế được minh họa và mô tả chi tiết ở đây, sáng chế không bị giới hạn trong các phương án này. Sự mô tả chi tiết ở trên được dùng như là ví dụ của sáng chế và không nên được hiểu là để giới hạn sáng chế. Các biến đổi sẽ được thấy bởi chuyên gia trong lĩnh vực này, và tất cả các biến đổi mà không đi chệch khỏi tinh thần của sáng chế được dự định là bao gồm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức Ia:



Ia

hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó:

L^1 là $-NH-$ hoặc $-O-$;

R^1 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 heteroalkyl, C_2-C_{20} heterocyclalkyl, hoặc C_4-C_{20} carbocyclalkyl,

trong đó nhóm heterocyclalkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào là $-C(O)-$;

X^1 là C_1-C_6 alkylen, hoặc C_1-C_6 heteroalkylen chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

D là phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl, biphenyl hoặc pyridinyl trên đây được thế bằng $-L^2-NR^6R^7$; hoặc

D là pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl;

n bằng 0 hoặc 1;

R^3 là C_1-C_6 alkyl, hoặc C_4-C_{20} carbocyclalkyl;

L^2 là C_1-C_6 alkylen hoặc liên kết cộng hóa trị; và

mỗi nhóm R^6 và R^7 độc lập là H, hoặc C_1-C_6 alkyl; hoặc

R^6 và R^7 cùng nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh không được thế có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^1 là $-CH_2-$.

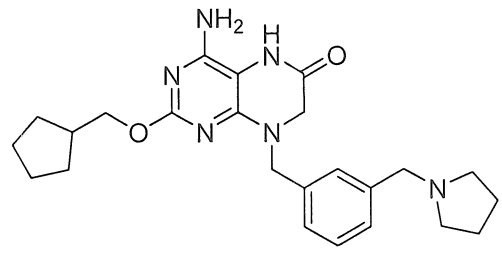
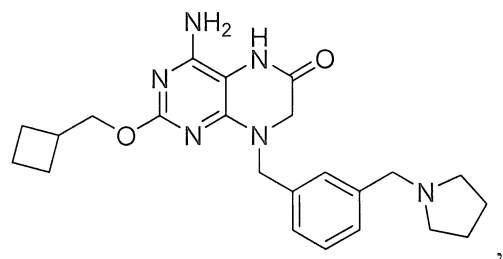
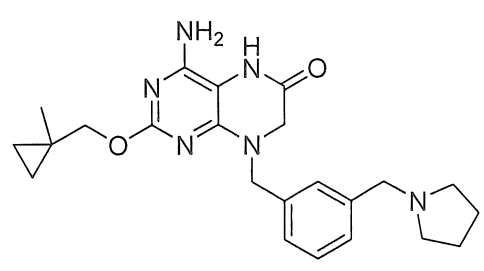
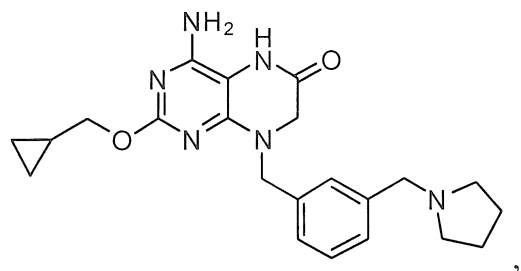
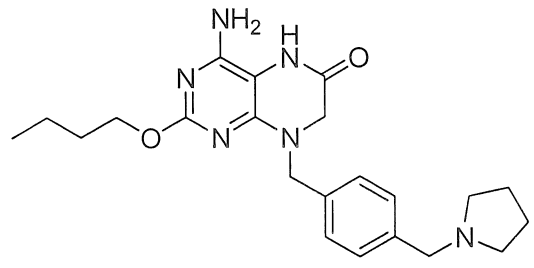
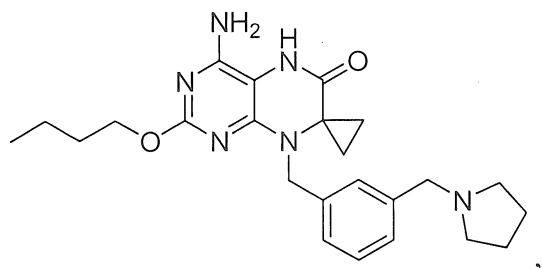
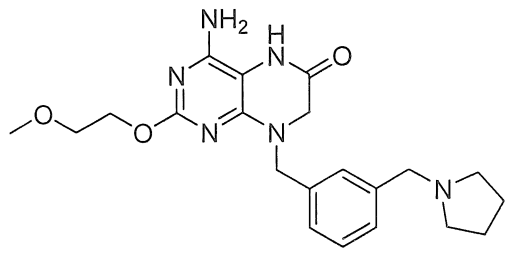
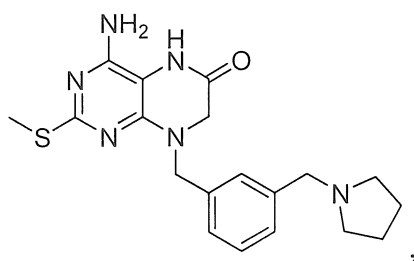
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó D là phenyl hoặc biphenyl.

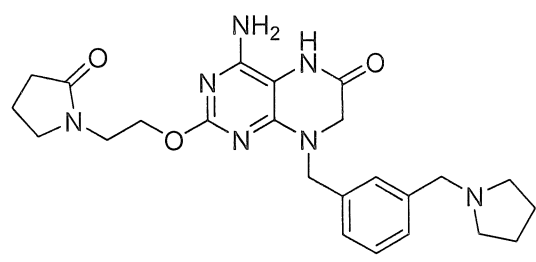
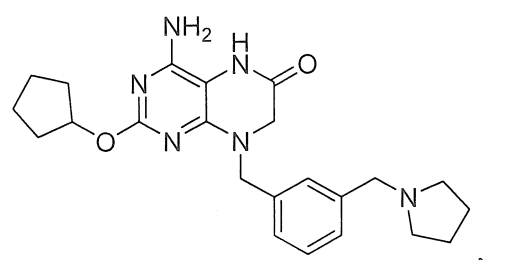
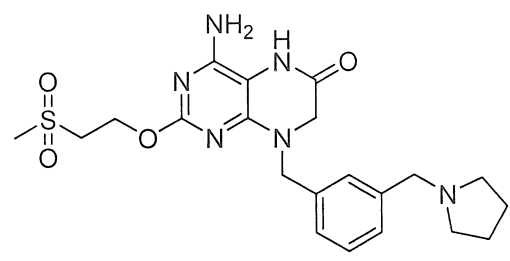
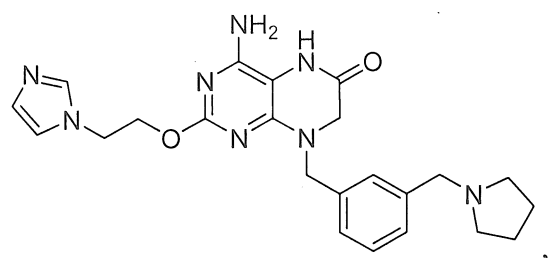
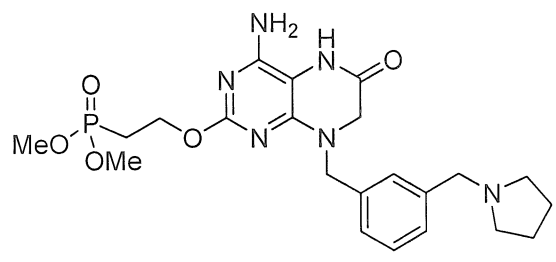
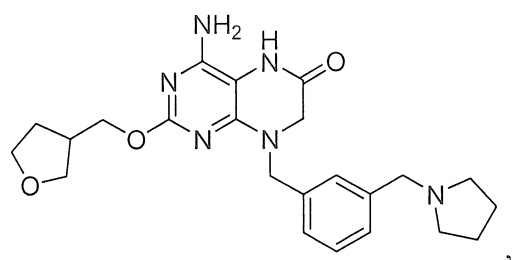
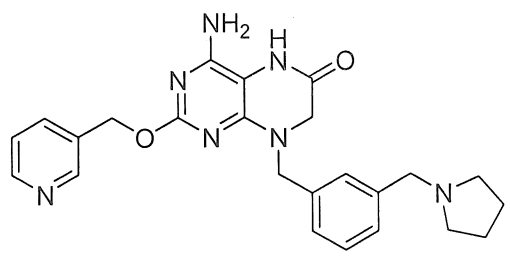
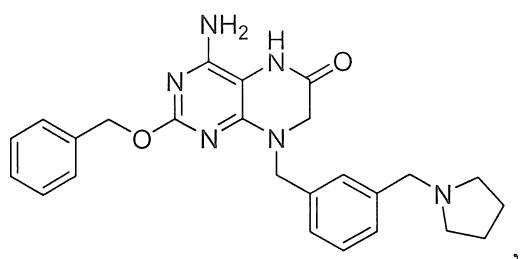
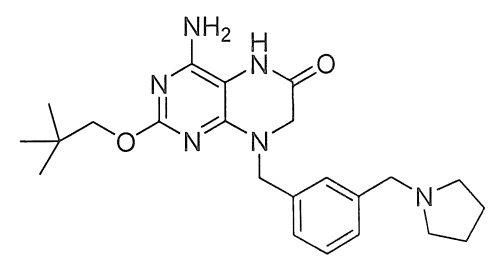
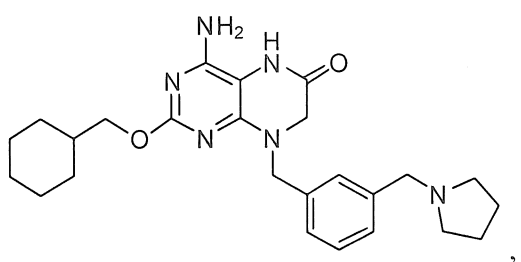
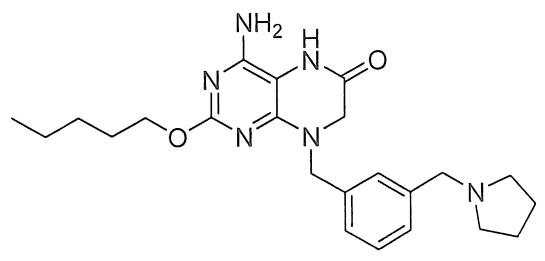
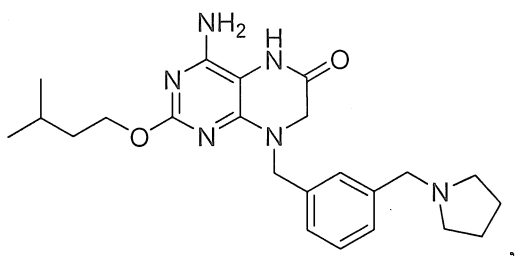
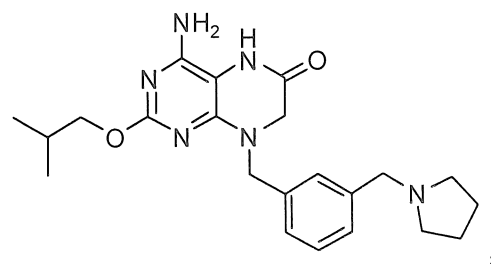
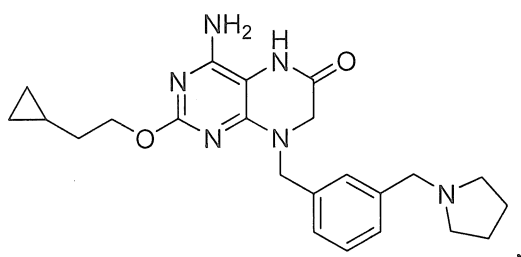
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó D là pyridinyl.

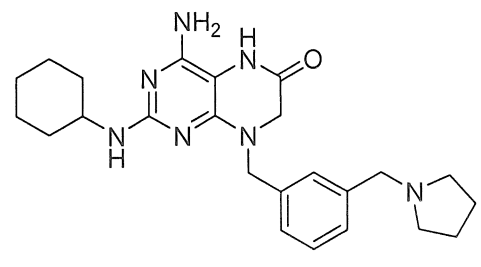
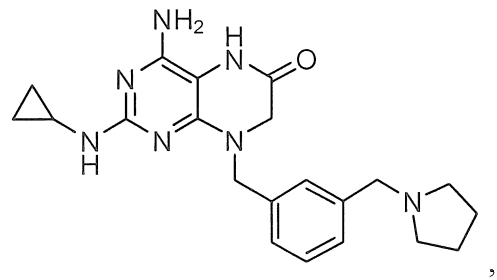
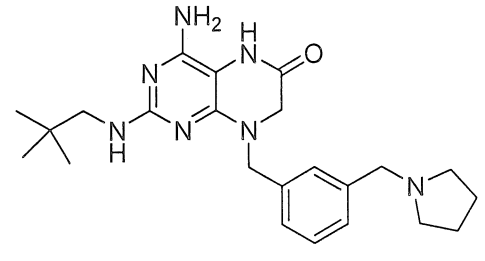
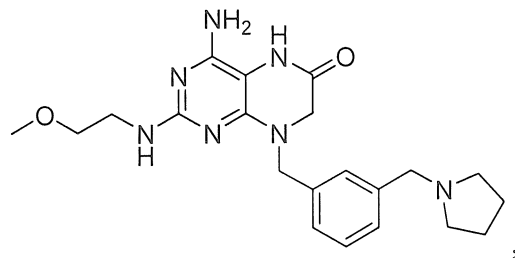
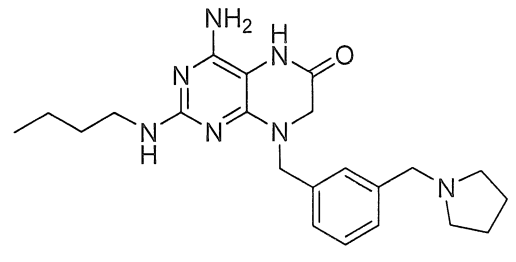
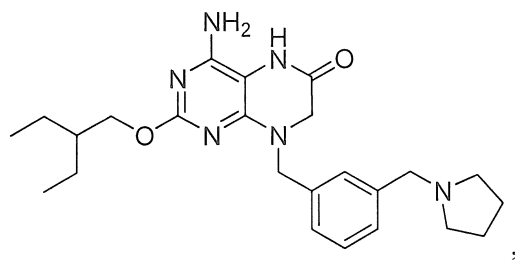
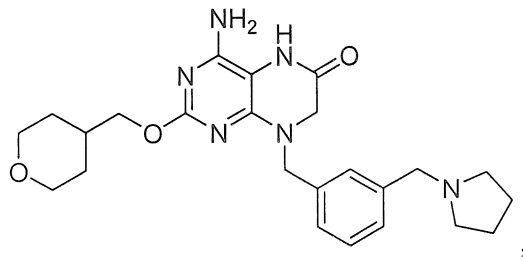
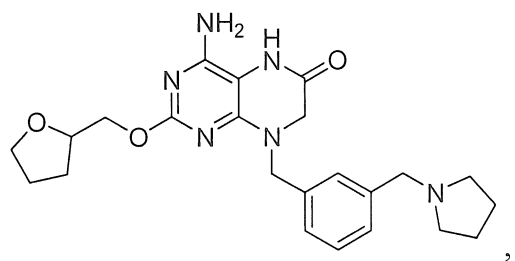
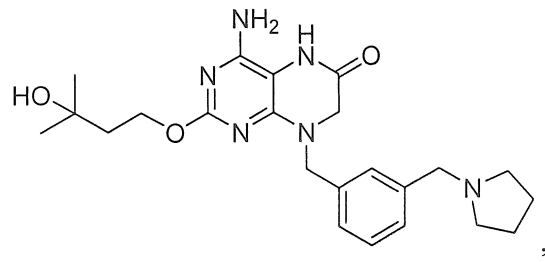
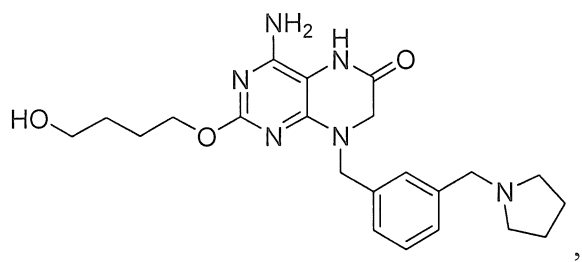
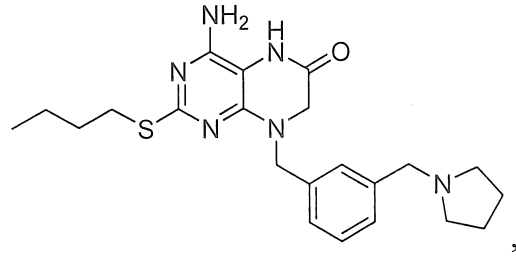
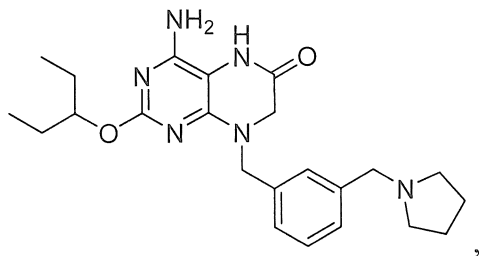
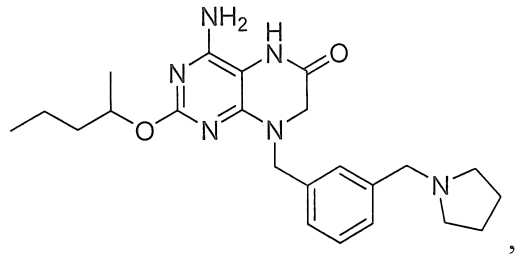
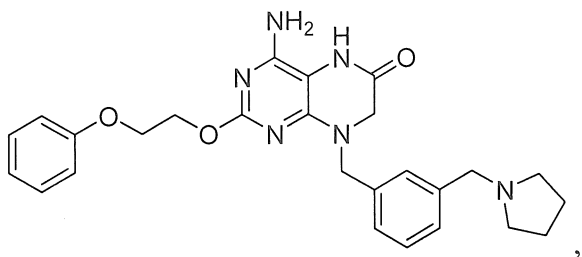
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó L^2 là $-CH_2-$.

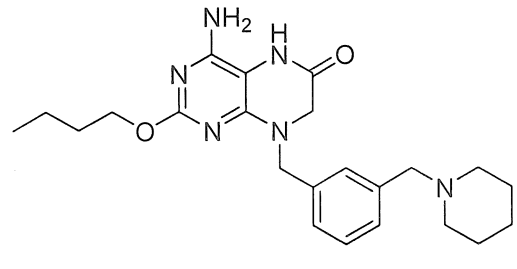
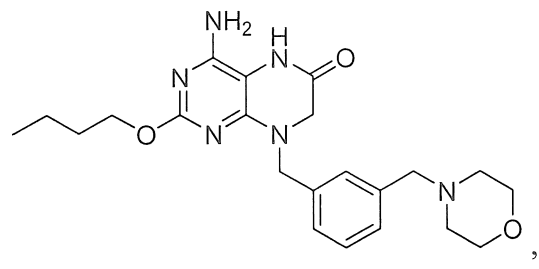
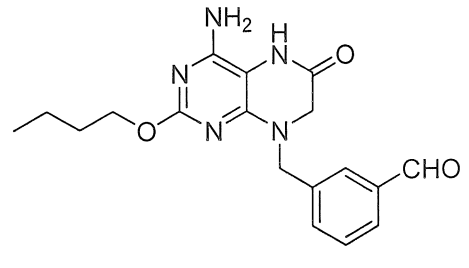
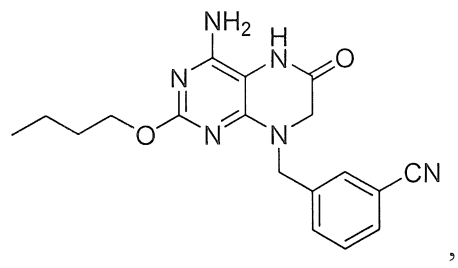
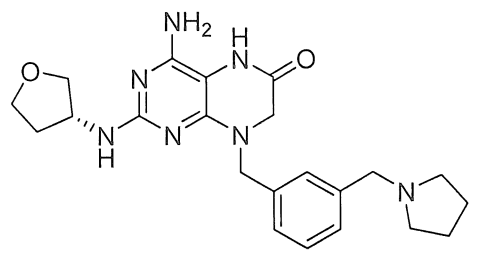
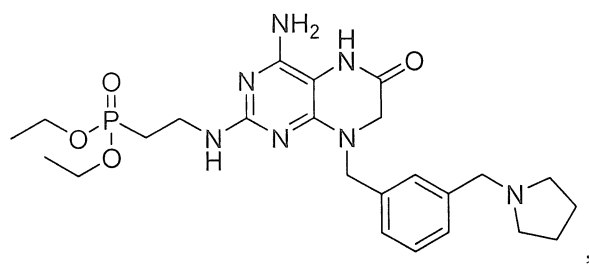
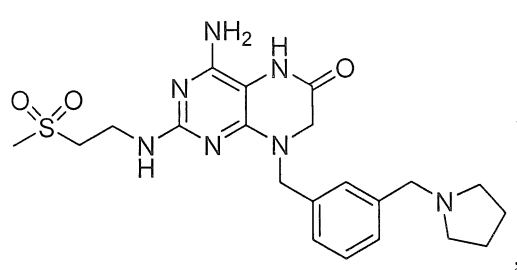
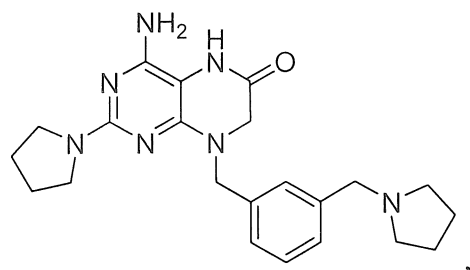
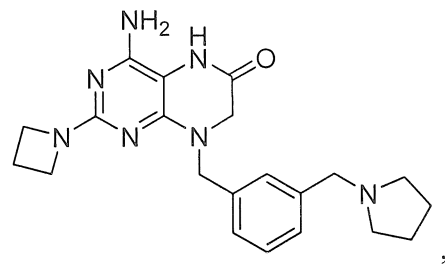
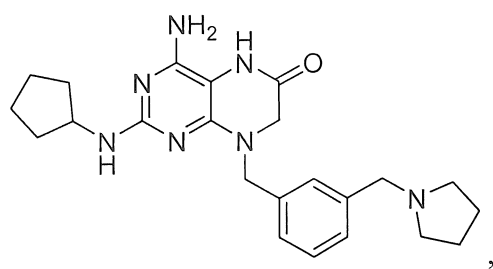
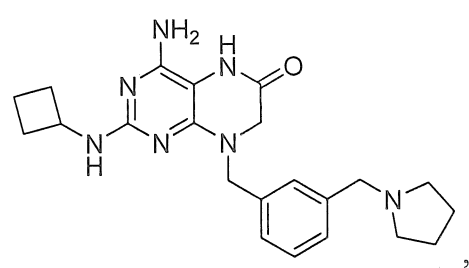
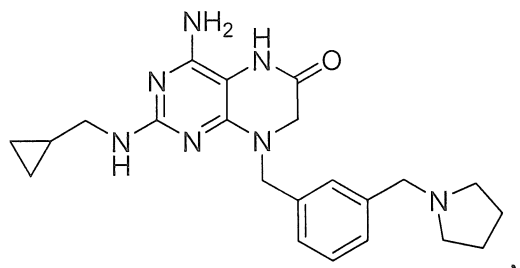
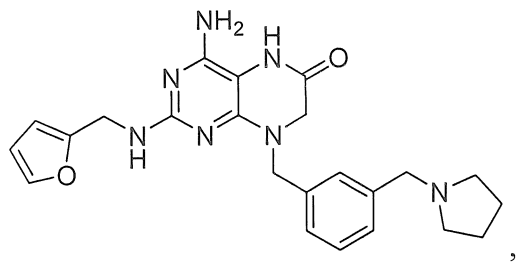
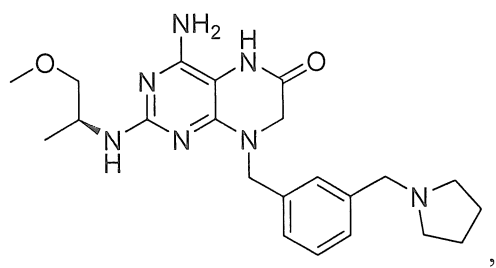
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 trong đó L^1 là $-O-$.

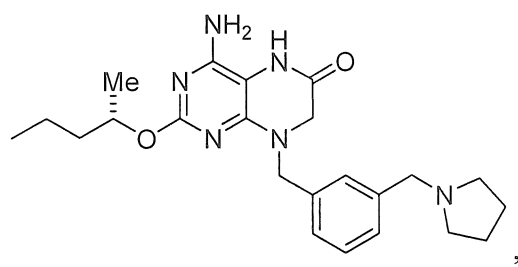
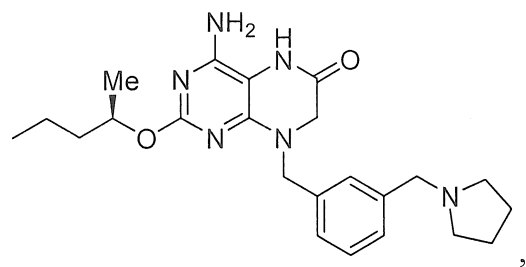
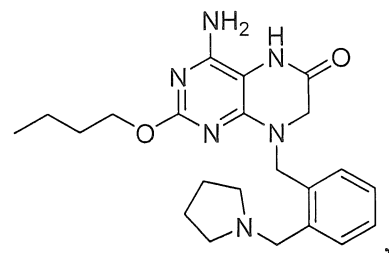
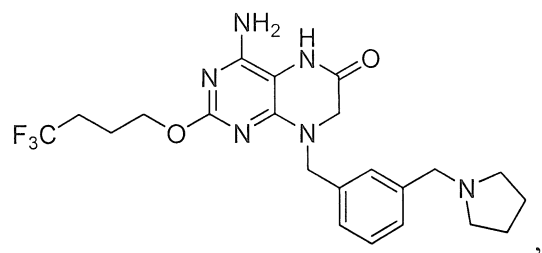
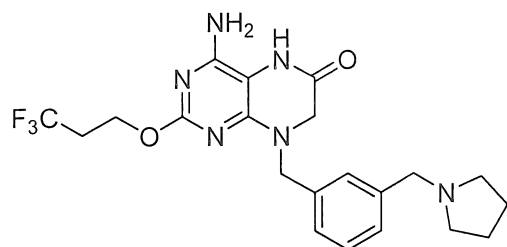
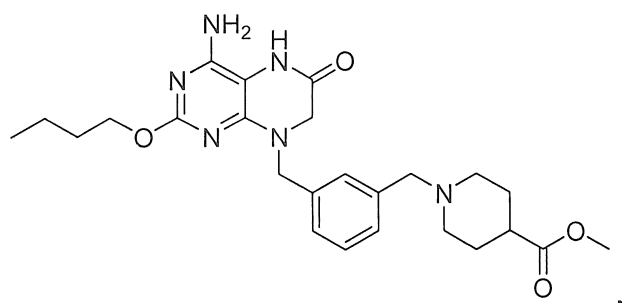
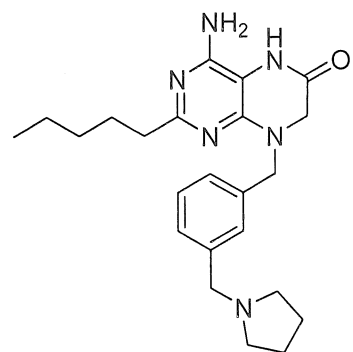
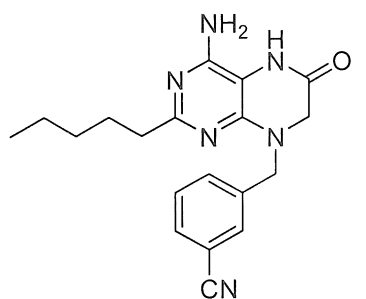
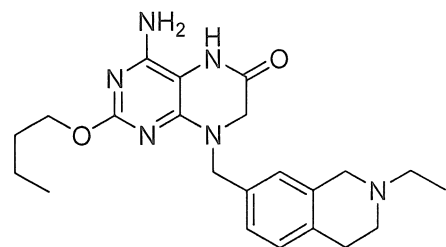
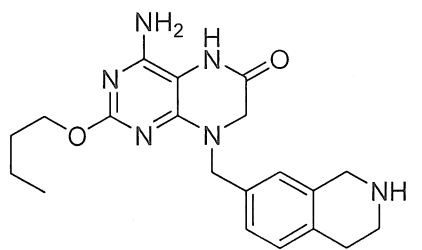
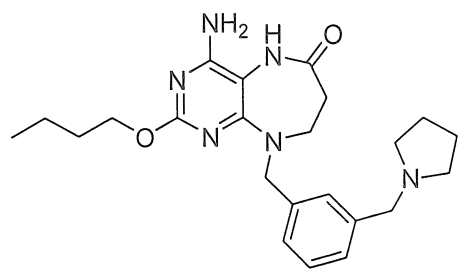
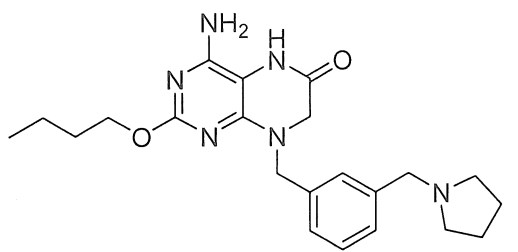
7. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

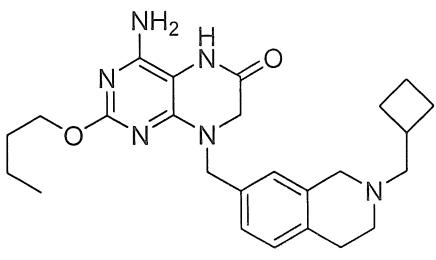
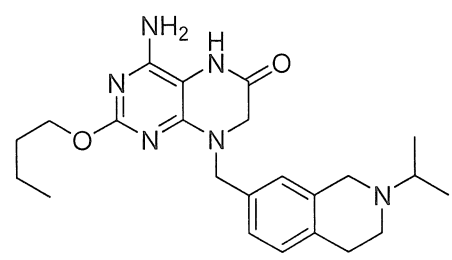
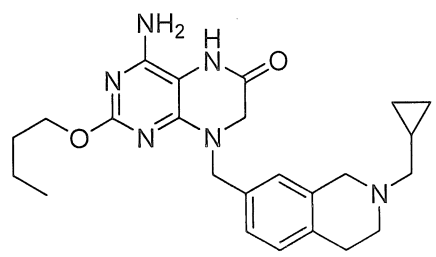
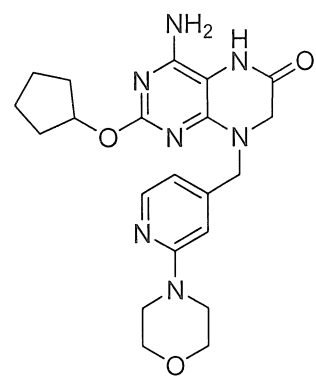
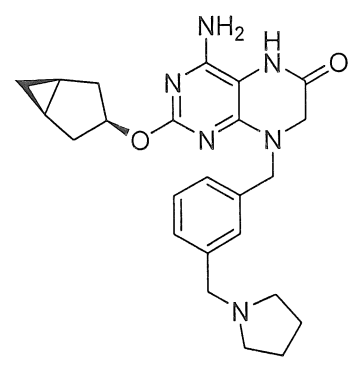
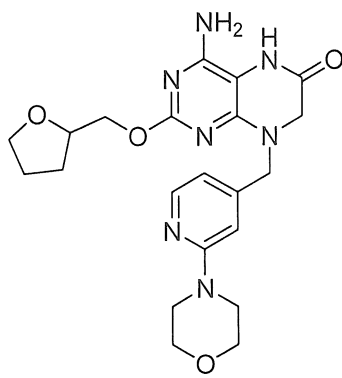
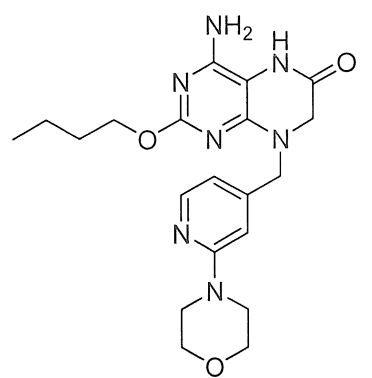
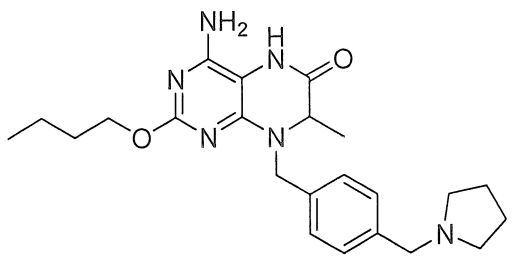
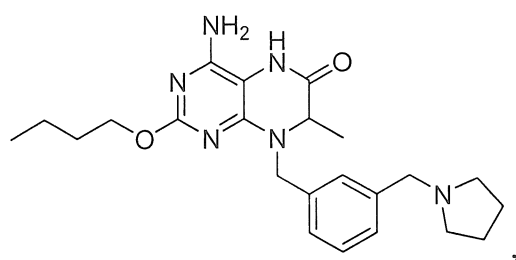
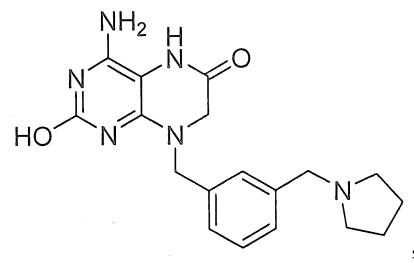
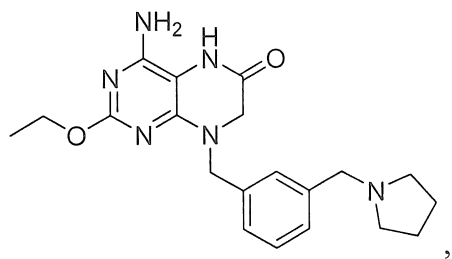
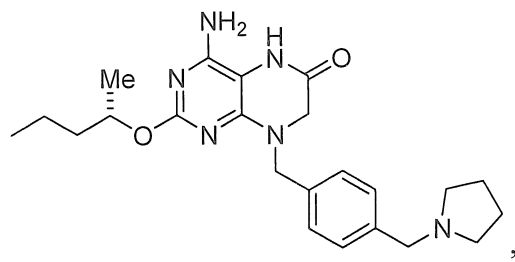
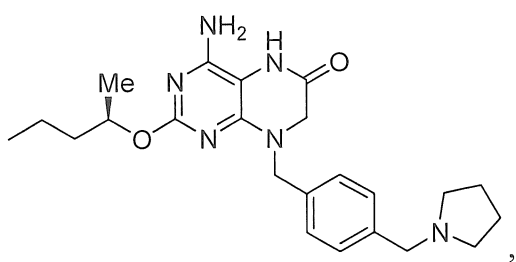


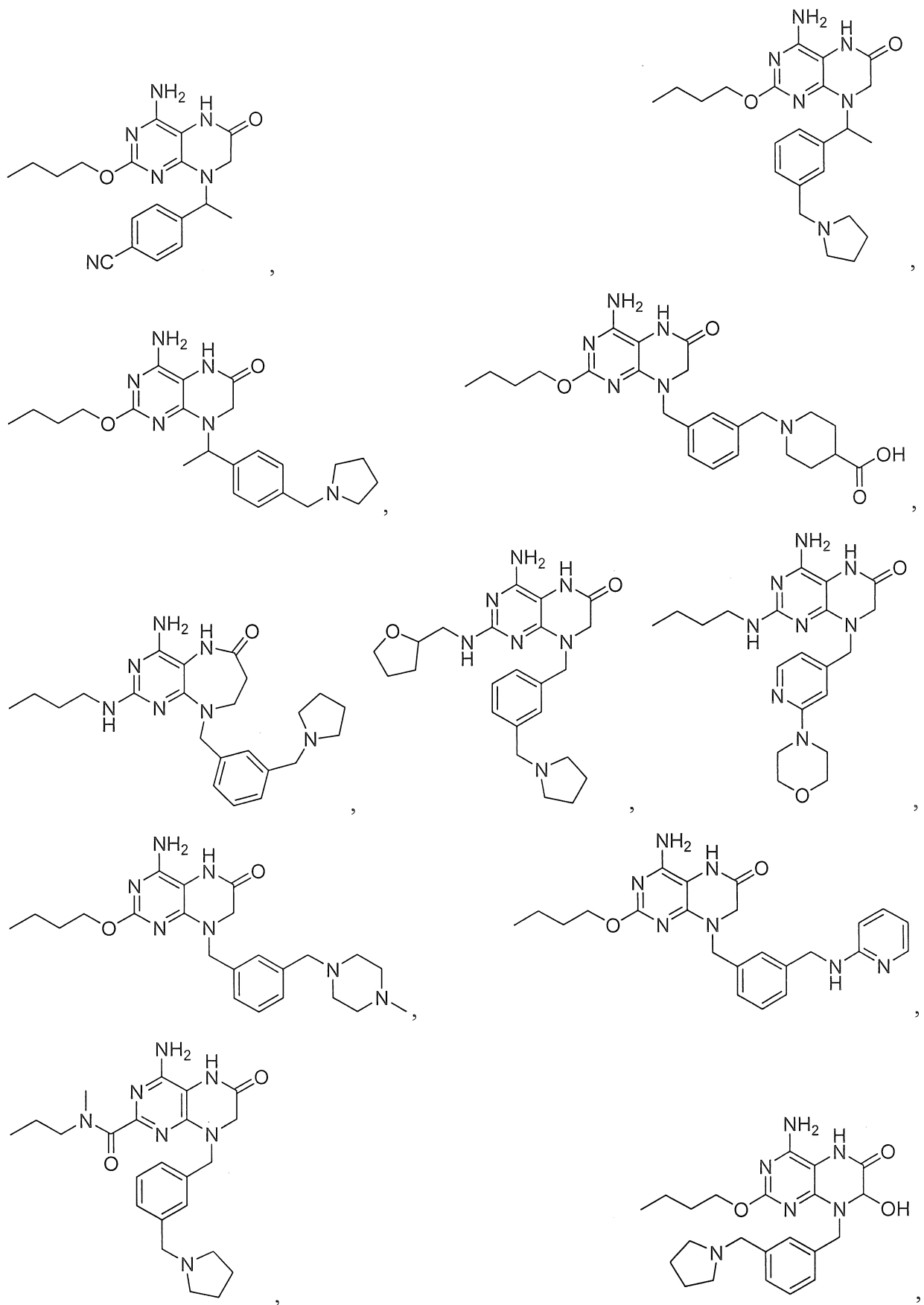


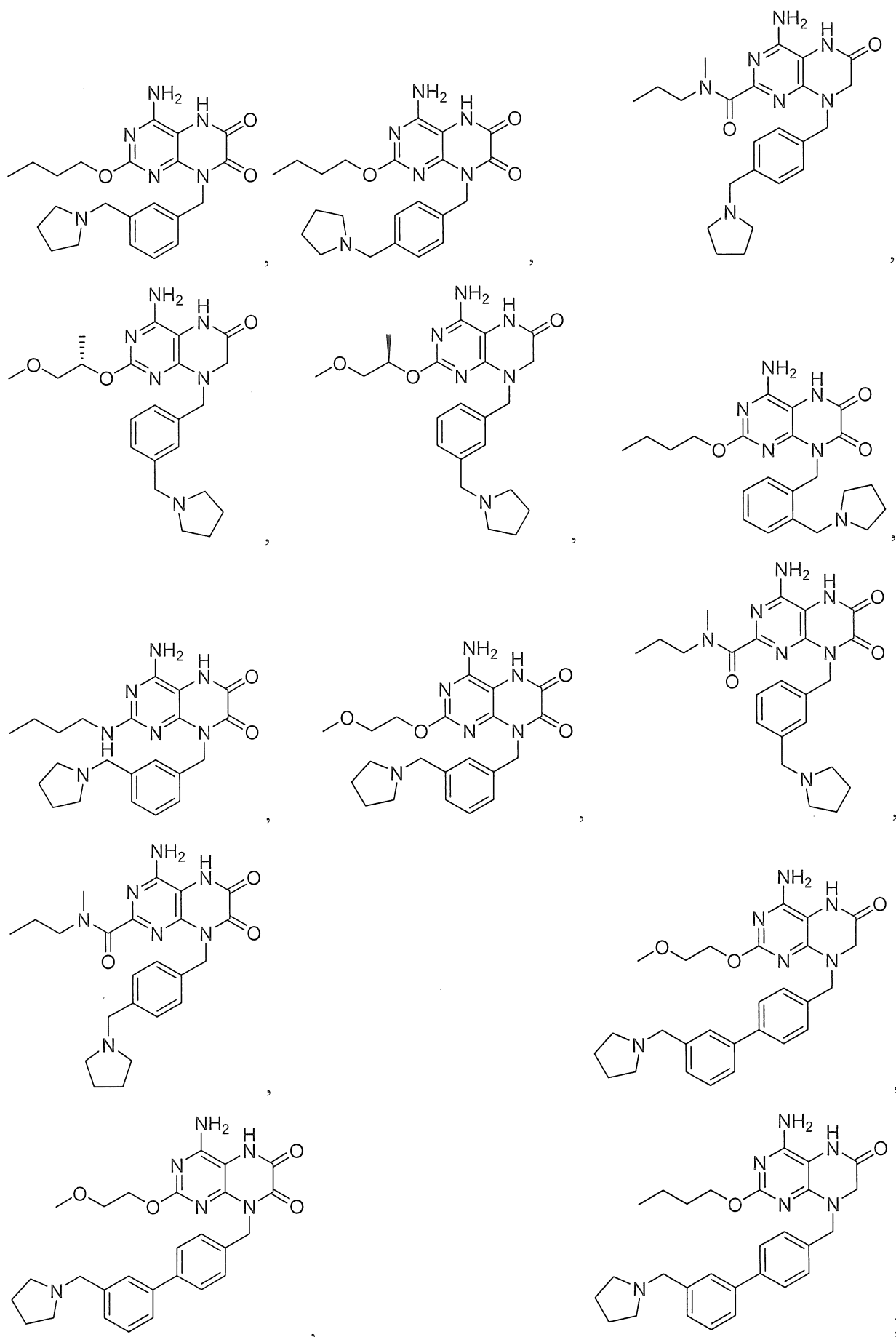


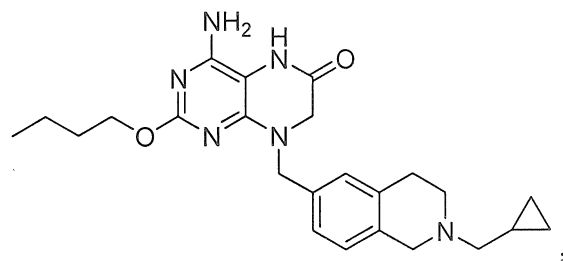
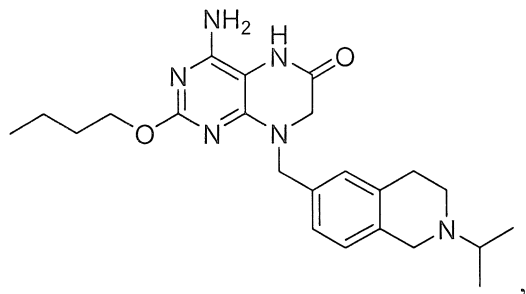
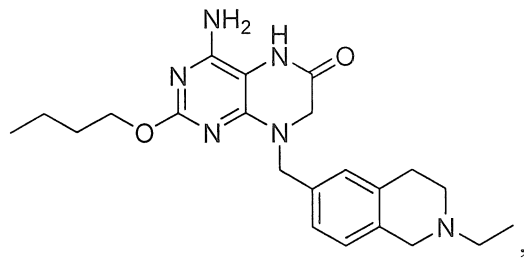
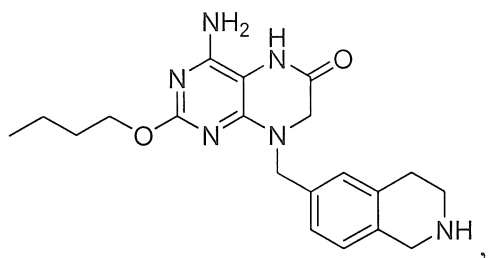
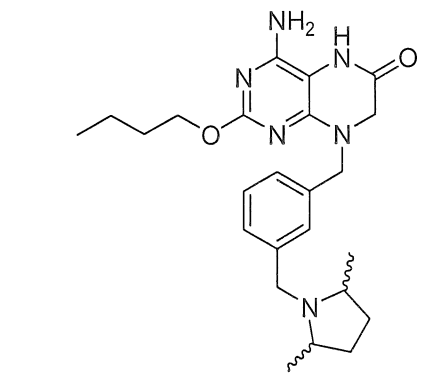
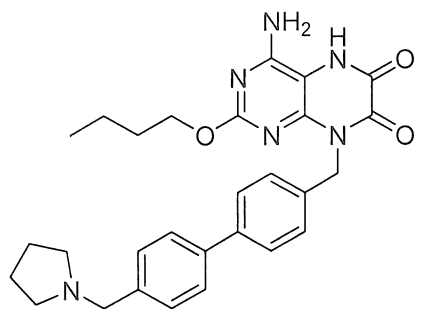
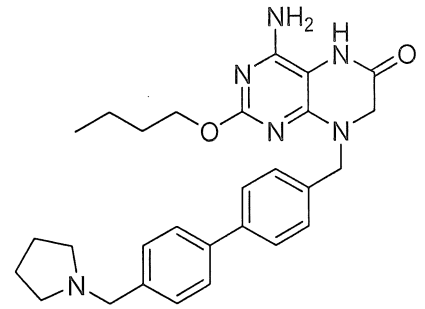
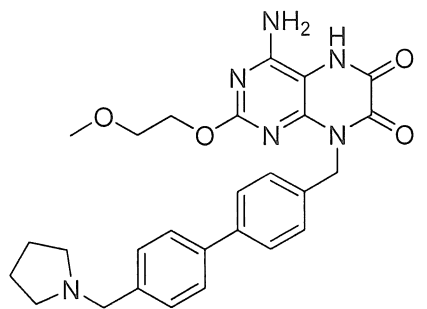
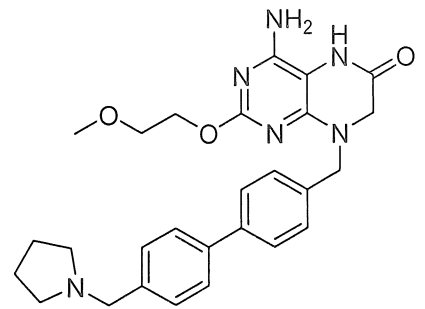
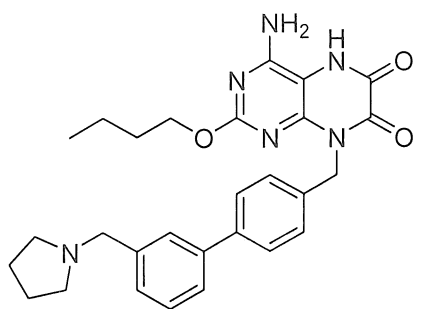


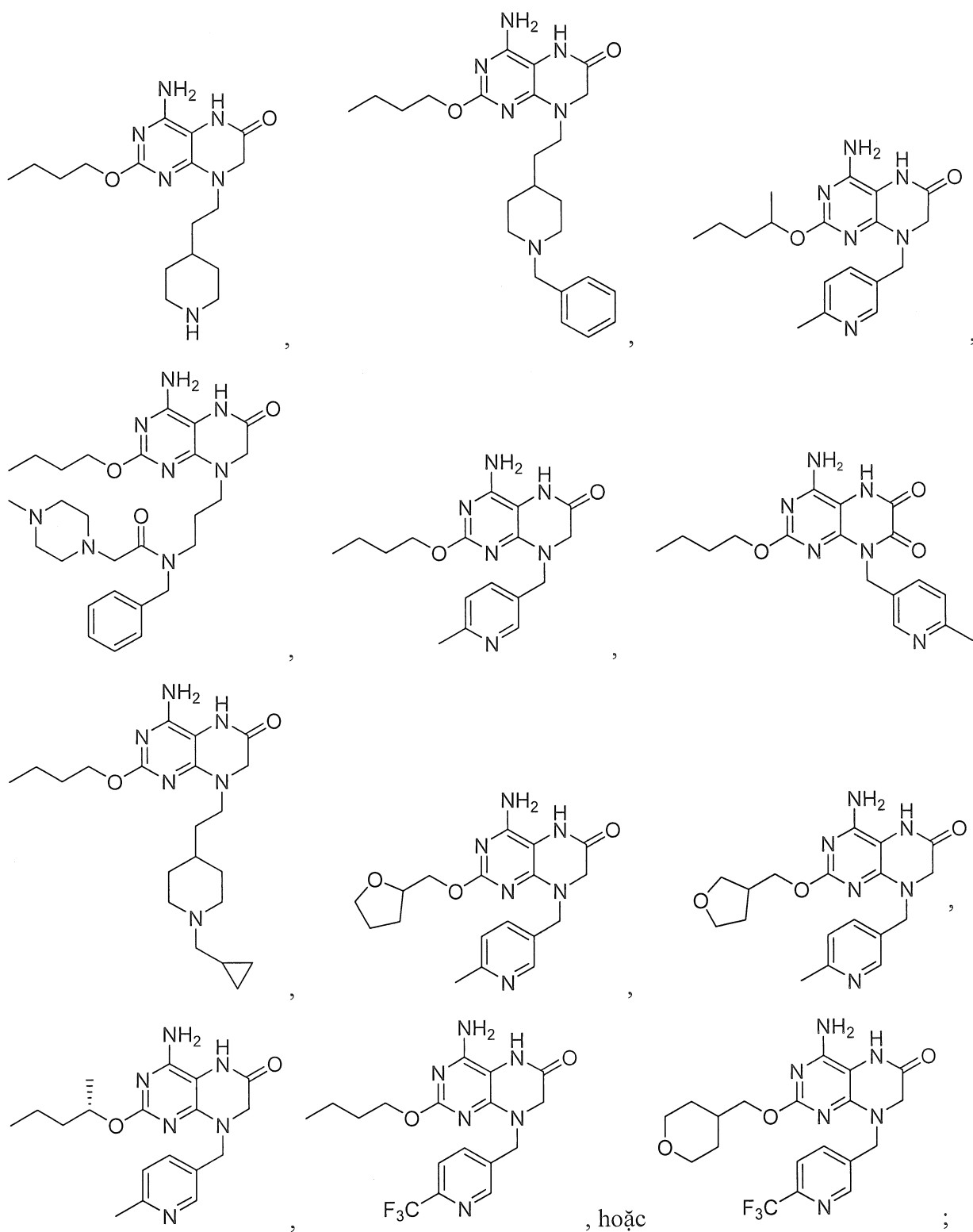






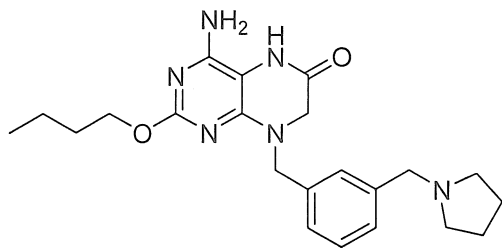






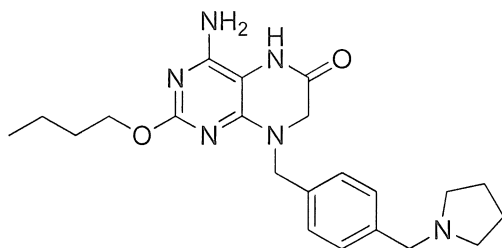
muối được dụng của chúng.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

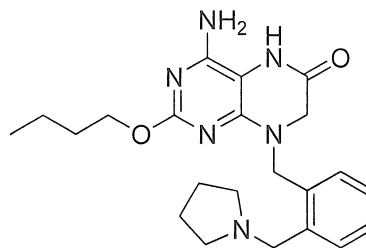


hoặc muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



hoặc

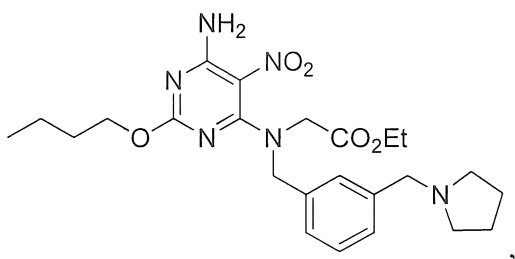


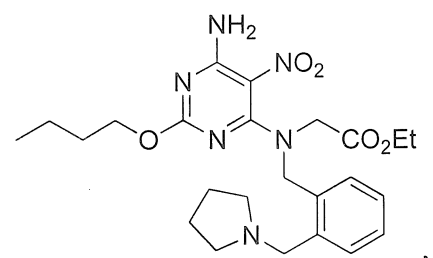
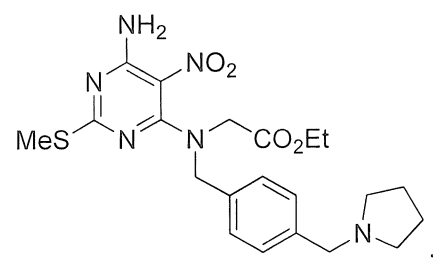
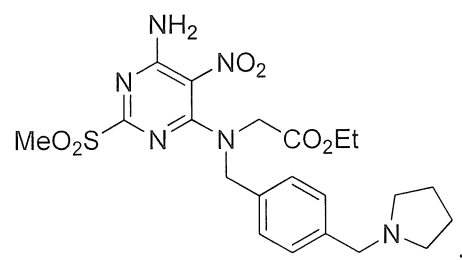
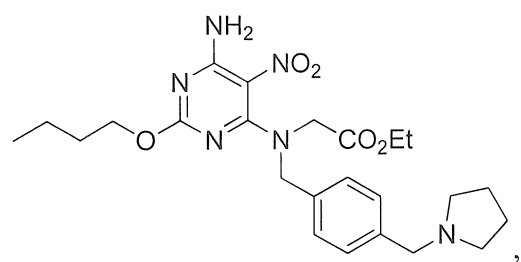
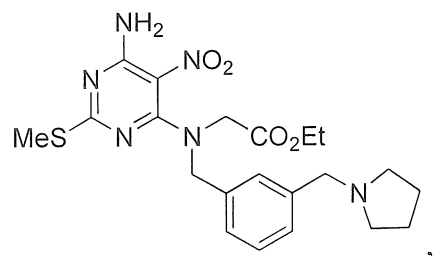
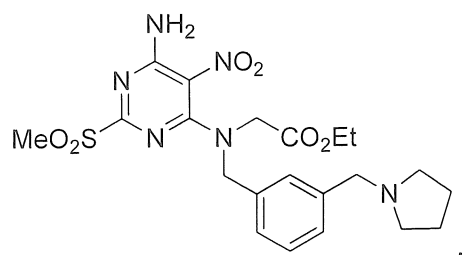
hoặc muối được dụng của chúng.

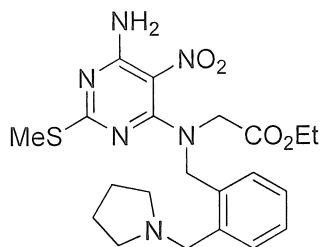
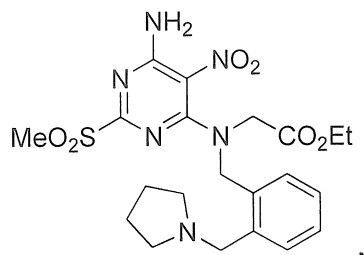
10. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất mang được dụng hoặc tá dược.

11. Dược phẩm theo điểm 10 còn chứa ít nhất một chất có hoạt tính điều trị bổ sung được chọn từ nhóm gồm interferon, ribavirin hoặc các chất tương tự, các chất ức chế NS3 proteaza của HCV, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit của NS5B polymeraza của HCV, chất ức chế không nucleosit của NS5B polymeraza của HCV, chất ức chế NS5A của HCV, chất kích thích TLR-7, chất ức chế cyclophilin, chất ức chế IRES của HCV, chất tăng cường đặc tính được động học, và các thuốc khác dùng cho điều trị HCV, hoặc hỗn hợp của các chất này.

12. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



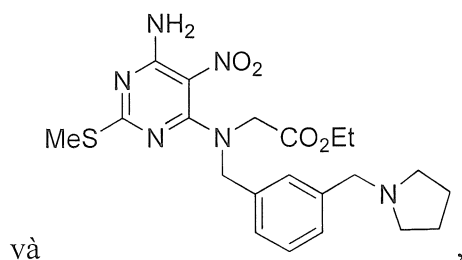
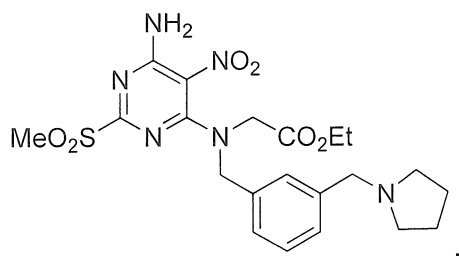
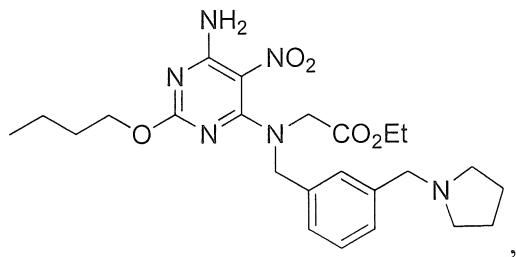




và

hoặc muối của chúng.

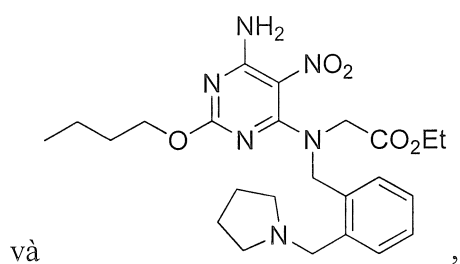
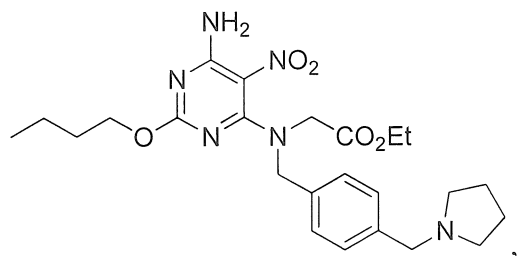
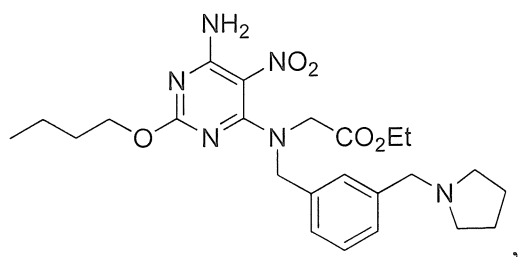
13. Hợp chất theo điểm 12, được chọn từ nhóm bao gồm:



và

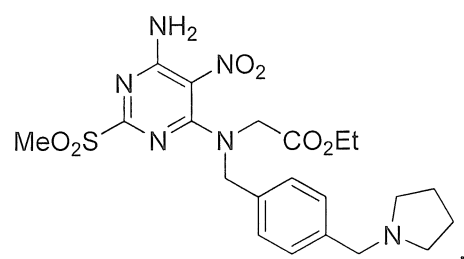
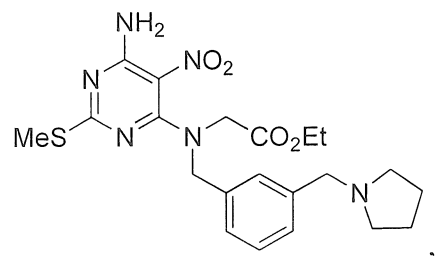
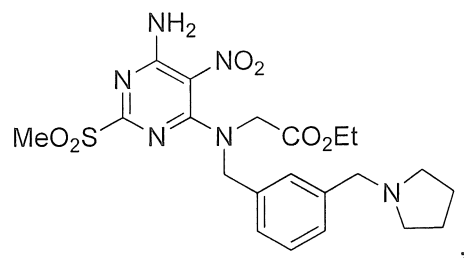
hoặc muối của chúng.

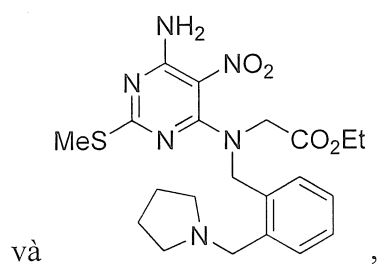
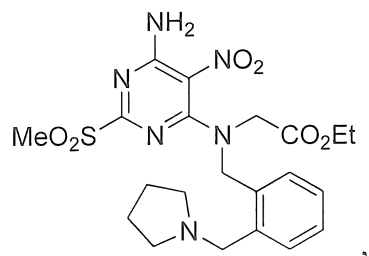
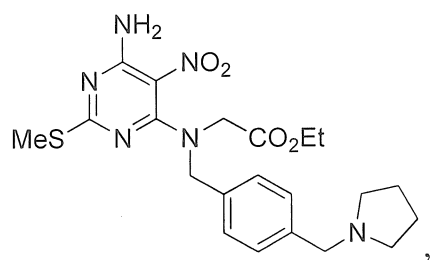
14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



hoặc muối của chúng.

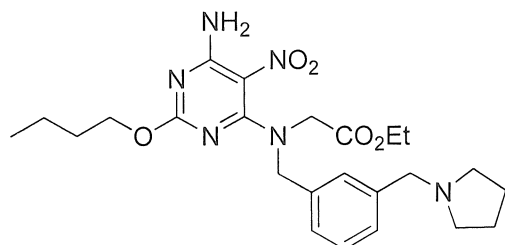
15. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:





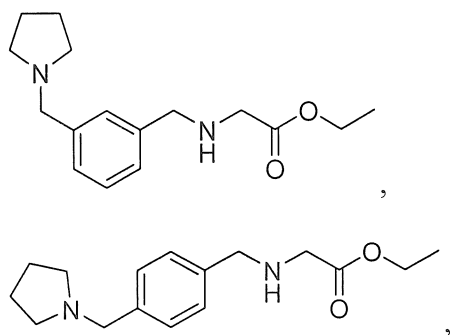
hoặc muối của chúng.

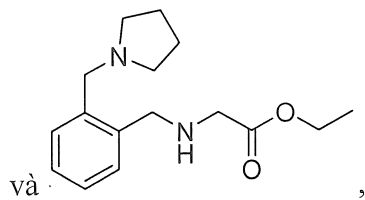
16. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



hoặc muối của nó.

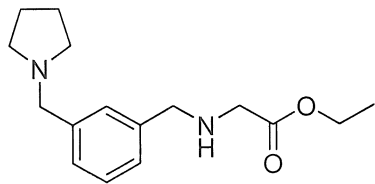
17. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





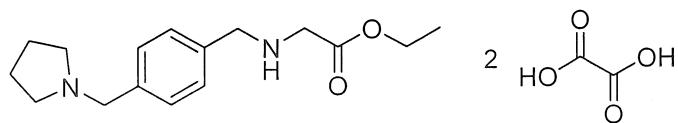
hoặc muối của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 17, có cấu trúc:

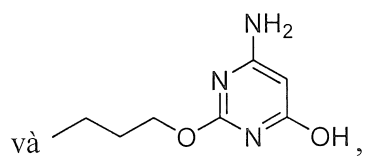
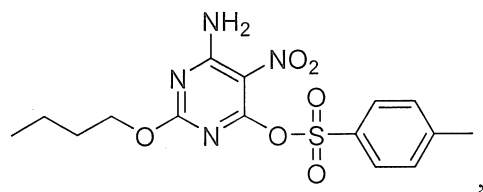
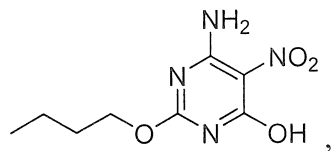


hoặc muối của nó.

19. Hợp chất theo điểm 17, có cấu trúc:



20. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



hoặc muối hoặc este của chúng.