



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035160

(51)⁸ C07D 487/04

(13) B

(21) 1-2018-03802

(22) 04/02/2017

(86) PCT/CN2017/072893 04/02/2017

(87) WO2017/133686 10/08/2017

(30) 201610082028.3 05/02/2016 CN

(45) 25/04/2023 421

(43) 25/12/2018 369A

(73) CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

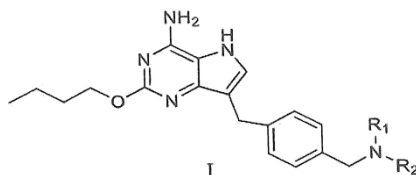
No. 369 Yuzhou South Rd., Haizhou District, Lianyungang, Jiangsu 222062, China

(72) DING, Zhaozhong (US); SUN, Fei (CN); HU, Yinghu (CN); ZHOU, Yilong (CN);
ZHAO, Rui (CN); YANG, Ling (CN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT PYROLO[3,2-D]PYRIMIDIN VÀ HỢP
CHẤT TRUNG GIAN CỦA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrolo[3,2-d]pyrimidin (hợp chất
được thể hiện bằng công thức I), và các hợp chất trung gian tương ứng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hoá dược, và cụ thể đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrolo[3,2-d]pyrimidin và hợp chất trung gian của nó.

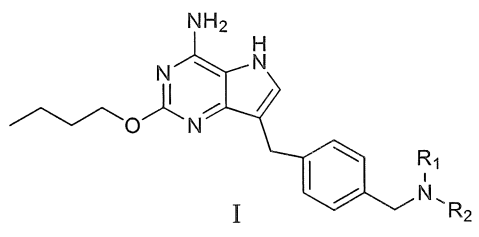
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể TLR được biểu thị bằng nhiều loại tế bào miễn dịch và nhận thấy các kiểu cấu trúc được bảo toàn cao: Mầm bệnh liên quan đến mô hình phân tử (Pathogen Associated Molecular Pattern-PAMP) được biểu hiện bởi mầm bệnh vi sinh vật hoặc cơ chế đáp ứng với các sản phẩm phá hủy (Damage Associated Molecular Patterns-DAMP) được giải phóng bởi các tế bào chết. PAMP hoặc DAMP kích thích thụ thể TLR kích hoạt dòng thác tín hiệu mà nó gây ra việc hoạt hoá các yếu tố phiên mã như AP-1, NF- κ B và chất điều hoà interferon (chức năng đáp ứng xung). Nó gây ra một số đáp ứng của tế bào, bao gồm sản xuất interferon, cytokin tiền viêm và cytokin cảm ứng, nhờ đó tạo ra đáp ứng miễn dịch. Cho đến nay, đã phát hiện được 13 loại thụ thể TLR ở động vật có vú. Thụ thể TLR 1, 2, 4, 5 và 6 chủ yếu được biểu hiện trên bề mặt tế bào trong khi thụ thể TLR 3, 7, 8 và 9 được biểu hiện trong nội thể. Các thụ thể TLR khác nhau nhận biết các phối tử từ các mầm bệnh khác nhau. Thụ thể TLR 7 (TLR7) chủ yếu được biểu hiện bởi tế bào tua u tương bào (pDC), và được nhận biết nhờ phối tử gây ra việc tiết interferon α (IFN- α). Thụ thể TLR 7 (TLR7) và thụ thể TLR 8 (TLR8) tương đồng ở mức cao và do đó, phối tử của TLR7 trong phần lớn các trường hợp cũng là phối tử của TLR8. TLR8 chủ yếu kích thích việc tạo ra cytokin như yếu tố hoại tử khối u α (tumor necrosis factor α -TNF- α) và có hoạt tính hoá hướng động. Interferon α là một trong số các thuốc để điều trị bệnh viêm gan B hoặc bệnh viêm gan C mạn tính trong khi TNF- α là cytokin tiền viêm, mà việc tiết quá mức của chúng sẽ gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng. Đã có báo cáo về một vài chất chủ vận TLR7, như imiquimod (British Journal of Dermatology 2003; 149 (Suppl. 66): 5–8), resiquimod (Antiviral Research 64 (2004) 79–83), GS-9620 (Gastroenterology (2013), 144(7), 1508-1517). Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu tìm ra chất chủ vận TLR7 mới có độ chọn lọc, hoạt tính và độ an toàn cao hơn.

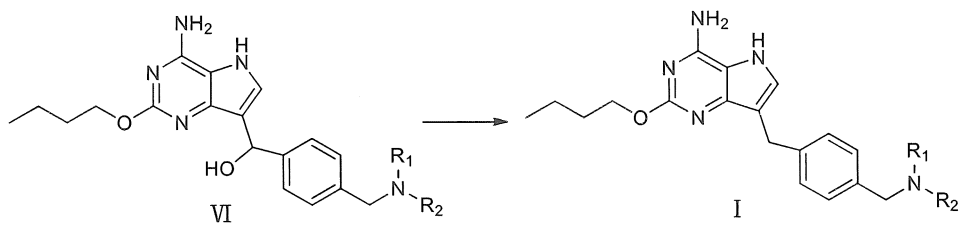
Đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số 201410405136.0, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, bộc lộ một loạt hợp chất pyrolopyrimidin dùng làm chất chủ vận thụ thể TLR7.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I:



quy trình này bao gồm bước loại nhóm hydroxy hợp chất có công thức VI để thu được hợp chất có công thức I:



trong đó

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, hoặc

R_1 và R_2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phân định nghĩa

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

Trừ khi có quy định khác, trong bản mô tả này, tỷ phần (bao gồm tỷ lệ phần trăm) hoặc phần được tính theo khối lượng.

Khi được sử dụng với biến số số học, thuật ngữ “xấp xỉ” hoặc “khoảng” thường dùng để chỉ trị số của biến số và tất cả các trị số của biến số này trong khoảng sai số thử nghiệm (ví dụ, trong khoảng tin cậy trung bình 95%) hoặc trong khoảng $\pm 10\%$ của trị số đã định, hoặc khoảng rộng hơn.

Thuật ngữ “bao gồm” hoặc từ đồng nghĩa của nó “chứa”, “gồm”, “có” hoặc các từ tương tự có nghĩa mở, nghĩa là không loại trừ các yếu tố, các bước hoặc thành phần không được liệt kê khác. Thuật ngữ “cấu thành từ” loại trừ các yếu tố, các bước hoặc thành phần không được liệt kê bất kỳ. Thuật ngữ “chủ yếu cấu thành từ” dùng để chỉ các yếu tố, các bước hoặc thành phần đã định trong khoảng đã cho, cùng với các yếu tố, các bước hoặc thành phần tùy ý không ảnh hưởng đáng kể đến các dấu hiệu mới và cơ bản của đối tượng yêu cầu bảo hộ. Cần phải hiểu rằng thuật ngữ “bao gồm” bao hàm cả thuật ngữ “chủ yếu cấu thành từ” và “cấu thành từ”.

Thuật ngữ “một cách tùy ý” hoặc “tùy ý” có nghĩa là sự kiện được mô tả sau đó có thể hoặc không thể xảy ra. Thuật ngữ này bao hàm cả các trường hợp sự kiện này có thể hoặc không thể xảy ra.

Thuật ngữ C_{m-n} được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nó có m-n nguyên tử cacbon. Ví dụ, “ C_{1-4} alkyl” có nghĩa là alkyl này có 1-4 nguyên tử cacbon.

Khoảng số ở đây dùng để chỉ mỗi số nguyên trong đó và các khoảng phụ được tạo thành bởi các số nguyên này. Ví dụ, “ C_{1-4} ” có nghĩa là nhóm này có thể có 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon hoặc 4 nguyên tử cacbon. Do đó, “ C_{1-4} alkyl” bao hàm “ C_{2-3} alkyl”, “ C_{1-3} alkyl”, “ C_{2-4} alkyl”, cũng như C_1 alkyl, C_2 alkyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl hoặc các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử đã cho được thay thế bằng một phần tử thế, với điều kiện hoá trị của nguyên tử cụ thể là bình thường và hợp chất sau khi thế là bền.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “hetero” có nghĩa là nguyên tử khác loại hoặc gốc khác loại (nghĩa là, gốc chứa nguyên tử khác loại), nghĩa là, nguyên tử khác nguyên tử cacbon và hydro hoặc gốc chứa các nguyên tử này. Tốt hơn nếu, nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, S v.v. Theo một phương án trong đó liên quan đến hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại

này có thể giống nhau hoặc một phần của toàn bộ hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể khác nhau.

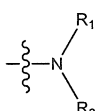
Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl bão hoà béo mạch thẳng hoặc phân nhánh cấu thành từ nguyên tử cacbon và hydro, được nối với phần còn lại của phân tử qua một liên kết đơn. Ví dụ không giới hạn về C₁₋₄alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy” dùng để chỉ “C₁₋₄ alkyl” được nối với phần còn lại của phân tử qua “-O-”, trong đó “C₁₋₄ alkyl” là như được xác định trên đây.

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

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

Nguyên tử N trong cụm từ “R₁ và R₂ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào”

dùng để chỉ nguyên tử N trong gốc  trong công thức.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ hệ đa vòng hoặc đơn vòng bão hoà, trong đó một phần của nguyên tử nhân là nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, và phần còn lại của nguyên tử nhân là C. Do đó, thuật ngữ “heteroxycloalkyl có 4-8 cạnh” dùng để chỉ heteroxycloalkyl chứa 4-8 nguyên tử nhân trong hệ này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử nhân là nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S. “Heteroxycloalkyl có 4-8 cạnh” bao hàm heteroxycloalkyl có “4-7 cạnh”, “4-6 cạnh”, “5-7 cạnh”, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, heteroxycloalkyl 4, 5, 6, 7, 8 cạnh. Ví dụ về heteroxycloalkyl 4 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidinyl; ví dụ về heteroxycloalkyl 5 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl, isothiazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl; ví dụ về heteroxycloalkyl 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl; và ví dụ về heteroxycloalkyl 7 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azaxycloheptanyl, oxaazabicyclo[2,2,1]heptyl, các nhóm tương tự.

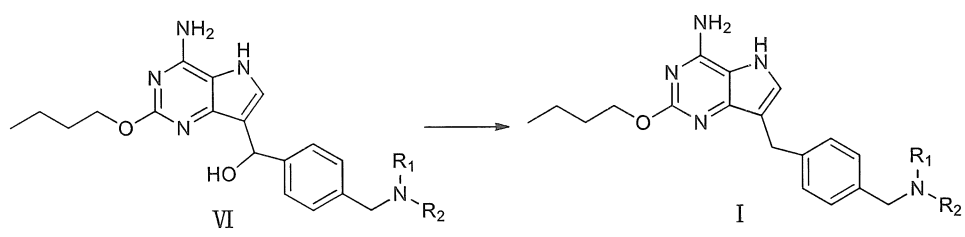
Thuật ngữ “một hoặc nhiều” dùng để chỉ một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám hoặc lớn hơn.

Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong bản mô tả này: SEM: 2-

(trimethylsilyl)etoxymetyl; SEM-Cl: 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl clorua; DIPEA: diisopropyletylamin; TFA: axit trifloaxetic; DMF: N,N-dimetylformamit; *n*-BuOH: *n*-butanol.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức I

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I, quy trình này bao gồm bước loại nhóm hydroxy hợp chất có công thức VI để thu được hợp chất có công thức I:



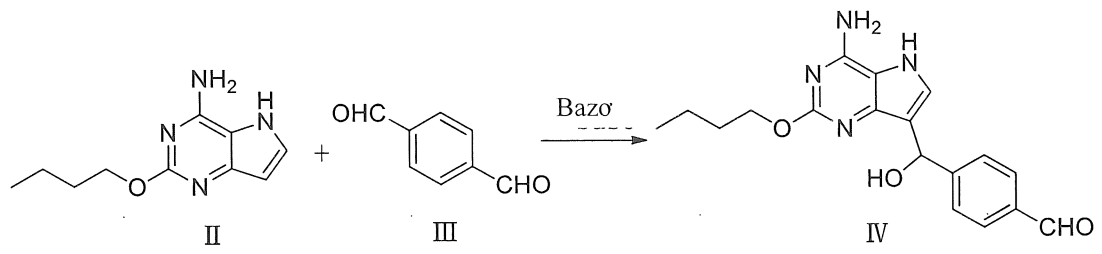
trong đó

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, hoặc

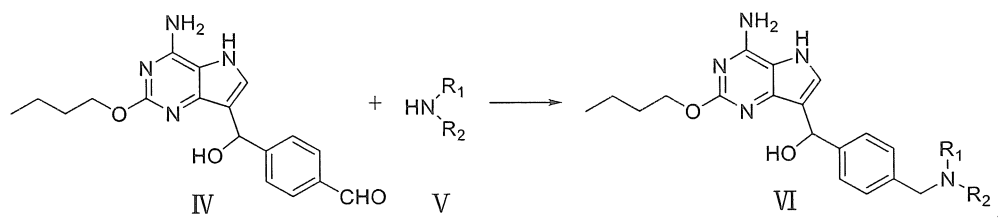
R_1 và R_2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heterocycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heterocycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức I theo sáng chế bao gồm các bước sau:

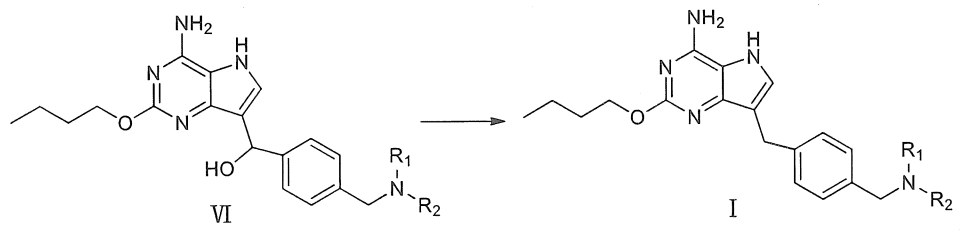
(a) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức III với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức IV



(b) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức V với sự có mặt của chất khử để thu được hợp chất có công thức VI



(c) loại nhóm hydroxy hợp chất có công thức VI để thu được hợp chất có công thức I



trong đó

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, hoặc

R_1 và R_2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heterocycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heterocycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy.

Theo một phương án, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphat, kali bicarbonat, xeri cacbonat, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, bari hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, natri t-butoxit, kali t-butoxit, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, N,N-dimetylaminopyridin, piperidin, N-metylpiperidin, pyridin, N-metylpyridin và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt nhất là kali cacbonat.

Theo một phương án, bước (a) được tiến hành trong dung môi. Theo một phương án ưu tiên, dung môi là isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol với nước.

Theo một phương án, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II với bazơ là 1,0:1,0~3,0, tốt hơn là 1,0:1,0~1,5, tốt hơn nữa là 1,0:1,2.

Theo một phương án, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II với hợp chất có công thức III là 1,0:1,0~3,0, tốt hơn là 1,0:1,0~1,5, tốt hơn nữa là 1,0: 1,2~1,5.

Theo một phương án, bước (b) được tiến hành với sự có mặt của axit. Theo phương án khác, axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit

phosphoric, axit sulfuric, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit xitric, axit fumaric, axit malic, axit succinic, axit salixylic, axit maleic, axit trifloaxetic và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là axit axetic.

Theo một phương án, ở bước (b), tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức IV với axit là 1,0:1,0~3,0, tốt hơn là 1,0:1,2~2,0, tốt hơn nữa là 1,0:1,5.

Theo một phương án, bước (b) được tiến hành trong dung môi. Theo một phương án ưu tiên, dung môi là isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol với nước.

Theo một phương án, chất khử được chọn từ nhóm bao gồm BH_3 , NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$.

Theo một phương án, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức IV với chất khử là 1,0:1,0~3,0, tốt hơn là 1,0:1,2~2,0, tốt hơn nữa là 1,0:1,5.

Theo một phương án ưu tiên, bước loại nhóm hydroxy được tiến hành với sự có mặt của triethylsilan và axit trifloaxetic.

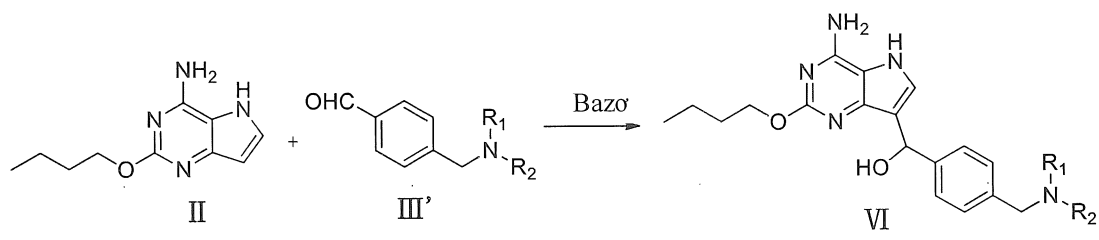
Theo phương án được ưu tiên khác, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức VI với triethylsilan là 1:1~10, tốt hơn là 1:2~8, tốt hơn nữa là 1:5.

Theo phương án được ưu tiên khác, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức VI với axit trifloaxetic là 1:2~20, tốt hơn là 1:5~15, tốt hơn nữa là 1:10~12.

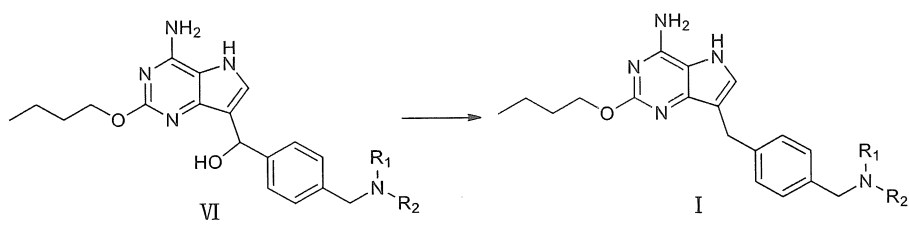
Theo một phương án, bước (c) được tiến hành trong dung môi. Theo một phương án ưu tiên, dung môi là diclometan.

Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất có công thức I theo sáng chế bao gồm các bước sau:

(a') cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức III' với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức VI



(b') loại nhóm hydroxy hợp chất có công thức VI để thu được hợp chất có công thức I



trong đó

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, hoặc

R_1 và R_2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heterocycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heterocycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy.

Theo một phương án, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphat, kali bicarbonat, xeri cacbonat, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, bari hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, natri t-butoxit, kali t-butoxit, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, N,N-dimetylaminopyridin, piperidin, N-metylpiperidin, pyridin, N-metylpyridin và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt nhất là kali cacbonat.

Theo một phương án, bước (a') được tiến hành trong dung môi. Theo một phương án ưu tiên, dung môi là metanol hoặc hỗn hợp của metanol với nước.

Theo một phương án, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II với bazơ là 1,0:1,0~3,0, tốt hơn là 1,0:1,0~1,5, tốt hơn nữa là 1,0:1,2.

Theo một phương án, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II với hợp chất có công thức III' là 1,0:1,0~3,0, tốt hơn là 1,0:1,0~1,5, tốt hơn nữa là 1,0:1,2~1,5.

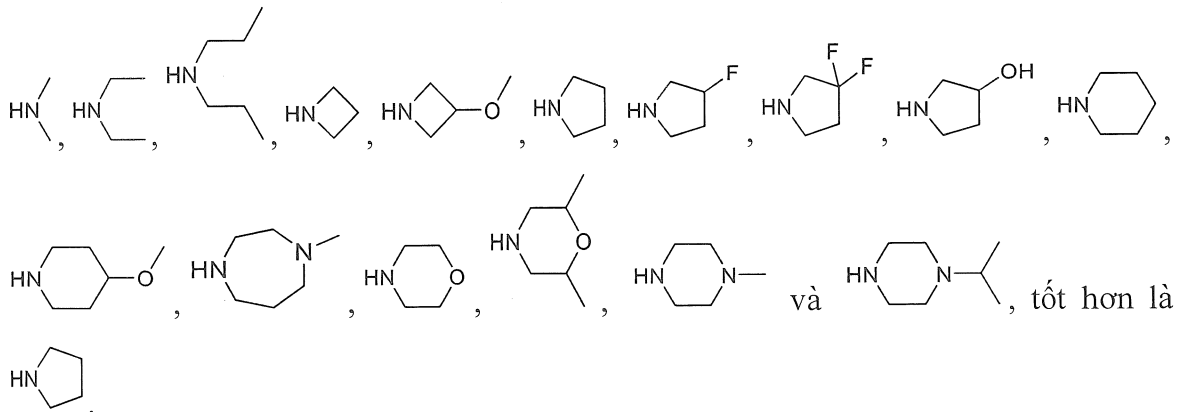
Theo một phương án ưu tiên, bước loại nhóm hydroxy được tiến hành với sự có mặt của trietylsilan và axit trifloaxetic.

Theo phương án được ưu tiên khác, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức VI với trietylsilan là 1:1~10, tốt hơn là 1:2~8, tốt hơn nữa là 1:5.

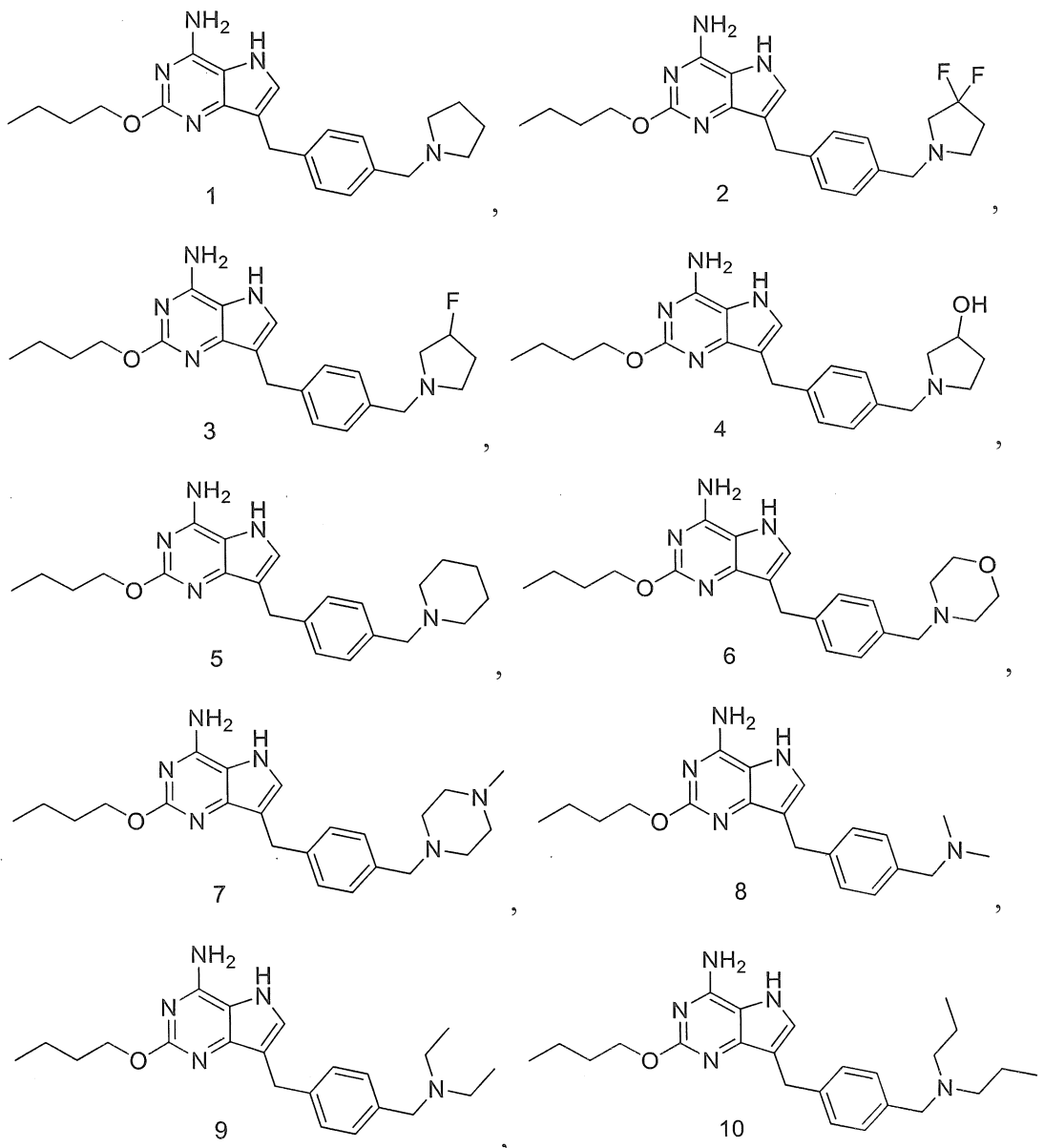
Theo phương án được ưu tiên khác, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức VI với axit trifloaxetic là 1:2~20, tốt hơn là 1:5~15, tốt hơn nữa là 1:10~12.

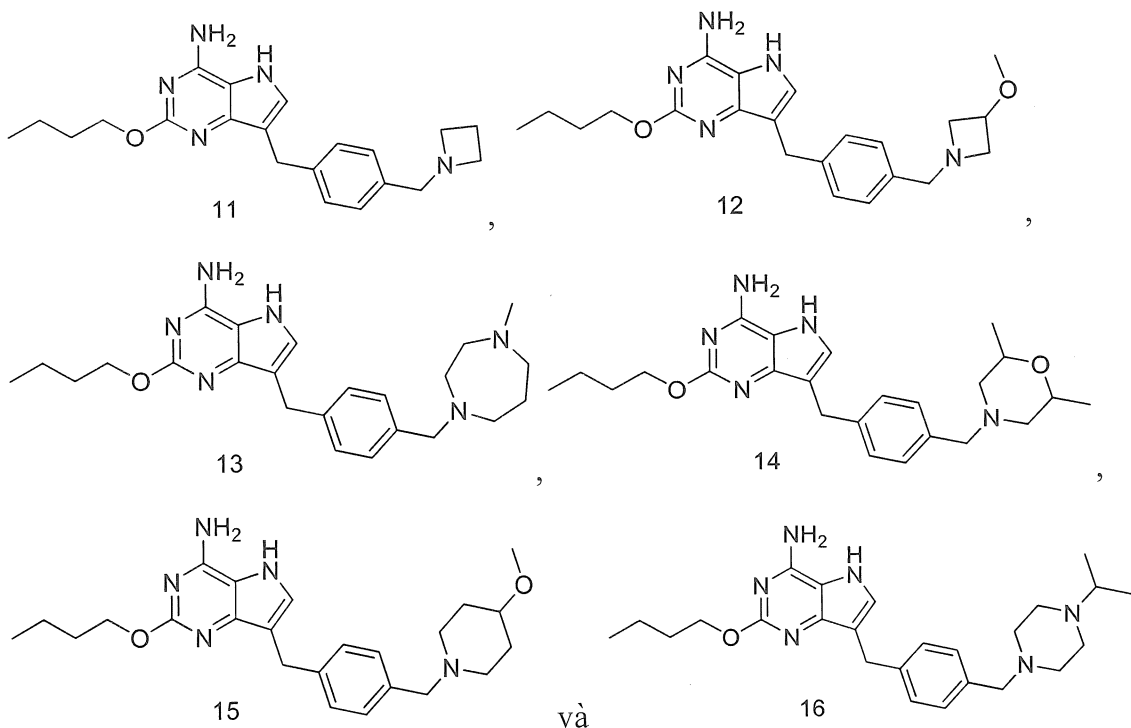
Theo một phương án, bước (b') được tiến hành trong dung môi. Theo một phương án ưu tiên, dung môi là diclometan.

Theo một phương án, hợp chất có công thức V được chọn từ



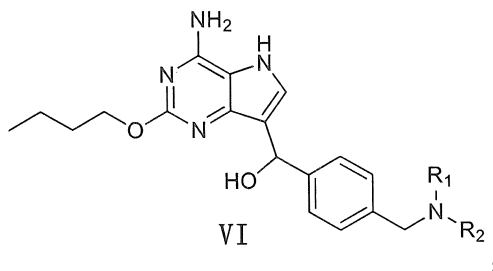
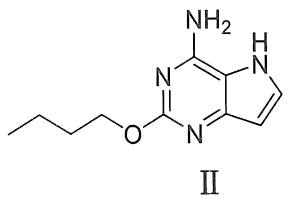
Theo một phương án ưu tiên, hợp chất có công thức I được chọn từ các hợp chất được đánh số như sau:





Hợp chất trung gian hợp chất và quy trình điều chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và hợp chất có công thức VI làm hợp chất trung gian:



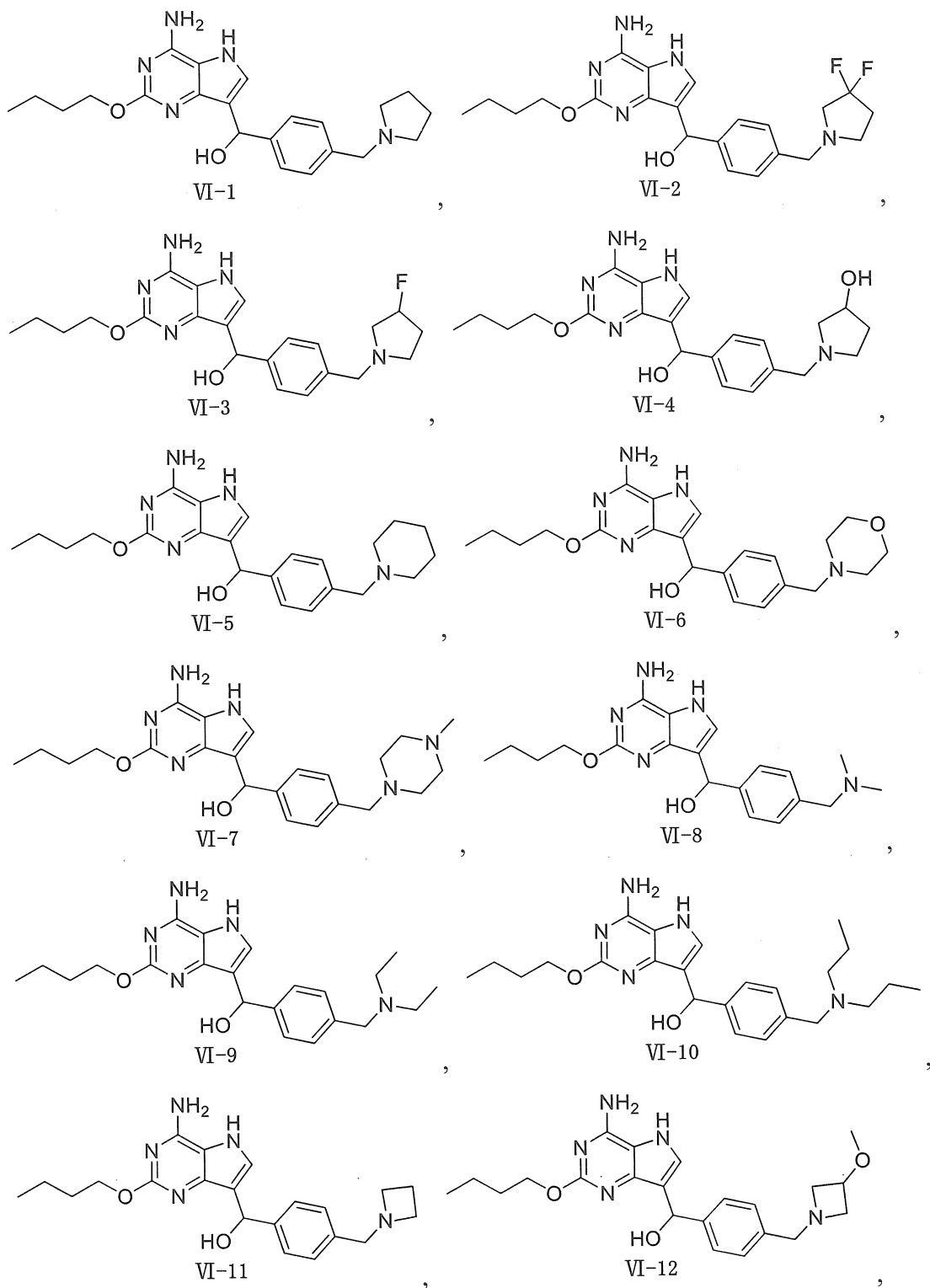
trong đó

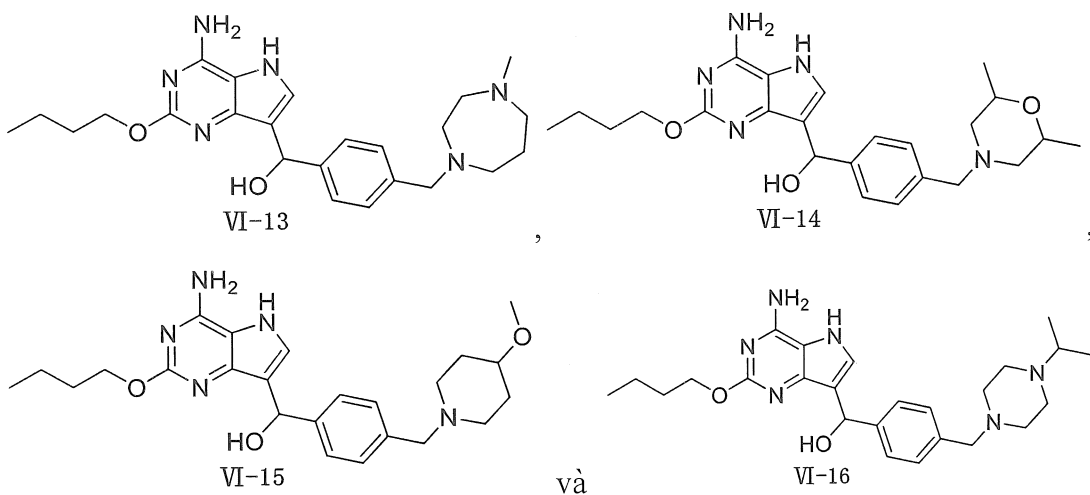
R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, hoặc

R_1 và R_2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, C_{1-4} alkyl và C_{1-4}

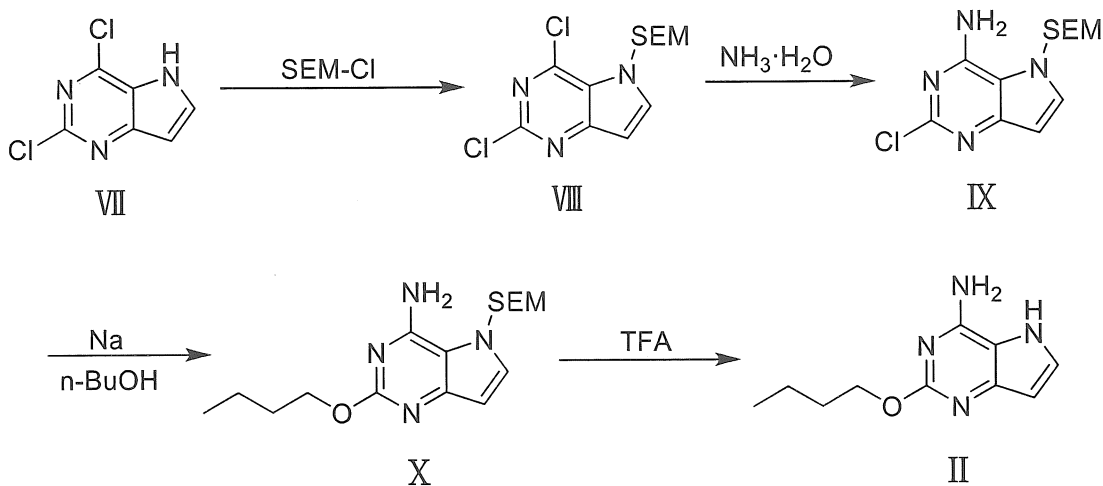
alkoxy.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VI được chọn từ





Hợp chất có công thức II theo sáng chế có thể được điều chế bằng quy trình sau,



trong đó,

cho hợp chất có công thức VII phản ứng với SEM-Cl để thu được hợp chất có công thức VIII (tốt hơn là trong DMF);

cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với dung dịch nước amoniac để thu được hợp chất có công thức IX (tốt hơn là trong isopropanol);

cho hợp chất có công thức IX tham gia phản ứng thế với natri n-butoxit để tạo thành hợp chất có công thức X (tốt hơn là trong n-BuOH); và

loại bỏ SEM ra khỏi hợp chất có công thức X dưới tác dụng của TFA để thu được hợp chất có công thức II (tốt hơn là trong TFA).

Tác dụng có lợi

Quy trình điều chế theo sáng chế có điều kiện phản ứng êm dịu, ví dụ, phản ứng này có thể được tiến hành ở áp suất khí quyển (ví dụ, khoảng 1 at), và yêu cầu nhiệt độ

phản ứng là bình thường. Quy trình điều chế theo sáng chế còn có thể tránh được việc sử dụng các chất phản ứng có giá thành cao và nguy hiểm và đặc biệt thích hợp để sản xuất công nghiệp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để hiểu rõ hơn sáng chế, các ví dụ dưới đây được đưa ra nhằm minh họa rõ hơn sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ cụ thể này không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ điều chế 1

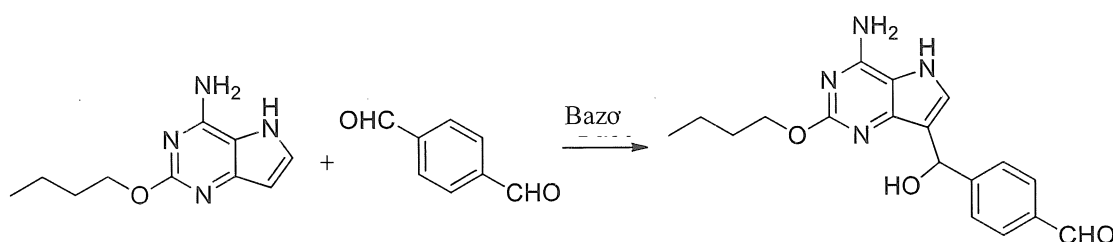
Ví dụ điều chế hợp chất có công thức I:

điều chế

2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất có công thức I số 1)

Điều chế

4-((4-amino-2-butoxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-hydroxymethyl)benzaldehyt (hợp chất có công thức IV)



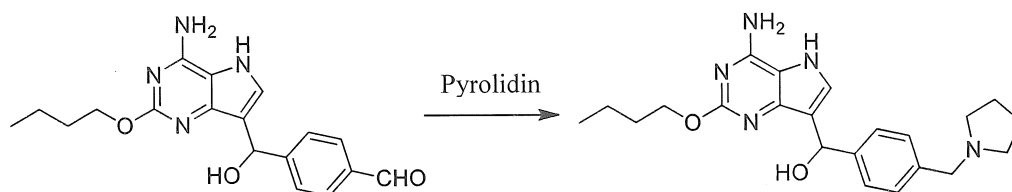
Bổ sung terephthalic aldehyt (790,64 mg, 5,82 mmol) và isopropanol (10 mL), tiếp theo là bổ sung 2-butoxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin (1,00 g, 4,85 mmol) vào bình phản ứng ba cổ trong khi khuấy. Tiến hành khuấy trong 10 min sau khi hệ này được làm mát xuống 0°C. Nước tinh khiết (10 mL) và kali cacbonat (804,17 mg, 5,82 mmol) được bổ sung, và tiến hành phản ứng này ở 25°C trong 16 h cho đến khi nguyên liệu thô được tiêu thụ hết khi theo dõi bằng LCMS. Sau khi phản ứng kết thúc, chất rắn được kết tủa. Tiến hành lọc và tạo huyền phù chất rắn này liên tiếp với 20 ml nước tinh khiết và 30 ml (ethyl axetat/n-heptan=1/20). Tiến hành lọc và tiến hành sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,50 g, 4,41 mmol, hiệu suất:

90,9%).

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,94 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 4,28 (t, $J = 6,53$ Hz, 2 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 0,97 (t, $J = 7,34$ Hz, 3 H).

Điều chế

(4-amino-2-butoxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanol (hợp chất có công thức VI-1)



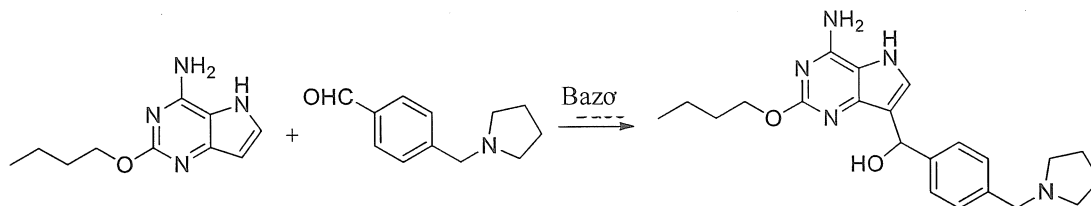
Bổ sung hợp chất có công thức IV thu được trên đây 4-((4-amino-2-butoxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-hydroxymetyl)benzaldehyt (450,0 g, 1,32 mol) và isopropanol (4,5 L) vào nồi hấp dung tích 30l. Sau khi khuấy trong 5 min, axit axetic băng (119,0 g, 1,98 mol) được bổ sung. Hệ này được khuấy cho đến khi nó được làm mát xuống 0-10°C. Pyrrolidin (112,4 g, 1,58 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khi đó nhiệt độ của hệ này được giữ dưới 10°C. Sau khi bổ sung, natri triaxetoxibohydrua ($\text{NaBH}(\text{AcO})_3$) (420,0 g, 1,98 mol) được bổ sung từng phần. Tiến hành phản ứng này ở 10-20°C trong 3 h cho đến khi nguyên liệu thô được tiêu thụ hết khi theo dõi bằng sắc ký lỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, 5 l nước tinh khiết được bổ sung và nhiệt độ của dung dịch được giảm xuống khoảng -10°C. 12 l dung dịch nước amoniac 15% được bổ sung vào dung dịch này, và nhiệt độ dung dịch ở dưới 0°C trong khi bổ sung. Chất rắn được kết tủa trong khi khuấy. Tiến hành lọc và tạo huyền phù chất rắn này liên tiếp với 2L nước và 2L×2 etyl axetat. Việc lọc được tiến hành và sấy khô được tiến hành dưới áp suất giảm ở 40 °C trong 12h để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (465,0 g, 1,18mol, hiệu suất 89,4%, độ ẩm 0,9%).

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,46 (d, $J = 7,91$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,29 (t, $J = 6,53$ Hz, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 2,52 (br. s., 4 H), 1,66 - 1,83 (m, 6 H), 1,49 (d, $J = 7,53$ Hz, 2 H), 0,98 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H).

Hợp chất có công thức VI-1 còn có thể được điều chế theo quy trình sau:

Điều chế

(4-amino-2-butoxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanol (hợp chất có công thức VI-1)

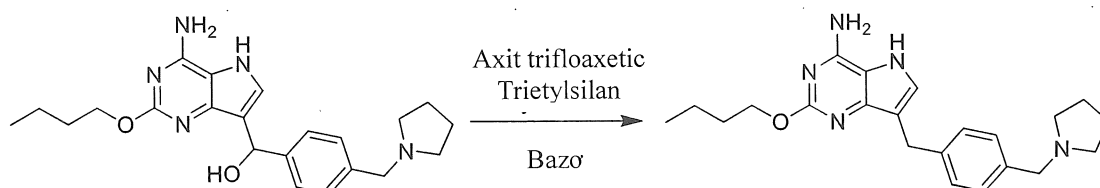


Bổ sung kali cacbonat (2,41 g, 17,46 mmol) vào hỗn hợp gồm 2-butoxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin (3,00 g, 14,55 mmol), 4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzaldehyt (4,13 g, 21,82 mmol), metanol (30 mL) và nước (30 mL) trong khi khuấy. Tiếp theo, tiến hành khuấy ở 25°C trong 12 h cho đến khi nguyên liệu thô được tiêu thụ hết khi theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng. Chất rắn được kết tủa ra sau khi phản ứng kết thúc. 30 mL nước được bổ sung, và chất rắn được lọc ra và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (3,50 g, 8,85 mmol, hiệu suất: 60,82%).

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,46 (d, $J=7,91$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=8,03$ Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,29 (t, $J=6,53$ Hz, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 2,52 (br. s., 4 H), 1,66 - 1,83 (m, 6 H), 1,49 (d, $J=7,53$ Hz, 2 H), 0,98 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H).

Điều chế

2-butoxy-7-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất có công thức I số 1)



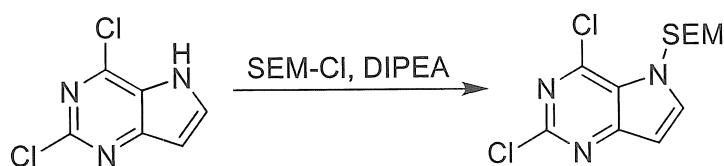
Bổ sung hợp chất có công thức VI-1 thu được trên đây (4-amino-2-butoxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanol (440,0 g, 1,11

mol) và diclometan (7,0 L) vào nồi hấp 20l. Hệ này được khuấy cho đến khi nó được làm mát xuống dưới -15°C . Triethylsilan (880mL, 5,55 mol) được bổ sung nhỏ giọt, tiếp theo là axit trifloaxetic (880 mL, 11,84 mol) nhỏ giọt, trong khi đó nhiệt độ của hệ này được giữ dưới -10°C . Sau khi bổ sung, phản ứng này được tiến hành ở 0°C trong 2 h cho đến khi điểm nguyên liệu thô biến mất khi theo dõi bằng sắc ký lỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch phản ứng được cô đến khô, 2,2 l etyl axetat được bổ sung và hệ này được làm mát xuống dưới 0°C trong khi khuấy. Dung dịch natri cacbonat bão hoà được bổ sung để điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 9-10, trong thời gian đó nhiệt độ của này được giữ dưới 10°C . Việc lọc được tiến hành và bánh lọc thu được được tạo huyền phù với 2,2 l nước. Tiến hành sấy trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 550 g 2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin (trifloaxetat của hợp chất nêu ở đề mục này) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng thu được được khử muối trong điều kiện kiềm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, mà nó có thể được tiến hành, ví dụ, bằng quy trình chuyển hoá.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,32 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 4H), 1,85 - 1,71 (m, 6H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 2: hợp chất có công thức II

2,4-diclo-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin

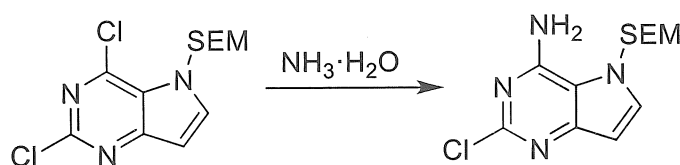


Hoà tan 2,4-diclo-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (4,00 kg, 21,28 mol) trong DMF (20,00 L), DIPEA (2,58 kg, 20,00 mol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng (25°C), và tiếp theo, tiến hành khuấy trong 30 min. Dung dịch phản ứng được làm mát xuống 0°C bằng bể nước đá. Tiếp theo, SEM-Cl (4,00 kg, 24,00 mol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ với tốc độ 1-2 giọt/giây trong 5 h. Sau khi bổ sung, phản ứng này được tiến hành ở 0°C trong 4 h trong khi khuấy, và phản ứng này được theo dõi bằng HPLC cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung dịch phản ứng được tôi và pha loãng với 70 l nước và chiết bằng etyl axetat (15 L $\times$ 3). Gom các pha hữu cơ, rửa liên tiếp bằng dung dịch nước

axit clohydric 1 M ($5\text{ L} \times 2$) và nước muối bão hoà ($7\text{ L} \times 2$). Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,40 kg, 20,11 mol, hiệu suất 94,50%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 - 8,35 (m, 1 H), 6,70 - 6,85 (m, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 3,45 - 3,57 (m, 2 H), 0,74 - 0,86 (m, 2 H), 0,00 (s, 9 H).

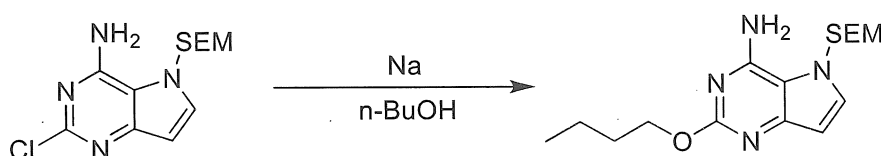
2-clo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Hoà tan 2,4-diclo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin (1,60 kg, 5,03 mol) trong isopropanol (1,60 L) trong nồi hấp 10 L. Bổ sung dung dịch nước amoniac (4 L) vào một lần ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 7 h và được theo dõi bằng HPLC cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung dịch phản ứng được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua phễu Buchner để tạo ra chất rắn màu nâu sẫm. Chất rắn này được tạo huyền phù liên tiếp với etyl axetat/n-heptan (1/1, $5\text{ L} \times 2$) và etyl axetat (4 L) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (1,25kg, 4,18mol, hiệu suất 83,1%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,61 - 7,77 (m, 1 H), 6,97 - 7,19 (m, 2 H), 6,28 - 6,38 (m, 1 H), 5,54 - 5,67 (m, 2 H), 3,43 - 3,53 (m, 2 H), 0,76 - 0,91 (m, 2 H), 0,07 (s, 9 H).

2-butoxy-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-4-amin

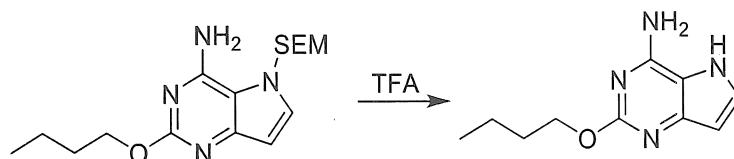


Bổ sung từ từ natri kim loại (525,05 g, 22,84 mol) từng phần trong môi trường nitơ vào n-BuOH (17,0 L). Sau khi bổ sung, hệ này được gia nhiệt đến 60°C và duy trì khuấy ở nhiệt độ này cho đến khi natri kim loại hoà tan hoàn toàn. Hệ này được làm mát xuống 25°C , và 2-clo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-4-

amin (1,95 kg, 6,53 mol) được bổ sung từng phần. Sau khi khuấy đồng nhất bằng cách khuấy, khuấy các chất phản ứng ở 90°C trong 8 h, và được theo dõi bằng HPLC cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung dịch phản ứng để nguội xuống 25°C, rót vào 30 l dung dịch nước amoni clorua bão hoà từ từ, và chiết bằng ethyl axetat (15 L×3). Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hoà (20 L × 2) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tạo huyền phù trong n-heptan (4 L). Tiến hành lọc để tạo ra chất rắn. Tiếp theo, chất rắn được tạo huyền phù với ethyl axetat (5 L) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng-trắng (1,53 kg, 4,55 mol, 69,7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 6,54 - 6,62 (m, 2 H), 6,15 - 6,20 (m, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,10 - 4,22 (m, 2 H), 3,42 - 3,55 (m, 2 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 1,35 - 1,47 (m, 2 H), 0,90 - 0,96 (m, 3 H), 0,83 - 0,89 (m, 2 H), 0,05 (s, 9 H).

2-butoxy-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Hoà tan 2-butoxy-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (1,10 kg, 3,27 mol) trong TFA (5,50 L). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 h, và được theo dõi bằng HPLC cho đến khi phản ứng kết thúc. TFA được loại bỏ bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hoà tan cặn trong metanol (1,2 L) và nước đá (1,2 L), dung dịch nước amoniac đặc được sử dụng trong khi khuấy đồng nhất để điều chỉnh độ pH đến 12, và tiếp theo, tiến hành khuấy trong 2 h. Chất kết tủa được kết tủa ra khỏi dung dịch liên tục. Sau khi lọc, bánh lọc ở dạng chất rắn màu trắng được tạo huyền phù với dung dịch nước amoniac 15% (1,2 L×3) và ethyl axetat (4 L) liên tiếp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (550,00 g, 2,67 mol, 81,7%).

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,37 (d, *J*=2,89 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J*=3,01 Hz, 1 H), 4,27 (t, *J*=6,53 Hz, 2 H), 1,75 (d, *J*=7,91 Hz, 2 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,00 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H).

Ví dụ về hoạt tính dược lý**Sàng lọc hoạt tính gắn kết thụ thể *in vitro* của thụ thể TLR 7 và thụ thể TLR 8**

Chất phản ứng:

Tế bào HEK-xanh dương hTLR7 và HEK-xanh dương hTLR8 (sẵn có ở InvivoGen)
môi trường DMEM

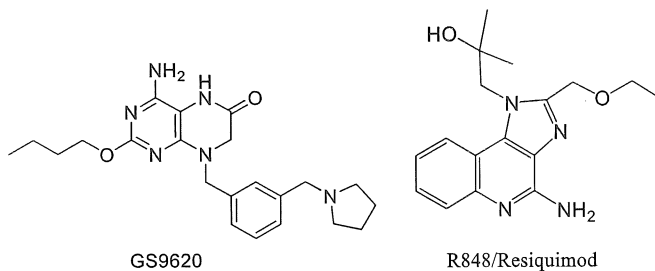
huyết thanh bào thai bê bắt hoạt bằng nhiệt

Chất phản ứng kháng Mycoplasma Normocin™

bleomycin

blasticidin

Cấu tạo của GS-9620 và R848 được sử dụng như sau, trong đó việc điều chế GS-9620 có thể tham khảo quy trình được bộc lộ trong US20100143301; R848 có thể mua được từ ABGENT (IMG-2208, mô tả: 0,5 mg).



Sơ đồ:

1. Chuẩn bị đĩa hợp chất 96 lỗ:

Các hợp chất được pha loãng theo dãy với DMSO làm 3 lần sử dụng trạm xử lý chất lỏng POD bắt đầu từ nồng độ 10 mmol/l và 10 điểm pha loãng (cột thứ 2 đến cột thứ 11, và mỗi điểm được làm hai bộ). Ở cột thứ 12, 1 μ l hợp chất R848 tương ứng 5 mg/ml được bổ sung làm đối chứng dương tính; và ở cột đầu tiên, 1 μ L DMSO được bổ sung làm đối chứng âm tính. Mỗi lỗ chứa 1 μ l DMSO.

2. Các tế bào trong bình phản ứng nuôi cấy được gom và mật độ tế bào được pha loãng đến 250.000 tế bào/ml.

3. 200 μ l (50.000 tế bào/lỗ) hỗn dịch tế bào được bổ sung vào đĩa hợp chất đã chuẩn bị

và nồng độ cuối cùng của DMSO trong mỗi lỗ là 0,5%.

4. Các đĩa nuôi cấy chứa tế bào và hợp chất được ủ trong tủ áp CO_2 trong 24 h ở 37°C , 5% CO_2 .

5. Sau khi ủ 24 h, 20 μl dịch nổi được lấy ra từ mỗi lỗ cho vào đĩa thử nghiệm trong suốt 96 lỗ. Bổ sung 180 μl chất phản ứng Quanti-Blue vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm và đĩa này được ủ trong tủ áp ở 37°C , 5% CO_2 trong 1 h.

6. Sau 1 h, hàm lượng của phosphatase kiềm trong 20 μl dịch nổi được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc Microplate OD650.

7. EC_{50} của mỗi hợp chất thu được bằng phần mềm Prism.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất	EC ₅₀ TLR7	Hợp chất	EC ₅₀ TLR7
Hợp chất 1	B	Hợp chất 9	B
Hợp chất 2	C	Hợp chất 10	B
Hợp chất 3	B	Hợp chất 11	B
Hợp chất 4	B	Hợp chất 12	B
Hợp chất 5	B	Hợp chất 13	B
Hợp chất 6	C	Hợp chất 14	B
Hợp chất 7	C	Hợp chất 15	B
Hợp chất 8	B	Hợp chất 16	B

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

Kết quả của hợp chất 1 và mẫu chất chủ vận thụ thể liều Toll 7 đối chứng GS-9620 được thể hiện trong Bảng 2.

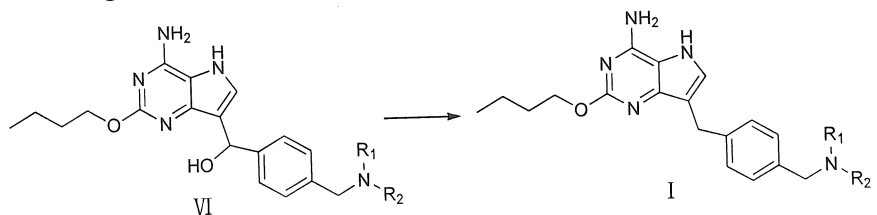
Bảng 2

Mẫu (Hợp chất nêu ở đề mục)	IC ₅₀ TLR7 (nM)	IC ₅₀ TLR8 (nM)
GS-9620 ;	517	7867
Hợp chất 1	160	11632

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính gắn kết thụ thể *in vitro* với thụ thể TLR 7 cao hơn đối chứng (chất chủ vận thụ thể TLR 7 GS-9620) và có hoạt tính gắn kết thụ thể *in vitro* với thụ thể TLR 8 thấp hơn đối chứng (chất chủ vận thụ thể TLR 7 GS-9620). Hợp chất theo sáng chế có độ chọn lọc khác biệt rõ ràng với các thụ thể khác nhau, và tác dụng của nó mỹ mãn hơn các giải pháp kỹ thuật đã biết.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I, bao gồm bước loại nhóm hydroxy của hợp chất có công thức VI để thu được hợp chất có công thức I:



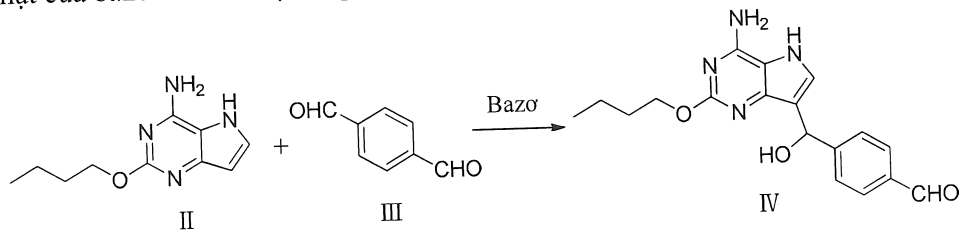
trong đó:

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, hoặc

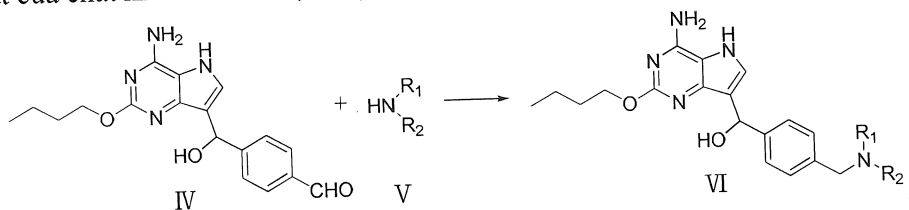
R_1 và R_2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy.

2. Quy trình theo điểm 1, bao gồm các bước sau:

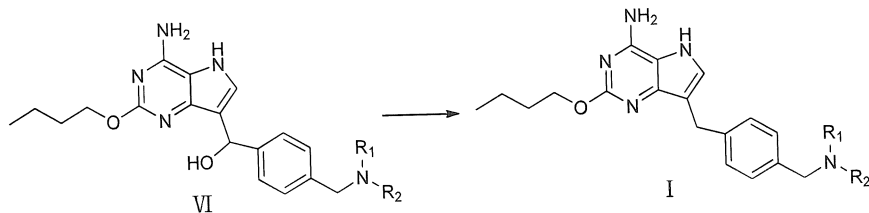
(a) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức III với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức IV:



(b) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức V với sự có mặt của chất khử để thu được hợp chất có công thức VI:



(c) loại nhóm hydroxy hợp chất có công thức VI để thu được hợp chất có công thức I:

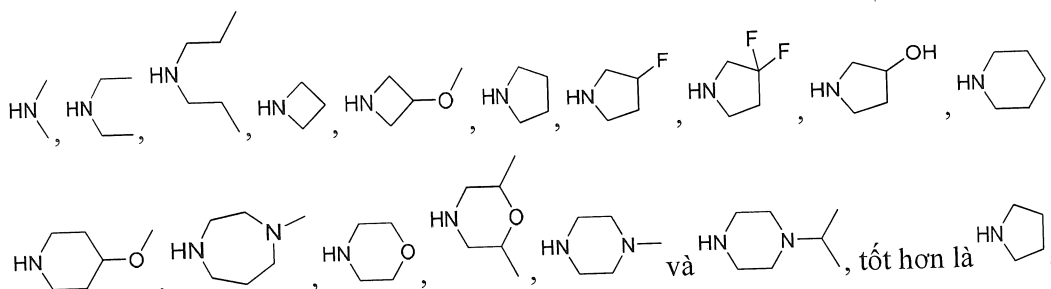


3. Quy trình theo điểm 2, trong đó bazơ ở bước (a) được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali phosphat, kali bicacbonat, xeri cacbonat, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, bari hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, natri t-butoxit, kali t-butoxit, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, N,N-dimetylaminopyridin, piperidin, N-metylpiperidin, pyridin, N-metylpyridin và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt nhất là kali cacbonat.

4. Quy trình theo điểm 2 hoặc 3, trong đó bước (b) được tiến hành với sự có mặt của axit, ví dụ, axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit xitric, axit fumaric, axit malic, axit succinic, axit salixylic, axit maleic, axit trifloaxetic và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là axit axetic.

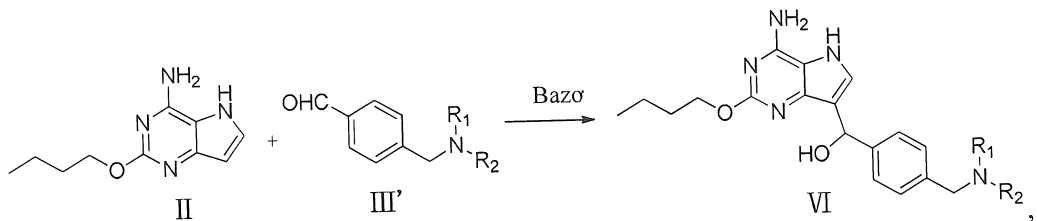
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó chất khử ở bước (b) được chọn từ nhóm bao gồm BH_3 , NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó hợp chất có công thức V được chọn từ:

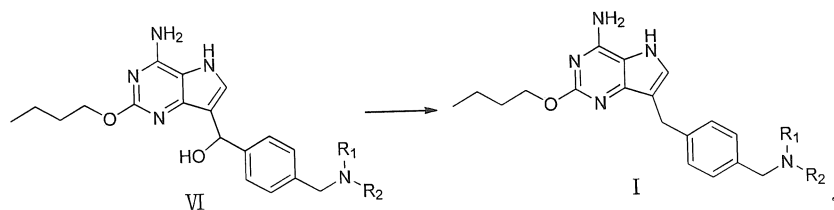


7. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau:

(a') cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức III' với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức VI:



(b') loại nhóm hydroxy hợp chất có công thức VI để thu được hợp chất có công thức I:



8. Quy trình theo điểm 7, trong đó bazơ ở bước (a') được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali phosphat, kali bicacbonat, xeri cacbonat, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, bari hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, natri t-butoxit, kali t-butoxit, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, N,N-dimetylaminopyridin, piperidin, N-metylpiperidin, pyridin, N-metylpyridin và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt hơn là natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của nó, tốt nhất là kali cacbonat.

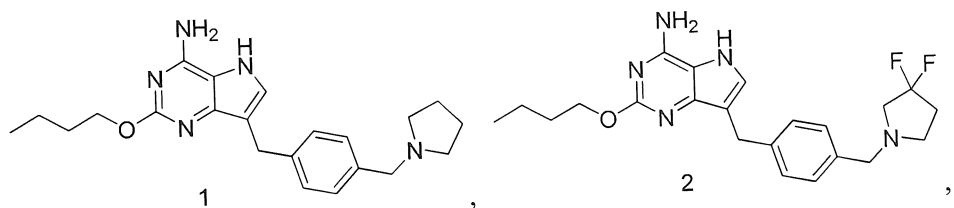
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó bước loại nhóm hydroxy được tiến hành với sự có mặt của trietylsilan và axit trifloaxetic.

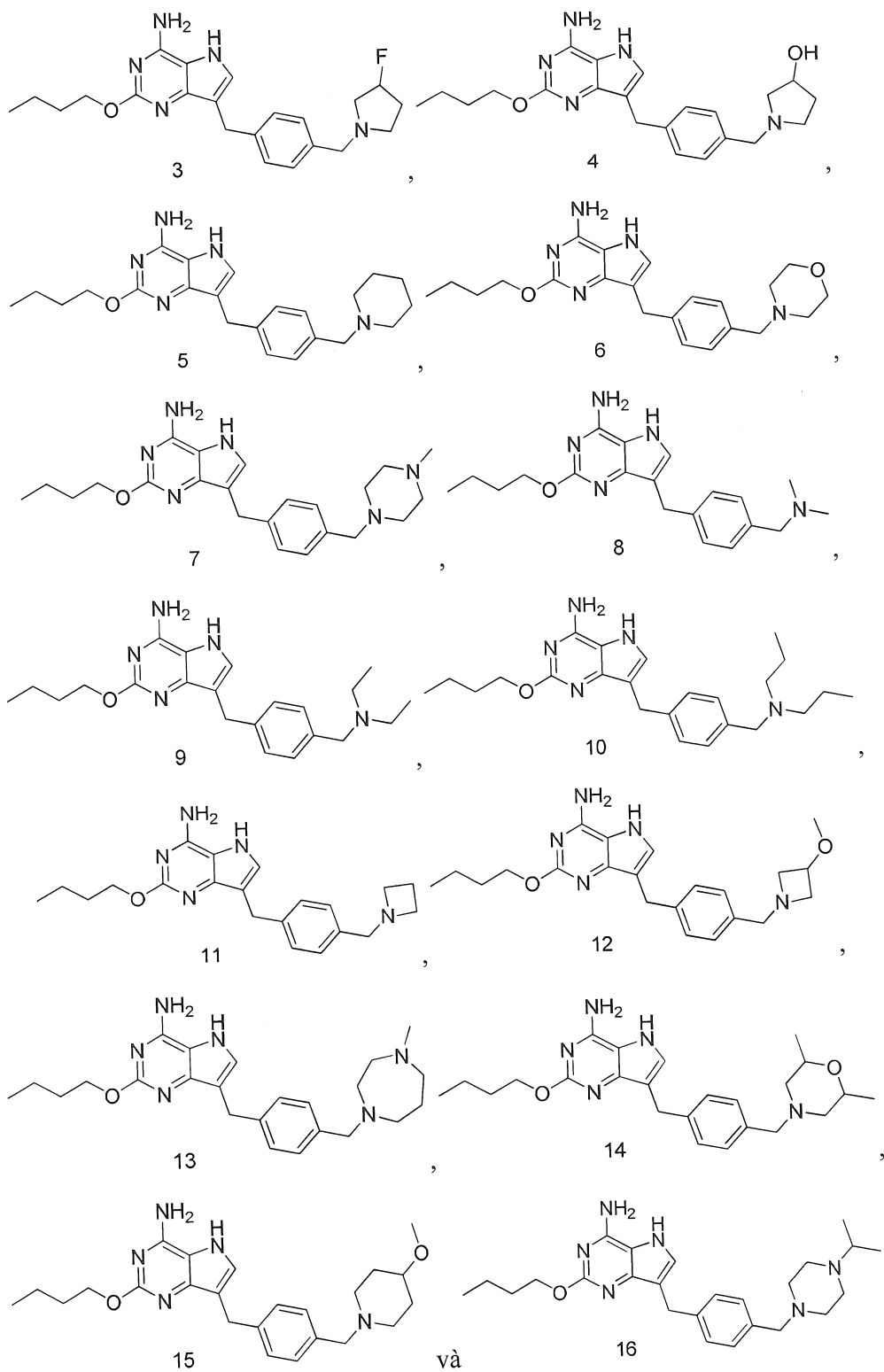
10. Quy trình theo điểm 9, trong đó:

tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức VI với trietylsilan là 1:1 ~10, tốt hơn là 1:2 ~8, tốt hơn nữa là 1:5;

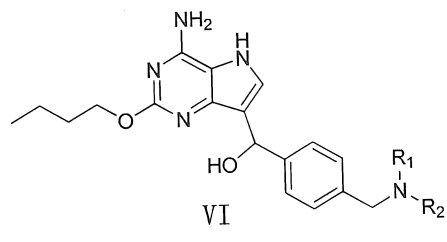
tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức VI với axit trifloaxetic là 1:2 ~ 20, tốt hơn là 1:5 ~15, tốt hơn nữa là 1:10 ~ 12.

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ:





12. Hợp chất có công thức VI:



trong đó:

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, hoặc

R_1 và R_2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế độc lập được chọn từ hydroxyl, halogen, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy.

13. Hợp chất có công thức VI theo điểm 12, được chọn từ:

