



(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)



1-0036705

(51)⁷ C07D 473/24; A61P 31/00; A61P 37/04; (13) B
A61P 43/00; A61K 31/522; A61P 31/20

(21) 1-2019-01034

(22) 28/08/2017

(86) PCT/EP2017/071514 28/08/2017

(87) WO 2018/041763 08/03/2018

(30) PCT/CN2016/097140 29/08/2016 CN; PCT/CN2017/092653 12/07/2017 CN

(45) 25/08/2023 425

(43) 26/08/2019 377A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

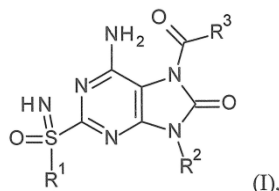
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

(72) GAO, Lu (CN); LIANG, Chungen (CN); YUN, Hongying (CN); ZHENG, Xiufang (CN); WANG, Jianping (CN); MIAO, Kun (CN); ZHANG, Bo (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFONIMIDOYLPURINON ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ 7 ĐỂ ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA NHIỄM VIRUT, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),

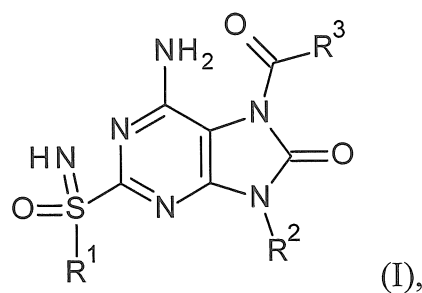


trong đó R¹, R² và R³ là như được mô tả trong bản mô tả, và các tiền dược chất của chúng hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, quy trình sản xuất hợp chất này và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonimidoylpurinon có hoạt tính chủ vận thụ thể giống Toll cũng như quy trình điều chế, được phẩm chứa các hợp chất này và hợp chất này được dùng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



trong đó R¹ đến R³ được mô tả ở dưới đây, hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể giống Toll (các TLR) nhận diện một loạt các kiểu phân tử liên quan đến nguồn bệnh được bảo toàn (các PAMP). Chúng đóng vai trò quan trọng trong việc làm cho cơ thể nhạy với các mầm bệnh xâm lấn và sau đó sẽ kích khởi các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Có 10 thành viên đã biết của họ TLR ở người, chúng đều là các protein xuyên màng loại I có đặc điểm là có miền ngoại bào giàu loxin và đuôi bào chất chứa miền thụ thể Toll bảo toàn/ interleukin (IL)-1 (TIR). Trong họ này, TLR3, TLR7, TLR8, và TLR9 nằm trong các thể nhân. TLR7 có thể được hoạt hóa bằng cách gắn kết với phối tử phân tử nhỏ đặc hiệu (tức là, chất chủ vận TLR7) hoặc phối tử tự nhiên của nó (tức là, ARN mạch đơn, ssARN). Sau khi ssARN liên kết với TLR7, thụ thể này khi ở dạng dime hóa của nó được tin là đã bị thay đổi về mặt cấu trúc, dẫn đến việc thu nhận sau đó đối với các protein thích ứng ở miền bào chất của nó, bao gồm cả gen đáp ứng tế bào tủy sống biệt hóa sơ cấp 88 (MyD88). Sau khi khởi động dòng thác truyền tín hiệu thụ thể thông qua con đường MyD88, các yếu tố phiên mã tế bào chất như yếu tố điều hòa interferon 7 (IRF-7) và yếu tố nhân kappa B (NF-κB) được hoạt

hóa. Các yếu tố phiên mã này sau đó di chuyển đến nhân và khởi động quá trình phiên mã của các gen khác nhau, ví dụ, IFN- α và các gen xytokin kháng virus khác. TLR7 được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào dạng tương bào, và cả trên các tế bào B. Tính đáp ứng biến đổi của các tế bào miễn dịch có thể góp phần vào các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh giảm khi nhiễm virus mạn tính. Do đó, việc hoạt hóa TLR7 bằng chất chủ vận có thể là phương pháp mới để điều trị nhiễm virus mạn tính. (D. J Connolly and L. AJ O'Neill, *Current Opinion in Pharmacology* 2012, 12:510-518, P. A. Roethle *et al*, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7324-7333).

Các liệu pháp điều trị hiện nay đối với tình trạng nhiễm HBV mạn tính đều dựa trên hai loại thuốc khác nhau: các chất tương tự nucleos(t)it kháng virus truyền thống và gần đây hơn là IFN- α được peg hóa (PEG-IFN- α). Các chất tương tự nucleos(t)it dùng qua đường miệng tác động bằng cách ức chế quá trình sao chép HBV. Liệu pháp này cần được thực hiện trong thời gian dài, do đó có thể xuất hiện sự kháng thuốc. Dưới dạng liệu pháp thay thế, IFN- α được peg hóa (PEG-IFN- α) đã được sử dụng để điều trị cho một số bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính trong khoảng thời gian trị liệu nhất định. Mặc dù, ở ít nhất là một tỷ lệ phần trăm nhỏ những bệnh nhân HBV đã có sự chuyển hóa huyết thanh trong HBeAg nhưng các tác dụng phụ làm cho nó có khả năng dung nạp kém. Đặc biệt là, việc chữa bệnh theo chức năng được xác định bằng sự chuyển hóa huyết thanh HBsAg là rất hiếm đối với cả hai phương pháp điều trị hiện có. Do đó, cần một phương pháp điều trị thể hệ mới để điều trị cho những bệnh nhân mắc HBV để “chữa bệnh theo chức năng”. Việc điều trị bằng chất chủ vận TLR7 dùng qua đường miệng là một giải pháp có triển vọng để thu được hiệu lực lớn hơn và khả năng dung nạp tốt hơn. IFN- α được peg hóa (PEG-IFN- α) hiện đang được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh HBV mạn tính và là phương pháp điều trị thay thế có khả năng điều trị lâu dài sử dụng các chất tương tự nucleos(t)it kháng virus. Ở nhóm những bệnh nhân mắc HBV mạn tính, việc trị liệu bằng PEG-IFN- α có thể tạo ra khả năng kiểm soát miễn dịch kéo dài đối với virus sau một khoảng thời gian điều trị nhất định. Tuy nhiên, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân HBV có sự chuyển hóa huyết thanh khi điều trị bằng interferon là thấp (đến 27% đối với những bệnh nhân dương tính với HBeAg) và việc điều trị nhìn chung được dung nạp kém. Ngoài ra, việc chữa trị theo chức năng (được xác định bằng việc biến mất và chuyển hóa huyết thanh HBsAg) cũng không ổn định khi điều trị bằng PEG-IFN- α và nucleos(t)it. Dựa trên những hạn chế nêu trên, cần

thiết phải có những phương pháp điều trị cải tiến để điều trị và thực hiện được việc chữa trị theo chức năng đối với HBV mạn tính. Việc điều trị bằng chất chủ vận TLR7 phân tử nhỏ dùng qua đường miệng là một phương pháp điều trị có triển vọng và có khả năng tạo ra hiệu lực cao hơn và khả năng dung nạp tốt hơn (T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849).

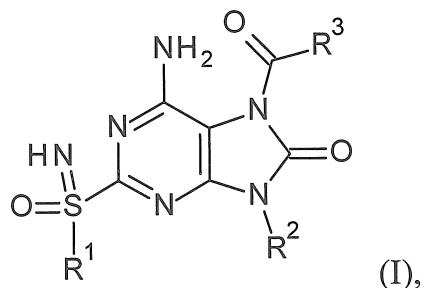
Trong thực tế, một vài chất chủ vận TLR7 đã xác định được xem xét dùng cho mục đích điều trị bệnh. Cho đến tận bây giờ, Imiquimod (ALDARA™) là thuốc chứa chất chủ vận TLR7 được phê chuẩn bởi FDA Hoa Kỳ để sử dụng khu trú để điều trị những tổn thương da do virus u nhú ở người gây ra. Chất chủ vận kép TLR7/8, resiquimod (R-848) và chất chủ vận TLR7, 852A lần lượt đã được sử dụng để điều trị ecpet sinh dục ở người và u hắc sắc tố di căn khó chữa bằng hóa trị liệu. ANA773 là chất chủ vận TLR7 tiền được chất dùng qua đường miệng, được phát triển để điều trị những bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan C mạn tính (HCV) và nhiễm viêm gan B mạn tính. GS-9620 là chất chủ vận TLR7 dùng qua đường miệng. Nghiên cứu giai đoạn Ib đã chứng tỏ rằng việc điều trị bằng GS-9620 là an toàn, được dung nạp tốt và gây kích thích ISG15 mRNA phụ thuộc liều ở những bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính (E. J. Gane *et al*, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946). Do đó, về mặt lâm sàng vẫn có nhu cầu cao nhưng chưa được đáp ứng về việc phát triển các chất chủ vận TLR7 có hiệu lực và an toàn làm phương pháp điều trị HBV mới để đem lại nhiều giải pháp điều trị bệnh hơn hoặc thay thế cho phương pháp điều trị chỉ cho hiệu quả một phần hiện nay.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất một loạt hợp chất 6-amino-2-sulfonimidoyl-được thế ở vị trí 9-được thế ở vị trí 7-purin-8-on, mà có hoạt tính chủ vận thụ thể giống Toll và các tiền dược chất của chúng. Sáng chế còn đề xuất hoạt tính sinh học của các hợp chất này để làm tăng mức SEAP bằng cách hoạt hóa các thụ thể giống Toll, như thụ thể TLR7, sự chuyển hóa trao đổi chất của các tiền dược chất thành các hợp chất gốc có mặt của các tế bào gan ở người, và việc sử dụng các hợp chất này để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh và được phẩm của chúng chứa các hợp chất này và các tiền dược chất của chúng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn như HBV hoặc HCV. Sáng chế còn đề

xuất các hợp chất có hoạt tính tốt hơn. Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) cũng có độ hòa tan tốt và profin dược động học (PK) an toàn.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



trong đó:

R¹ là C₁₋₆alkyl;

R² là benzyl, benzyl đã nêu được thế hoặc không được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và C₁₋₆alkyl;

R³ là -NR⁴R⁵, trong đó

R⁴ là C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl;

R⁵ là (C₁₋₆alkyl)₂NCOOC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, C₁₋

6alkoxycarbonyl(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋

6alkoxycarbonyl(phenyl)C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxycarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋

6alkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl(C₁₋

6alkyl)aminoC₁₋₆alkyl hoặc pyrrolidinylcarbamoxyloxyC₁₋₆alkyl;

hoặc

R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành

heterocycl;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ánh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó;

với điều kiện là không bao gồm các hợp chất sau:

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7-(pyrrolidin-1-carbonyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(piperidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(morpholin-4-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(3,3-dimethylpyrrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

ethyl 1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]pyrrolidin-2-carboxylat;
 6-amino-7-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl)-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;
 6-amino-9-benzyl-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;
 6-amino-9-benzyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;
 6-amino-9-benzyl-7-(3-flo-3-metyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

và các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế, thuốc dựa trên hợp chất theo sáng chế và quy trình điều chế chúng cũng như việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) của nó dùng làm chất chủ vận TLR7. Do vậy, các hợp chất có công thức (I) hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV và/hoặc HCV bằng cơ chế chủ vận thụ thể giống Toll.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 Nhiễu xạ tia X dạng tinh thể đơn của ví dụ 41-B.

Fig. 2 Nhiễu xạ tia X dạng tinh thể đơn của ví dụ 42-A.

Fig. 3 Nhiễu xạ tia X dạng tinh thể đơn của ví dụ 43-B.

Fig. 4 thể hiện HBV ADN, HBsAg, và mức kháng thể kháng HBs của chuột bị nhiễm AAV-HBV đã được điều trị bằng tá dược lỏng, Ví dụ 43-A ở mức 10 mg/kg QOD và QW trong 42 ngày. Các kết quả được thể hiện bằng giá trị trung bình $\pm$ SEM. LLOQ: giới hạn dưới của việc định lượng.

Fig. 5 thể hiện HBV ADN, HBsAg, và mức kháng thể kháng HBs của các con chuột bị nhiễm AAV-HBV đã được điều trị bằng tá dược lỏng, Ví dụ 41-A ở mức 1, 3, 10 mg/kg QOD, và 10 mg/kg QW trong 42 ngày. Các kết quả được thể hiện bằng giá trị trung bình $\pm$ SEM. LLOQ: giới hạn dưới của việc định lượng.

Fig. 6 thể hiện HBV ADN, HBsAg, và mức kháng thể kháng HBs của các con chuột bị nhiễm AAV-HBV đã được điều trị bằng tá dược lỏng, Ví dụ 42-A ở mức 1, 3,

và 10 mg/kg QOD trong 42 ngày. Các kết quả được thể hiện bằng giá trị trung bình $\pm$ SEM. LLOQ: giới hạn dưới của việc định lượng.

Fig. 7 thể hiện HBV ADN, HBsAg, và mức kháng thể kháng HBs của các con chuột bị nhiễm AAV-HBV đã được điều trị bằng tá dược lỏng, Ví dụ 41-B ở mức 1, 3, và 10 mg/kg QOD trong 42 ngày. Các kết quả được thể hiện bằng giá trị trung bình $\pm$ SEM. LLOQ: giới hạn dưới của việc định lượng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sáng chế này. Ngoài ra, những định nghĩa dưới đây được đưa ra để minh họa và xác định ý nghĩa và phạm vi của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế.

Định nghĩa

Thuật ngữ “C₁₋₆alkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no chứa từ 1 đến 6, cụ thể là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ các nhóm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl và các nhóm tương tự. “C₁₋₆alkyl” cụ thể là metyl, etyl và *n*-propyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆alkoxy” dùng để chỉ nhóm có công thức C₁₋₆alkyl-O-. Các ví dụ về nhóm C₁₋₆alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy và *tert*-butoxy. Các nhóm “C₁₋₆alkoxy” cụ thể là metoxy, etoxy và isopropoxy. Nhóm C₁₋₆alkoxy cụ thể hơn là etoxy.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả và dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “heterocyclyl” dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng hóa trị một, no hoặc không no một phần có từ 3 đến 10 nguyên tử trong vòng, bao gồm từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Theo các phương án cụ thể, heterocyclyl là hệ vòng một vòng no, hóa trị một có từ 4 đến 7 nguyên tử trong vòng, bao gồm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Các ví dụ về heterocyclyl một vòng, no là aziridinyl, oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, dimethylpyrrolidinyl, etoxycarbonylpyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydro-thienyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, azepanyl, diazepanyl, homopiperazinyl, hoặc oxazepanyl. Heteroxyclyl một vòng, nó có thể còn được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₆alkyl và C₁₋₆alkoxycarbonyl. Các ví dụ về heteroxyclyl được thể một vòng, nó là 4-methylpiperazinyl, dimethylpyrrolidinyl, etoxycarbonylpyrrolidinyl, diflopyrrolidinyl, flo(metyl)pyrrolidinyl. Các ví dụ về heteroxyclyl nó hai vòng là azabixyclo[3.2.1]octyl, quinuclidinyl, oxaazabixyclo[3.2.1]octyl, azabixyclo[3.3.1]nonyl, oxaazabixyclo[3.3.1]nonyl, thiaazabixyclo[3.3.1]nonyl, azaspiro[3.3]heptanyl và oxaazaspiro[3.3]heptanyl. Các ví dụ về heteroxyclyl không nó một phần là dihydrofuryl, imidazolinyl, dihydrooxazolyl, tetrahydropyridinyl và dihydropyranyl.

Thuật ngữ “carbonyl” một mình hoặc kết hợp với nhóm khác đề cập đến nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ “C₁₋₆alkylcarbonyl” đề cập đến nhóm C₁₋₆alkyl-C(O)-, trong đó “C₁₋₆alkyl” là như được xác định ở trên. Các nhóm “C₁₋₆alkylcarbonyl” cụ thể là axetyl.

Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà là các hình ảnh gương không chồng lên nhau.

Thuật ngữ “chất đồng phân không đối quang” dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của nó không phải là các hình ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các đặc tính lý học khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính phổ, và khả năng phản ứng.

Thuật ngữ “các muối được dụng” dùng để chỉ các muối không có hoạt tính sinh học và hoạt tính mong muốn khác. Các muối được dụng bao gồm cả các muối cộng axit và bazơ.

Thuật ngữ “muối cộng axit được dụng” dùng để chỉ các muối được dụng được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit cacbonic, axit phosphoric, và các axit hữu cơ được chọn từ các nhóm của các axit hữu cơ béo, vòng béo, thơm, thơm béo, dị vòng, axit carboxylic, và axit sulfonic như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit gluconic, axit

lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit maloneic, axit suxinic, axit fumaric, axit tarttric, axit xitric, axit aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit anthranilic, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salixylic.

Thuật ngữ “muối cộng bazơ được dụng” dùng để chỉ các muối được dụng được tạo ra với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Các ví dụ về các bazơ vô cơ có thể chấp nhận được bao gồm các muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và các muối nhôm. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ không độc được dụng bao gồm các muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dietylaminioetanol, trimetamin, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperizin, piperidin, N-etylpiiperidin, và polyamin.

Các hợp chất có công thức chung (I) và các tiền dược chất của chúng chứa một hoặc vài tâm không đối xứng hoặc có thể có mặt dưới dạng các raxemat, các hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, hoặc các chất đồng phân đơn lẻ là hợp chất quang hoạt. Các raxemat có thể được tách ra theo các phương pháp đã biết thành các chất đồng phân đối ảnh. Cụ thể là, các muối của chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra bằng cách kết tinh được tạo thành từ hỗn hợp raxemic bằng phản ứng với axit quang hoạt như ví dụ D- hoặc L-axit tarttric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc axit camphorsulfonic.

Thuật ngữ “tiền dược chất” dùng để chỉ dạng hoặc dẫn xuất của hợp chất được chuyển hóa in vivo, ví dụ bằng dịch lỏng sinh học hoặc các enzym bởi đối tượng sau khi dùng, thành dạng hoạt tính dược lý của hợp chất để tạo ra tác dụng dược lý mong muốn. Các tiền dược chất được mô tả ví dụ trong tài liệu: “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, bởi Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, các trang 497-558.

“Chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý” được dự định có nghĩa là sản phẩm có hoạt tính dược lý được tạo ra thông qua sự trao đổi chất trong cơ thể của một hợp chất cụ thể hoặc muối của nó. Sau khi đi vào cơ thể, hầu hết các thuốc là các chất dùng cho

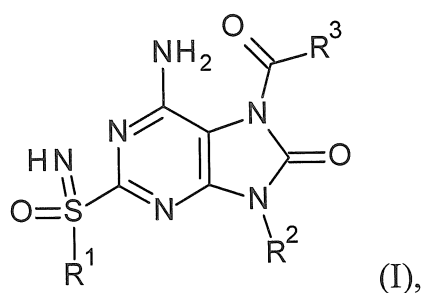
các phản ứng hóa học mà có thể làm thay đổi các đặc tính lý học và các tác dụng sinh học của chúng. Sự chuyển hóa trao đổi chất này, thường ảnh hưởng đến tính phân cực của các hợp chất theo sáng chế, làm biến đổi theo cách mà trong đó các thuốc được phân phối vào và được tiết từ cơ thể. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, sự chuyển hóa của thuốc là cần thiết để cho hiệu quả điều trị bệnh.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” dùng để chỉ lượng hợp chất hoặc phân tử của sáng chế mà, khi được áp dụng cho đối tượng, (i) điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm suy giảm, thuyên giảm hoặc giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả trong bản mô tả. Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, đường và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ hoặc bác sĩ thú y, và các yếu tố khác.

Thuật ngữ “dược phẩm” dùng để chỉ hỗn hợp hoặc dung dịch chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của thành phần dược tính cùng với các tá dược được dùng được sử dụng cho động vật có vú, ví dụ người cần chúng.

Chất chủ vận TLR7 và tiền dược chất

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



trong đó:

R¹ là C₁₋₆alkyl;

R² là benzyl, benzyl đã nêu được thế hoặc không được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và C₁₋₆alkyl;

R³ là -NR⁴R⁵, trong đó:

R⁴ là C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl;

R^5 là $(C_{1-6}alkyl)_2NCOOC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl(phenyl)C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonylC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyloxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylcarbonyl(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl$ hoặc $pyrrolidinylcarbamoxyloxyC_{1-6}alkyl$;
hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heterocycl;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó;

với điều kiện là không bao gồm các hợp chất sau:

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7-(pyrrolidin-1-carbonyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(piperidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(morpholin-4-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(3,3-dimethylpyrrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

etyl 1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]pyrrolidin-2-carboxylat;

6-amino-7-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl)-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(3-flo-3-metyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

và các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của chúng.

Một phương án khác của sáng chế là (ii) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là $C_{1-6}alkyl$;

R^2 là benzyl, benzyl đã nêu được thế hoặc không được thế bằng halogen hoặc $C_{1-6}alkyl$;

R^3 là azetidinyl;

piperazinyl được thế bằng $C_{1-6}alkyl$;

piperidinyl được thế bằng piperidinyl;

pyrolidinyl; hoặc

-NR⁴R⁵, trong đó:

R⁴ là C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl;

R⁵ là (C₁₋₆alkyl)₂NCOOC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl(phenyl)C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxycarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl hoặc pyrolidinylcarbamoxyloxyC₁₋₆alkyl;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (iii) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R¹ là ethyl hoặc propyl;

R² là benzyl, bromobenzyl, clobenzyl, flobenzyl hoặc metylbenzyl;

R³ là azetidinyl;

4-metylpiperazinyl;

piperidinylpiperidinyl;

pyrolidinyl; hoặc

-NR⁴R⁵, trong đó:

R⁴ là metyl, ethyl, propyl hoặc metoxyetyl;

R⁵ là axetyl(metyl)aminoetyl, butyl, butyl(metyl)carbamoxyloxyetyl, diethylcarbamoxyloxyetyl, etoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, etoxycarbonyletyl, etoxycarbonylisobutyl, etoxycarbonylisopentyl, etoxycarbonylmetyl, etoxycarbonyloxyetyl, etoxycarbonyl(phenyl)etyl, etyl, isobutyl, isopropoxycarbonylisopentyl, isopropoxycarbonyl(phenyl)etyl, isopropyl, metoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, propyl, propyl(metyl)carbamoxyloxyetyl, pyrolidinylcarbamoxyloxyetyl, tert-butoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, tert-butoxycarbonyletyl, tert-butoxycarbonylisopentyl hoặc tert-butoxycarbonyl(phenyl)etyl;

hoặc muối được dùng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (iii-1) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R¹ là etyl hoặc propyl;

R² là benzyl, clobenzyl, flobenzyl hoặc metylbenzyl;

R³ là azetidinyl;

4-metylpiperazinyl;

piperidinylpiperidinyl;

pyrolidinyl; hoặc

-NR⁴R⁵, trong đó:

R⁴ là metyl, etyl, propyl hoặc metoxyetyl;

R⁵ là axetyl(metyl)aminoetyl, butyl, butyl(metyl)carbamoxyloxyetyl, dietylcarbamoxyloxyetyl, etoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, etoxycarbonyletyl, etoxycarbonylisobutyl, etoxycarbonylisopentyl, etoxycarbonylmetyl, etoxycarbonyloxyetyl, etoxycarbonyl(phenyl)etyl, etyl, isobutyl, isopropoxycarbonylisopentyl, isopropoxycarbonyl(phenyl)etyl, isopropyl, metoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, propyl, propyl(metyl)carbamoxyloxyetyl, pyrolidinylcarbamoxyloxyetyl, tert-butoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, tert-butoxycarbonyletyl, tert-butoxycarbonylisopentyl hoặc tert-butoxycarbonyl(phenyl)etyl;

hoặc muối được dùng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (iv) hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là azetidinyl, 4-metylpiperazinyl, piperidinylpiperidinyl, pyrolidinyl, axetyl(metyl)aminoetyl(metyl)amino, bis(metoxetyl)amino, butyl(etyl)amino, butyl(metyl)amino, butyl(metyl)carbamoxyloxyetyl(metyl)amino, dietylcarbamoxyloxyetyl(metyl)amino, etoxycarbonyl(metyl)aminoetyl(metyl)amino, etoxycarbonyletyl(metyl)amino, etoxycarbonylisobutyl(metyl)amino, etoxycarbonylisopentyl(metyl)amino, etoxycarbonylmetyl(metyl)amino, etoxycarbonyloxyetyl(metyl)amino, etoxycarbonyl(phenyl)etyl(metyl)amino,

ethyl(metyl)amino, isobutyl(metyl)amino, isopropoxycarbonylisopentyl(metyl)amino, isopropoxycarbonyl(phenyl)ethyl(metyl)amino, isopropyl(metyl)amino, metoxycarbonyl(metyl)aminoethyl(metyl)amino, metoxyethyl(etyl)amino, metoxyethyl(metyl)amino, metoxyethyl(propyl)amino, metoxypropyl(metyl)amino, propyl(etyl)amino, propyl(metyl)amino, propyl(metyl)carbamoxyloxyethyl(metyl)amino, pyrrolidinylcarbamoxyloxyethyl(metyl)amino, tert-butoxycarbonyl(metyl)aminoethyl(metyl)amino, tert-butoxycarbonyl(etyl)amino, tert-butoxycarbonylisopentyl(metyl)amino hoặc tert-butoxycarbonyl(phenyl)ethyl(metyl)amino; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (v) hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là etyl.

Một phương án khác của sáng chế là (vi) hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là benzyl được thế bằng halogen hoặc C_{1-6} alkyl.

Một phương án khác của sáng chế là (vii) hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là bromobenzyl, clobenzyl, flobenzyl hoặc metylbenzyl.

Một phương án khác của sáng chế là (vii-1) hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là clobenzyl, flobenzyl hoặc metylbenzyl.

Một phương án khác của sáng chế là (viii) hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là bromobenzyl, clobenzyl hoặc flobenzyl.

Một phương án khác của sáng chế là (viii-1) hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là clobenzyl hoặc flobenzyl.

Một phương án khác của sáng chế là (ix) hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $-NR^4R^5$, trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, R^5 là C_{1-6} alkyl.

Một phương án khác của sáng chế là (x) hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là propyl(metyl)amino hoặc etyl(metyl)amino.

Một phương án khác của sáng chế là (xi) hợp chất có công thức (I), trong đó: R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^2 là benzyl, benzyl đã nêu được thế bằng halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là $-NR^4R^5$, trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, R^5 là C_{1-6} alkyl;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xii) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R¹ là etyl;

R² là methylbenzyl, bromobenzyl, clobenzyl hoặc flobenzyl;

R³ là propyl(metyl)amino hoặc etyl(metyl)amino;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xii-1) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R¹ là etyl;

R² là methylbenzyl, clobenzyl hoặc flobenzyl;

R³ là propyl(metyl)amino hoặc etyl(metyl)amino;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác nữa của sáng chế là (xiii) các hợp chất cụ thể có công thức (I) là các hợp chất sau:

6-amino-9-benzyl-N-metyl-8-oxo-N-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-N-(2-metoxetyl)-N-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-N-etyl-8-oxo-N-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-7-[4-(1-piperidyl)piperidin-1-carbonyl]-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-N-etyl-N-(2-metoxetyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-N-butyl-N-etyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-N-(2-metoxetyl)-8-oxo-N-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-N,N-bis(2-metoxetyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-7-(azetidin-1-carbonyl)-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-*N*-isopropyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-7-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-*N*-(3-metoxypopyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-benzyl-*N*-isobutyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

Etyl 2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]axetat;

Etyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat;

tert-Butyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat;

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat;

tert-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat;

Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat;

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-metyl-butanoat;

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat;

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat;

Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat;

tert-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat;

N-[2-[Axetyl(metyl)amino]etyl]-6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

Metyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat;

tert-Butyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat;

Etyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N*-metyl-*N*-propyl-carbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N,N*-diethylcarbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl etyl cacbonat;

6-amino-*N*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S(S)*-propylsulfonimidoyl]purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S(S)*-propylsulfonimidoyl]purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-2[*S(S)*-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

- 6-amino-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)-7-(pyrolidin-1-carbonyl)purin-8-on;
- 6-amino-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)-7-(pyrolidin-1-carbonyl)purin-8-on;
- 6-amino-*N*-(2-metoxetyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-(2-metoxetyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-etyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-butyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-etylsulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*S*)etylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*R*)etylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(etylsulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(etylsulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(etylsulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*R*)-etylsulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*S*)etylsulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-(etylsulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(etylsulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit; và

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(etylsulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác nữa của sáng chế là ở chỗ (xiv) nhiều hợp chất cụ thể có công thức (I) là các hợp chất sau:

6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-2[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-2-(etyl-sulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*S*)etyl-sulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*R*)etyl-sulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-(etyl-sulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(etyl-sulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(etyl-sulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(ethylsulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*R*)-ethylsulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*S*)-ethylsulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

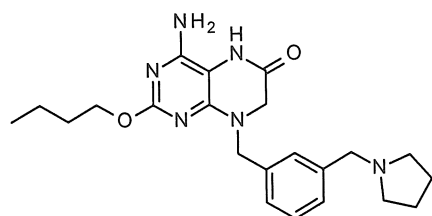
6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-(ethylsulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(ethylsulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit; và

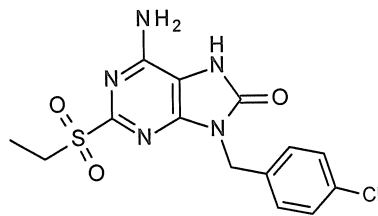
6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(ethylsulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

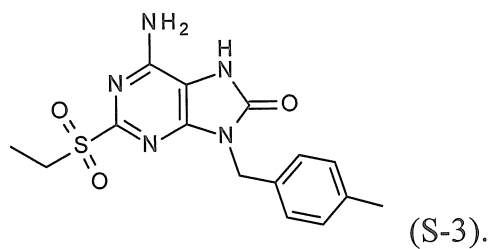
Theo một số phương án, các hợp chất của sáng chế được thử nghiệm và được so sánh với các hợp chất tham chiếu dưới đây. Vì hầu hết các công ty sinh dược phẩm thành công tập trung vào việc phát hiện và phát triển các chất chủ vận TLR7 để điều trị các bệnh về gan, Gilead có đường vận chuyển chất chủ vận TLR7 tiến bộ nhất với các hợp chất dẫn như GS-9620 mà được đưa vào nghiên cứu giai đoạn II. Hợp chất Gilead GS-9620 được bộc lộ trong US20100143301 như ví dụ 49, hợp chất S-2 và hợp chất S-3 được bộc lộ trong JP1999193282 tất cả được chọn làm các hợp chất tham khảo trong đơn này:



(GS-9620),



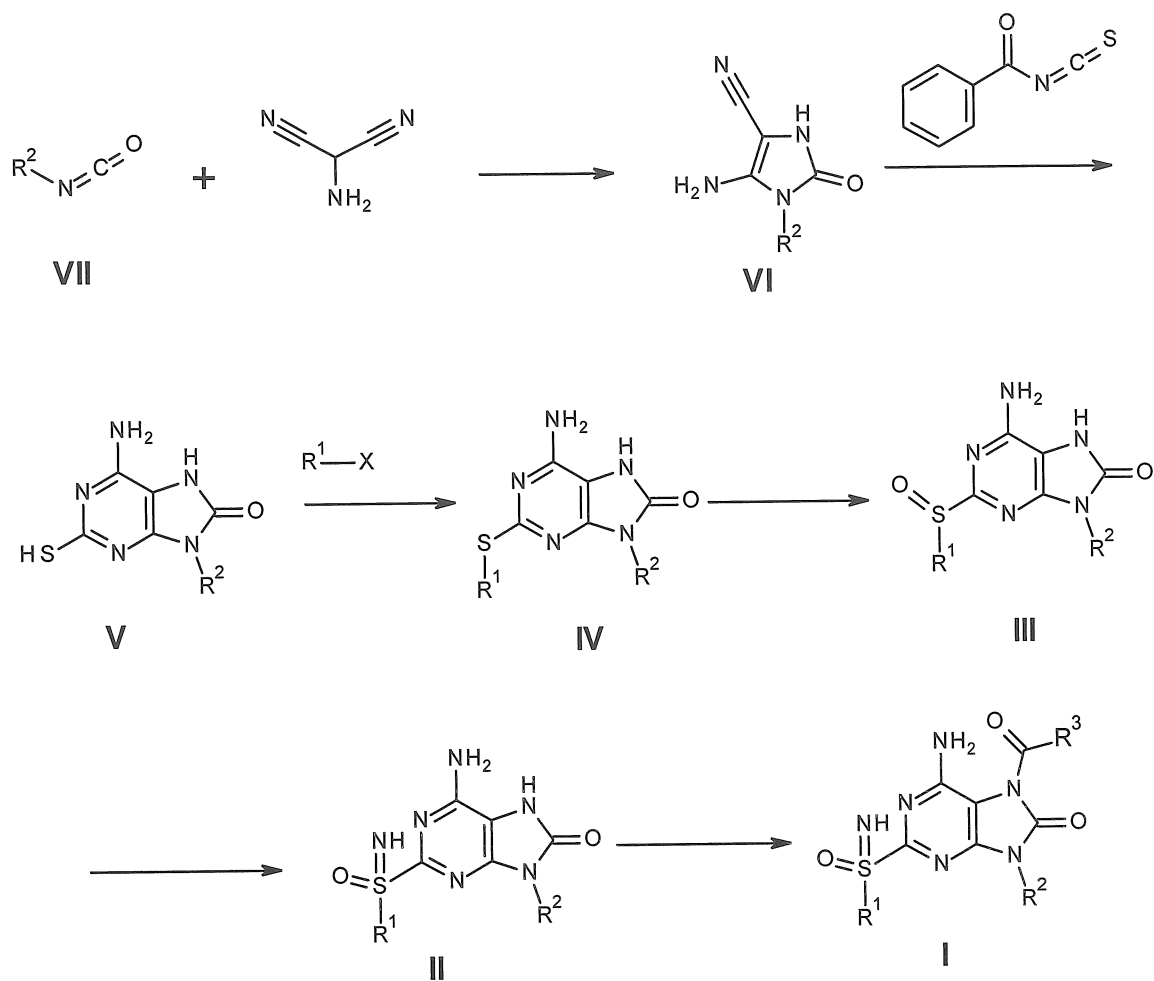
(S-2),



Quy trình tổng hợp

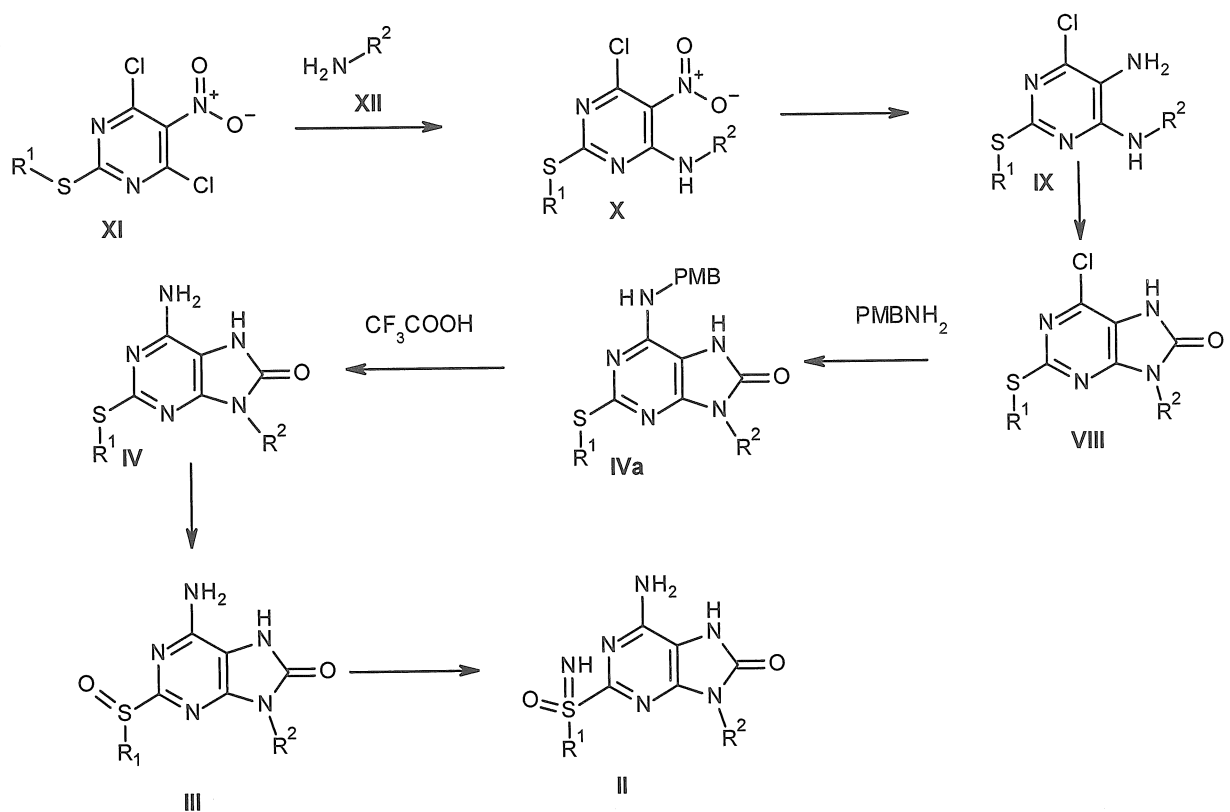
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thông thường bất kỳ. Các quy trình thích hợp để tổng hợp các hợp chất này cũng như các nguyên liệu bắt đầu của chúng được đưa ra trong các sơ đồ dưới đây và trong các ví dụ thực hiện. Tất cả các phần tử thể, cụ thể, R^1 đến R^{14} là như được mô tả ở trên trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, và trừ khi có quy định trái ngược hẳn, tất cả các phản ứng, các điều kiện phản ứng, các chữ viết tắt và các ký hiệu có các nghĩa đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ biết rõ.

Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức VI được điều chế bằng cách đóng vòng isoxyanat VII bằng aminomalononitril *p*-toluensulfonat. Sau đó hợp chất hai vòng có công thức V được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức VI phản ứng với benzoyl isothioxyanat với sự có mặt của bazơ vô cơ, như NaOH hoặc KOH. Alkyl hóa hợp chất hai vòng có công thức V bằng alkylhalogenua với sự có mặt của bazơ, như K_2CO_3 , NaH hoặc Cs_2CO_3 , tạo ra hợp chất có công thức IV. Hợp chất có công thức III được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức IV bằng chất oxy hóa, như axit *meta*-cloperoxybenzoic, sản phẩm cộng ure-hydro peroxit và HIO_4 . Hợp chất có công thức II thu được bằng cách imin hóa hợp chất có công thức III bằng chất phản ứng imin hóa, như natri azit trong axit, axit đã nêu, ví dụ, là chất phản ứng Eaton hoặc PPA. Hợp chất có công thức I thu được bằng cách cho hợp chất có công thức II phản ứng với carbamoyl clorua với sự có mặt của bazơ hỗn hợp như pyridin và trietylamin, pyridin và DIPEA, DMAP và trietylamin, hoặc DMAP và DIPEA.

Sơ đồ 2

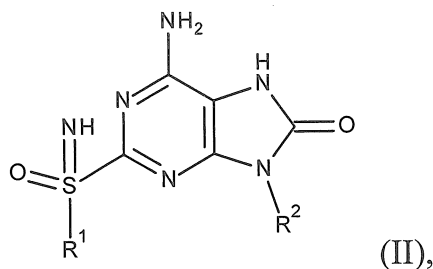


Hợp chất có công thức II cũng có thể được điều chế như Sơ đồ 2.

Hợp chất có công thức X được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức XI phản ứng với R²NH₂. Khử hợp chất có công thức X bằng chất phản ứng khử, như bột kẽm hoặc sắt trong AcOH, tạo ra hợp chất có công thức IX. Đóng vòng hợp chất có công thức IX bằng các chất phản ứng đóng vòng, như phosgen, carbonyl diimidazol, diethyl cacbonat và triphosgen, tạo ra hợp chất có công thức VIII. Hợp chất có công thức IVa được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức VIII bằng PMBNH₂. Hợp chất có công thức III được điều chế bằng cách loại bảo vệ hợp chất có công thức IVa bằng axit, như CF₃COOH, tiếp theo là oxy hóa bằng chất oxy hóa, như axit *meta*-cloperoxybenzoic, sản phẩm cộng ure-hydro peroxit và HIO₄. Hợp chất có công thức II thu được bằng cách imin hóa hợp chất có công thức III bằng chất phản ứng imin hóa, như natri azit trong axit, axit đã nêu ví dụ là chất phản ứng Eaton hoặc PPA.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình để điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm phản ứng của:

hợp chất có công thức (II),



với carbamoyl clorua với sự có mặt của bazơ hỗn hợp;
trong đó R^1 và R^2 được xác định ở trên.

Trong bước ở trên, bazơ hỗn hợp có thể là, ví dụ, pyridin và triethylamin, pyridin và DIPEA, DMAP và triethylamin, hoặc DMAP và DIPEA.

Hợp chất có công thức (I) khi được sản xuất theo quy trình ở trên cũng là đối tượng của sáng chế.

Dược phẩm và cách dùng

Phương án khác nữa đề xuất dược phẩm hoặc thuốc chứa các hợp chất theo sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược không có tác dụng điều trị bệnh, cũng như các phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm và thuốc. Trong một ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo chế phẩm bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường, ở độ pH thích hợp, và ở mức độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang có thể chấp nhận về mặt sinh lý, tức là, các chất mang mà không độc đối với thể nhận ở những liều lượng và các nồng độ được sử dụng thành dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm này phụ thuộc chủ yếu vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) được phối trộn trong đệm axetat, ở độ pH=5. Theo phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) là vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng chế phẩm dạng rắn hoặc vô định hình, dưới dạng chế phẩm khô lạnh hoặc dưới dạng dung dịch chứa nước.

Dược phẩm được tạo công thức, được định liều và được sử dụng theo kiểu phù hợp thực tiễn y học tốt. Các yếu tố để xem xét trong trường hợp này bao gồm rối loạn cụ thể được điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân của rối loạn, vị trí vận chuyển chất, phương pháp sử dụng, lịch trình dùng, và các yếu tố khác đã được bác sĩ biết. “Lượng hữu hiệu” của hợp chất được sử dụng sẽ bị ảnh hưởng bởi những xem xét như vậy, và là lượng tối thiểu cần để

hoạt hóa thụ thể TLR7 và tạo ra INF- α và các xytokin khác, mà có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn, để điều trị hoặc phòng ngừa cho những bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan B và/hoặc C.

Trong một ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm của hợp chất theo sáng chế được dùng ngoài đường tiêu hóa cho mỗi liều sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 50 mg/kg, theo cách khác nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 30 mg/kg trọng lượng của bệnh nhân trong một ngày, với khoảng ban đầu thông thường của hợp chất được sử dụng là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 15 mg/kg/ngày. Theo phương án khác nữa, các dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng, như các viên nén và các viên nang, tốt hơn là chứa từ khoảng 20 đến khoảng 1000 mg hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách thích hợp bất kỳ, kể cả dùng qua đường miệng, dùng khu trú (bao gồm trong má và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong võ và màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để điều trị cục bộ, dùng trong thương tổn. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dùng thông thường bất kỳ, ví dụ các viên nén, các thuốc bột, viên nang, dung dịch, chất phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, viên đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong các chế phẩm dược, ví dụ các chất pha loãng, các chất mang, các chất biến đổi độ pH, chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất hoạt tính khác.

Chế phẩm thông thường được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được mô tả chi tiết trong, ví dụ Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất làm ẩm, chất bôi trơn,

chất nhũ tương, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, chất cản quang, chất gây trượt, chất trợ xử lý, chất màu, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác để tạo ra hình thức thuốc bất mất (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất này) hoặc trợ giúp việc bào chế sản phẩm thuốc (tức là, thuốc).

Ví dụ về dạng liều dùng qua đường miệng thích hợp là viên nén chứa khoảng 20 đến 1000 mg hợp chất theo sáng chế được pha trộn với khoảng 30 đến 90 mg lactoza khan, khoảng từ 5 đến 40 mg natri croscarmeloza, khoảng từ 5 đến 30 mg polyvinylpyrrolidon (PVP) K30, và khoảng từ 1 đến 10 mg magie stearat. Các thành phần dạng bột đầu tiên được trộn với nhau và sau đó trộn với dung dịch của PVP. Chế phẩm tạo ra có thể được làm khô, được tạo hạt, được trộn với magie stearat và được ép thành dạng viên nén bằng cách sử dụng thiết bị thông thường. Một ví dụ về chế phẩm dạng sol khí có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất của sáng chế, ví dụ 20 đến 1000 mg, trong dung dịch đệm thích hợp, ví dụ đệm phosphat, bổ sung chất bổ, ví dụ muối như natri clorua, nếu muốn. Dung dịch này có thể được lọc, ví dụ sử dụng thiết bị lọc kích cỡ 0,2 micron, để loại bỏ các tạp chất và các chất bẩn.

Do đó, một phương án, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, cùng với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó để dùng trong việc điều trị nhiễm virus viêm gan B.

Các chỉ định và phương pháp điều trị

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus viêm gan B và/hoặc nhiễm virus viêm gan C ở bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp để đưa một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc các hợp chất khác của sáng chế vào dòng máu của bệnh nhân để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm virus viêm gan B và/hoặc C.

Các phương pháp theo sáng chế là đặc biệt thích hợp cho những bệnh nhân là người. Cụ thể, các phương pháp và các liều lượng của sáng chế có thể hữu ích cho, nhưng không giới hạn ở, những bệnh nhân bị nhiễm HBV và/hoặc HCV. Các phương pháp và các liều lượng của sáng chế cũng hữu ích cho những bệnh nhân qua trị liệu kháng virus khác. Các phương pháp ngăn ngừa của sáng chế là đặc biệt hữu ích cho những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm virus. Những bệnh nhân này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, những người làm việc chăm sóc sức khỏe, ví dụ bác sĩ, y tá, những người chăm sóc bệnh nhân hấp hối; sĩ quan quân đội; giáo viên; giáo viên nuôi dạy trẻ; những bệnh nhân đi du lịch, hoặc sống ở những nơi lạ, cụ thể những nơi thuộc thế giới thứ ba bao gồm những người làm công tác xã hội, nhà truyền giáo, và các nhà ngoại giao. Cuối cùng, các phương pháp và các chế phẩm bao gồm việc điều trị những bệnh nhân khó chữa hoặc những bệnh nhân kháng điều trị như kháng với các chất ức chế transcriptaza ngược, các chất ức chế proteaza, v.v.

Phương án khác nữa bao gồm phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus viêm gan B và/hoặc nhiễm virus viêm gan C ở động vật có vú cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú nêu trên dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các tiền dược chất hoặc các muối được dùng của nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách xem các ví dụ sau. Tuy nhiên, chúng không được cấu trúc làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các chữ viết tắt:

Aq.	trong nước
BSA	<i>N</i> , <i>O</i> -bis(trimetylsilyl)axetamit
CDI:	<i>N,N'</i> -carbonyl diimidazol
DIEPA:	<i>N</i> , <i>N</i> -diethylpropylamin

DBU:	1,8-Diazabixycloundec-7-en
DPPA:	diphenylphosphoryl azit
EC ₅₀ :	nồng độ mol của chất chủ vận, nồng độ này tạo ra 50% đáp ứng lớn nhất có thể đối với chất chủ vận đó.
EDC:	<i>N</i> 1-((etylmino)metylen)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-dimetylpropan-1,3-diamin
EtOAc hoặc EA:	etyl axetat
HATU:	(1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin 3-oxit hexaflophosphat)
hr(s):	giờ
HPLC:	sắc ký lỏng cao áp
HOBt:	<i>N</i> -hydroxybenzotriazol
MS (ESI):	phổ khối (ion hóa phun điện tử)
m-CPBA:	axit 3-cloperbenzoic
MTEB:	metyl <i>tert</i> -butyl ete
NMP:	<i>N</i> -metylpyrolidon
Cal'd:	theo thử nghiệm
PE:	ete dầu mỏ
PMB:	<i>p</i> -metoxybenzyl
PPA:	axit polyphosphoric
QOD:	cách ngày
QW:	một lần một tuần
RT hoặc rt:	nhiệt độ trong phòng
sat.	no, bão hòa
TFA:	axit trifloaxetic
TEA:	trietylamin

V/V

tỷ lệ thể tích

Điều kiện thử nghiệm chung

Các chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất một trong các dụng cụ sau: i) hệ thống Biotage SP1 và môđun Quad 12/25 Cartridge. ii) dụng cụ sắc ký nhanh kết hợp ISCO. Silica gel Brand và kích cỡ lỗ: i) KP-SIL 60 Å, cỡ hạt: 40-60 µm; ii) Đăng ký CAS số: Silica Gel: 63231-67-4, cỡ hạt: 47-60 micron silicagel; iii) ZCX từ Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, lỗ: 200-300 hoặc 300-400.

Các chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột pha đảo có sử dụng cột X Bridge™ Perp C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm) hoặc cột SunFire™ Perp C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm).

Phổ LC/MS thu được bằng cách sử dụng khối lượng Waters UPLC-SQD Mass. Các điều kiện LC/MS chuẩn là như sau (thời gian chạy: 3 phút):

Điều kiện axit: A: axit formic 0,1% và axetonitril 1% trong H₂O; B: axit formic 0,1% trong axetonitril;

Điều kiện bazơ: A: NH₃·H₂O 0,05% trong H₂O; B: axetonitril.

Phổ khối (MS): nhìn chung chỉ các ion mà chỉ ra khối lượng gốc được báo cáo, và trừ khi có quy định khác, ion khối được nêu là ion khối dương (M+H)⁺.

Phổ NMR thu được bằng cách sử dụng Bruker Avance 400MHz.

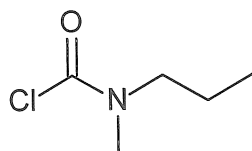
Tất cả các phản ứng liên quan đến các chất thử nhạy với không khí được thực hiện trong môi trường argon. Các chất thử được dùng như đã nhận từ các nhà cung cấp thương mại mà không cần tinh chế thêm trừ khi có quy định khác.

Ví dụ điều chế

Điều chế hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian AA

N-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua

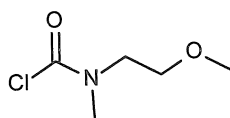


AA

Bổ sung từng giọt bis(triclorometyl) cacbonat (8,11 g, 27,3 mmol) trong DCM (30 mL) vào hỗn hợp của *N*-metylpropan-1-amin (5 g, 68,4 mmol) và natri hydrocacbonat (11,5 g, 137 mmol) trong DCM (70 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được lọc. Phần dịch lọc được cô trong chân không. *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua thu được (7,2 g, Hợp chất trung gian AA) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AB

N-(2-Metoxyletyl)-*N*-metyl-carbamoyl clorua

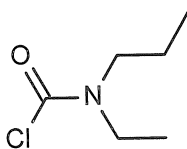


AB

Hợp chất trung gian AB được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng 2-metoxyletyl-*N*-metyl-etanamin thay cho *N*-metylpropan-1-amin. *N*-(2-Metoxyletyl)-*N*-metyl-carbamoyl clorua (8 g, Hợp chất trung gian AB) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AC

N-Etyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua



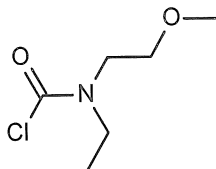
AC

Hợp chất trung gian AC được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng *N*-etylpropan-1-amin thay cho *N*-metylpropan-1-amin. *N*-Etyl-*N*-

propyl-carbamoyl clorua (12,6 g, Hợp chất trung gian AC) thu được dưới dạng dầu màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AD

N-Etyl-*N*-(2-metoxyletyl)carbamoyl clorua

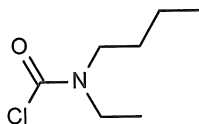


AD

Hợp chất trung gian AD được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng *N*-etyl-2-metoxyletamin thay cho *N*-metylpropan-1-amin. Hợp chất *N*-etyl-*N*-(2-metoxyletyl)carbamoyl clorua thô (2,5 g, Hợp chất trung gian AD) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AE

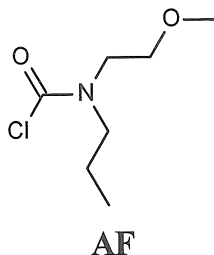
N-Butyl-*N*-etyl-carbamoyl clorua



AE

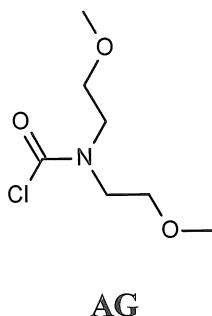
Hợp chất trung gian AE được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng *N*-etylbutan-1-amin (5 g) thay cho *N*-metylpropan-1-amin. Hợp chất *N*-butyl-*N*-etyl-carbamoyl clorua thô (6,3 g, Hợp chất trung gian AE) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AF

N-(2-Metoxyletyl)-*N*-propyl-carbamoyl clorua

Hợp chất trung gian AF được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng *N*-(2-metoxyletyl)propan-1-amin (2 g, 17,1 mmol) thay cho *N*-metylpropan-1-amin. Hợp chất *N*-(2-metoxyletyl)-*N*-propyl-carbamoyl clorua thô (2,5 g, Hợp chất trung gian AF) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

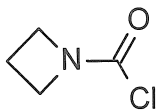
Hợp chất trung gian AG

N,N-Bis(2-metoxyletyl)carbamoyl clorua

Hợp chất trung gian AG được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng bis(2-metoxyletyl)amin (2 g, 15 mmol) thay cho *N*-metylpropan-1-amin. Sản phẩm *N,N*-bis(2-metoxyletyl)carbamoyl clorua thô (2,6 g, Hợp chất trung gian AG) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AH

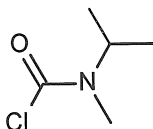
Azetidin-1-carbonyl clorua

**AH**

Hợp chất trung gian AH được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng azetidin hydroclorua (10,7 g, 107 mmol) và natri bicacbonat (3 đương lượng) thay cho *N*-metylpropan-1-amin và natri bicacbonat (2 đương lượng). Hợp chất azetidin-1-carbonyl clorua thô (1,5 g, Hợp chất trung gian AH) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AI

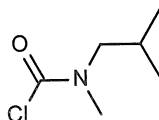
N-isopropyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua

**AI**

Hợp chất trung gian AI được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng *N*-metylpropan-2-amin (5 g, 19,4 mmol) thay cho *N*-metylpropan-1-amin. Hợp chất *N*-isopropyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thô (8,6 g, Hợp chất trung gian AI) thu được dưới dạng dầu màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AL

N-Isobutyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua

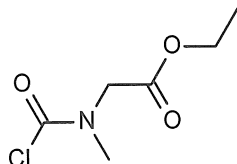
**AL**

Hợp chất trung gian AL được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng *N*-2-dimetylpropan-1-amin (4,8 g) thay cho *N*-metylpropan-1-amin.

Hợp chất N-isobutyl-N-metyl-carbamoyl clorua thô (8,1 g, Hợp chất trung gian AL) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AP

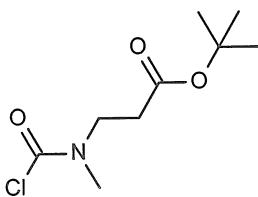
Etyl 2-[clocarbonyl(metyl)amino]axetat



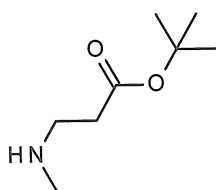
AP

Bổ sung từng giọt dung dịch của etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua (1,3 g, 8,46 mmol) và pyridin (1 mL) trong DCM (5 mL) vào dung dịch của triphosgen (728 mg, 2,45 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này trở thành màu da cam và xuất hiện chất kết tủa màu vàng, sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, HCl chứa nước (0,1N, 25 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch HCl 0,1 N (10 mL) hai lần, nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra etyl 2-[clocarbonyl(metyl)amino]axetat thô (2,0 g, Hợp chất trung gian AP) dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AR

tert-Butyl 3-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat

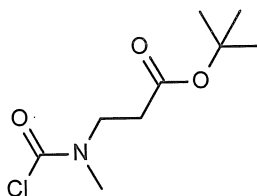
AR

Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 3-(metylamino)propanoat (Hợp chất AR-1)

AR-1

Bổ sung metylamin hydroclorua (4,74 g, 70 mmol) và DBU (21,4 g, 140 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl acrylat (3 g) trong DMF (40 mL) ở -45°C . Sau đó nhiệt độ phản ứng được để ấm đến -10°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ này trong 2,5 giờ. Et₂O (200 mL) được bổ sung và hỗn hợp tạo ra được rửa bằng dung dịch nước muối (50 mL) bốn lần. Lốp hữu cơ được tách ra được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 3-(metylamino)propanoat (3,5 g, hợp chất AR-1) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 3-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat (Hợp chất trung gian AR)



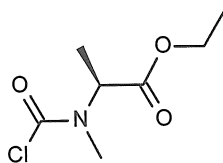
AR

Hợp chất trung gian AR được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(metylamino)propanoat (3,4 g, hợp chất AR-1) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất *tert*-butyl 3-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat thô (3,5 g, Hợp chất trung gian AR) thu được và

được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

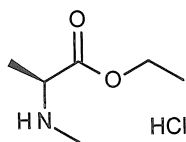
Hợp chất trung gian AS

Etyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat



AS

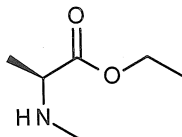
Bước 1: Điều chế hợp chất etyl (2*S*)-2-(methylamino)propanoat hydroclorua (Hợp chất AS-1)



AS-1

Bổ sung từng giọt SOCl_2 (1,50 g, 12,61 mmol) vào dung dịch của axit (2*S*)-2-(methylamino)propanoic (1 g, 9,70 mmol) trong EtOH (10 mL) ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 15,5 giờ, sau đó được pha loãng bằng EA (20 mL), được rửa bằng H_2O (5 mL) và nước muối (5 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Etyl (2*S*)-2-(methylamino)propanoat hydroclorua (1,8 g, hợp chất AS-1) thu được dưới dạng dầu màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế hợp chất etyl (2*S*)-2-(methylamino)propanoat (Hợp chất AS-2)

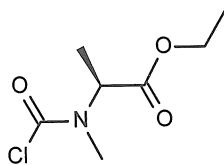


AS-2

Dung dịch của etyl (2*S*)-2-(methylamino)propanoat hydroclorua (1,8 g, hợp chất AS-1) trong EA (10 mL) được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch nước NaHCO_3 10% khối lượng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối (5 mL), được làm khô

bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Etyl (2*S*)-2-(metylamino)propanoat (620 mg, hợp chất AS-2) thu được dưới dạng dầu màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế hợp chất etyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat (Hợp chất trung gian AS)

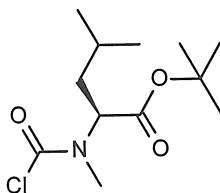


AS

Hợp chất trung gian AS được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng etyl (2*S*)-2-(metylamino)propanoat (260 mg, hợp chất AS-2) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất etyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat thô (200 mg, Hợp chất trung gian AS) thu được dưới dạng dầu màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

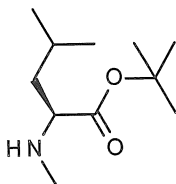
Hợp chất trung gian AT

tert-Butyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat



AT

Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (Hợp chất AT-1)

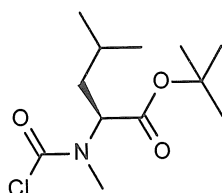


AT-1

2-Metylpropen (25 g, 446 mmol) được thổi bọt vào DCM (50 mL) ở -78°C . Sau

đó dung dịch 2-metylpropen được bổ sung vào dung dịch của hydroclorua của axit (S)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoic (500 mg, 2,75 mmol) và H₂SO₄ (3,68 g, 2 mL, 37,5 mmol) trong dioxan (20 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong bình được đậy kín. Dung dịch phản ứng này được rót vào trong dung dịch KOH chứa nước lạnh như đá (8,4 g trong nước (30mL) và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng DCM (50 mL) hai lần. Lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối (30 mL) hai lần, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm *tert*-butyl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat thô (Hợp chất AT-1) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat (Hợp chất trung gian AT)

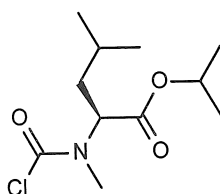


AT

Hợp chất trung gian AT được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng *tert*-butyl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (300 mg, hợp chất AT-1) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất *tert*-butyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat thô (350 mg, Hợp chất trung gian AT) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AU

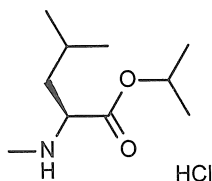
Isopropyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat



AU

Bước 1: Điều chế hợp chất isopropyl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat

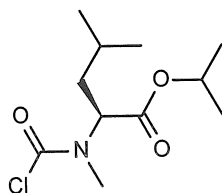
hydroclorua (Hợp chất AU-1)



AU-1

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (655 mg, 402 μ L) vào dung dịch của hydroclorua của axit (S)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoic (0,5 g) trong *i*-PrOH (7,8 g, 10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy và được hồi lưu trong 16 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (30 mL) và được chiết bằng DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tạo thành muối bằng HCl/EtOAc (10 mL, 1 mmol/mL) và được cô để tạo ra isopropyl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat hydroclorua (510 mg, hợp chất AU-1) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Điều chế hợp chất isopropyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat (Hợp chất trung gian AU)

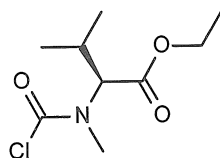


AU

Hợp chất trung gian AU được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng isopropyl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat hydroclorua (500 mg, hợp chất AU-1) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất isopropyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat thô (650 mg, Hợp chất trung gian AU) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

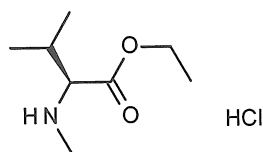
Hợp chất trung gian AV

Etyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-metyl-butanoat



AV

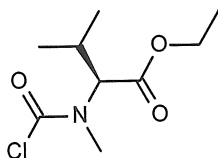
Bước 1: Điều chế hợp chất ethyl (2*S*)-3-metyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua (Hợp chất AV-1)



AV-1

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (2,45 g, 21 mmol) vào dung dịch của axit (2*S*)-3-metyl-2-(metylamino)butanoic (1,0 g, 7,6 mmol) trong EtOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy và được hồi lưu trong 16 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (30 mL) và được chiết bằng DCM (50 mL) hai lần. Lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong HCl/EtOAc (10 mL, 1 M) và được cô để tạo ra ethyl (2*S*)-3-metyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua (1,9 g, hợp chất AV-1) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Điều chế hợp chất ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-metyl-butanoat (Hợp chất trung gian AV)



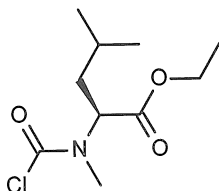
AV

Hợp chất trung gian AV được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng ethyl (2*S*)-3-metyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua (500 mg, hợp chất AV-1) thay cho ethyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-metyl-butanoat thô (600 mg, Hợp chất trung gian AV)

thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

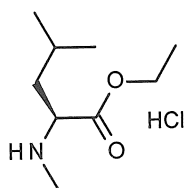
Hợp chất trung gian AW

Etyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat



AW

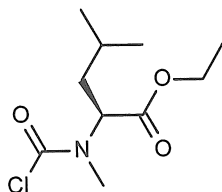
Bước 1: Điều chế hợp chất etyl (2*S*)-4-metyl-2-(methylamino)pentanoat hydroclorua (Hợp chất AW-1)



AW-1

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (1,07 g, 8,3 mmol) vào dung dịch của axit (2*S*)-4-metyl-2-(methylamino)pentanoic (1 g, 6,9 mmol) trong EtOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở hồi lưu trong 16 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (30 mL) và được chiết bằng DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tạo thành muối bằng HCl/EtOAc (10 mL, 1mmol/mL) và được cô để tạo ra etyl (2*S*)-4-metyl-2-(methylamino)pentanoat hydroclorua (1,8 g, hợp chất AW-1) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Điều chế hợp chất ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat (Hợp chất trung gian AW)



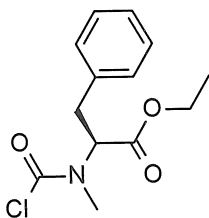
AW

Hợp chất trung gian AW được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng ethyl (2*S*)-4-metyl-2-(metylaminopentanoat hydroclorua (610 mg, AW-1) thay cho ethyl 2-(metylaminopentanoat hydroclorua. Hợp chất ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat thô (280 mg, Hợp chất trung gian AW) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AX

Ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-propanoat

Không đối xứng

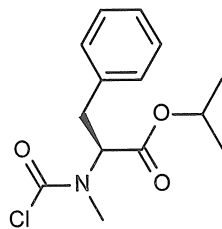


AX

Hợp chất trung gian AX được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng (*S*)-ethyl-2-(metylaminopentanoat thay cho ethyl 2-(metylaminopentanoat hydroclorua. Hợp chất ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-propanoat thô (200 mg, Hợp chất trung gian AX) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm

Hợp chất trung gian AY

Isopropyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-propanoat

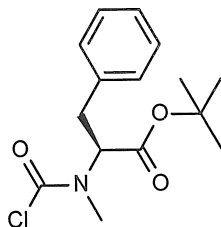


AY

Hợp chất trung gian AY được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng isopropyl (2*S*)-2-(metylamin)-3-phenyl-propanoat (190 mg) thay cho etyl 2-(metylamin)axetat hydroclorua. Hợp chất isopropyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-propanoat thô (220 mg, Hợp chất trung gian AY) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

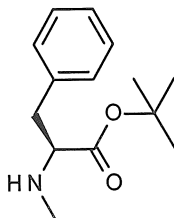
Hợp chất trung gian AZ

(*S*)-*tert*-butyl 2-((clocarbonyl)(metyl)amino)-3-phenylpropanoat



AZ

Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl (2*S*)-2-(metylamin)-3-phenyl-propanoat (Hợp chất AZ-1)

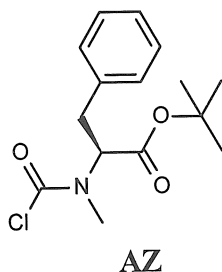


AZ-1

2-Metylpropen (25 g, 446 mmol) được thổi bột vào DCM (50 mL) ở -78°C. Sau đó dung dịch 2-metylpropen được bổ sung vào dung dịch của axit (*S*)-2-(metylamin)-3-phenylpropanoic (500 mg) và H₂SO₄ (3,68 g, 2 mL) trong dioxan (20 mL) ở 0°C.

Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong bình được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong dung dịch KOH chứa nước lạnh như đá (8,4 g trong nước (30 mL)) và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng DCM (50 mL) hai lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối (30 mL) 2 lần, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra *tert*-butyl (2*S*)-2-(methylamino)-3-phenyl-propanoat (710 mg, hợp chất AZ-1) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

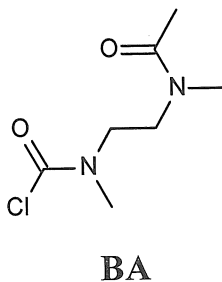
Bước 2: Điều chế hợp chất (*S*)-*tert*-butyl 2-((clocarbonyl)(metyl)amino)-3-phenylpropanoat (Hợp chất trung gian AZ)



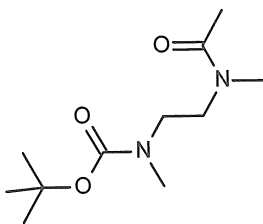
Hợp chất trung gian AZ được điều chế tương tự theo hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng *tert*-butyl (2*S*)-2-(methylamino)-3-phenyl-propanoat (Hợp chất AZ-1) thay cho etyl 2-(methylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất *tert*-butyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-propanoat thô (360 mg, Hợp chất trung gian AZ) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm

Hợp chất trung gian BA

N-[2-[axetyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamoyl clorua



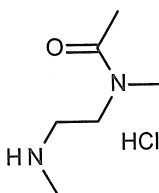
Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-[axetyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất BA-1)



BA-1

Bổ sung từng giọt anhydrit axetic (3,06 g, 30 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl methyl(2-(methylamino)etyl)carbamat (1,13 g, 6 mmol) trong pyridin (10 mL) ở 0°C. Sau đó dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc (50 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra *tert*-butyl *N*-[2-[axetyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (1,28 g, hợp chất BA-1) dưới dạng dầu màu vàng.

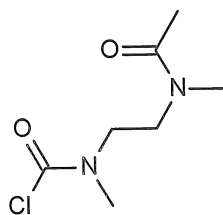
Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-metyl-*N*-(2-(methylamino)etyl)axetamit hydroclorua (Hợp chất BA-2)



BA-2

Hỗn hợp của *tert*-butyl *N*-[2-[axetyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (1,1 g, hợp chất BA-1) trong HCl/EtOAc (10 mL, 1N HCl trong EtOAc) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp này được lọc. Chất rắn được thu gom được rửa bằng dung dịch EtOAc (5 mL) ba lần và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất *N*-metyl-*N*-(2-(methylamino)etyl)axetamit hydroclorua thô (460 mg, hợp chất BA-2) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[2-[axetyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian BA)

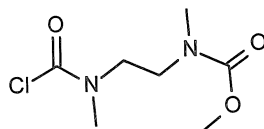


BA

Hợp chất trung gian BA được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng *N*-metyl-*N*-(2-(methylamino)etyl)axetamid hydroclorua (200 mg, hợp chất BA-2) thay cho etyl 2-(methylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất *N*-[2-[axetyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamoyl clorua thô (300 mg, Hợp chất trung gian BA) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

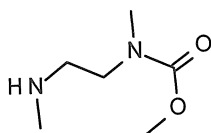
Hợp chất trung gian BB

Metyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat



BB

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl *N*-metyl-*N*-[2-(methylamino)etyl]carbamat (Hợp chất BB-1)

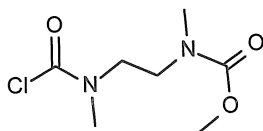


BB-1

Bổ sung từng giọt metyl cloformat (1,92 g) vào dung dịch của *N,N'*-dimetyletan-1,2-diamin (10 g) trong THF (40 mL) ở -70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ và sau đó được lọc và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để tạo ra phần cặn màu vàng, phần này được tinh chế

bằng sắc ký cột để tạo ra metyl *N*-metyl-*N*-[2-(metylamino)etyl]carbammat (2 g, hợp chất BB-1) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Điều chế hợp chất metyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbammat (Hợp chất trung gian BB)

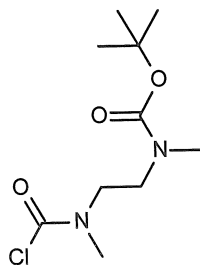


BB

Hợp chất trung gian BB được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng metyl *N*-metyl-*N*-[2-(metylamino)etyl]carbammat (2,0 g, hợp chất BB-1) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất metyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbammat thô (2,2 g, Hợp chất trung gian BB) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

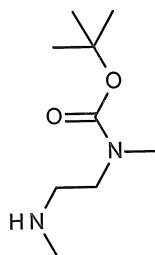
Hợp chất trung gian BC

tert-Butyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbammat



BC

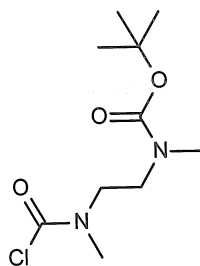
Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[2-(metylamino)etyl]carbammat (Hợp chất BC-1)



BC-1

Bổ sung từng giọt dung dịch của Boc_2O (10 g, 10,6 mL, 45,8 mmol) trong DCM (100 mL) vào dung dịch của N,N' -dimetyletan-1,2-diamin (40,4 g) trong DCM (300 mL) ở 0°C trong hơn 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[2-(metylamino)etyl]carbammat (6,8 g, hợp chất BC-1) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,34 (br. s., 2H), 2,89 (s, 3H), 2,74 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metylcarbammat (Hợp chất trung gian BC)

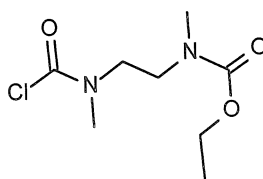


BC

Hợp chất trung gian BC được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[2-(metylamino)etyl]carbammat (1,15 g, hợp chất BC-1) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metylcarbammat thô (1,3 g, Hợp chất trung gian BC) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

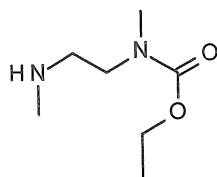
Hợp chất trung gian BD

Etyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metylcarbammat



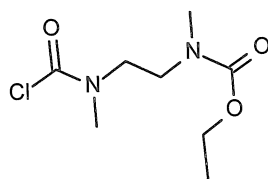
BD

Bước 1: Điều chế hợp chất etyl *N*-metyl-*N*-[2-(metylamino)etyl]carbammat (Hợp chất BD-1)

**BD-1**

Bổ sung từng giọt ethyl cloformat (2,58 g) vào dung dịch của *N,N'*-dimetyletan-1,2-diamin (10 g) trong DCM (40 mL) ở -70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ và sau đó được lọc và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô trong chân không. Phần cặn màu vàng được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra ethyl *N*-methyl-*N*-[2-(methylamino)ethyl]carbamate (2 g, hợp chất BD-1) dưới dạng dầu không màu.

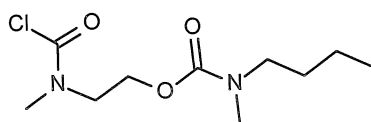
Bước 2: Điều chế hợp chất ethyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-methyl-carbamate (Hợp chất trung gian BD)

**BD**

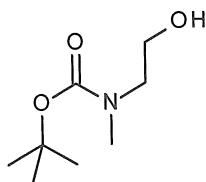
Hợp chất trung gian BD được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AA bằng cách sử dụng ethyl *N*-methyl-*N*-[2-(methylamino)ethyl]carbamate (Hợp chất BD-1) thay cho ethyl 2-(methylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất ethyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-methyl-carbamate thô (2,2 g, Hợp chất trung gian BD) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian BE

2-[Clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-butyl-*N*-methyl-carbamate

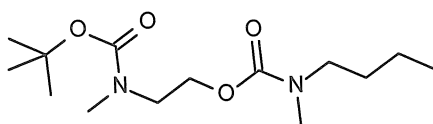
**BE**

Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-methyl-carbamate (Hợp chất BE-1)

**BE-1**

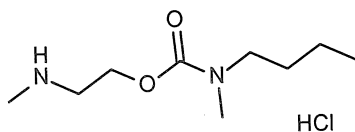
Bổ sung Boc_2O (34,87 g, 159,77 mmol) vào dung dịch của 2-(methylamino)etanol (10 g, 133,14 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbamat (20 g, hợp chất BE-1) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất BE-2)

**BE-2**

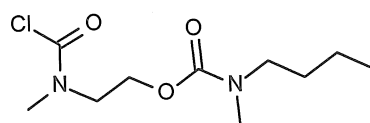
Bổ sung từng giọt *N*-butyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua (903 mg, 7,04 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbamat (880 mg, hợp chất BE-1) và Et_3N (1 g, 10,08 mmol) trong DCM (10 mL) ở -10°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ và sau đó được lọc và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để tạo ra 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat (2 g, hợp chất BE-2) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Điều chế hợp chất 2-(methylamino)etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat hydroclorua (Hợp chất BE-3)

**BE-3**

Bổ sung HCl/EA (40 mL, 1M) vào dung dịch của 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat (1 g, hợp chất BE-2). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ và được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 15,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra 2-(metylamino)etyl-*N*-butyl-*N*-metyl-carbamat hydroclorua (400 mg, hợp chất BE-3) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Điều chế hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất trung gian BE)

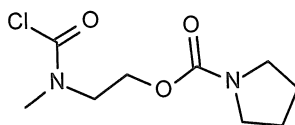


BE

Hợp chất trung gian BE được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng 2-(metylamino)etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat hydroclorua (374 mg, hợp chất BE-3) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat thô (330 mg, Hợp chất trung gian BE) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

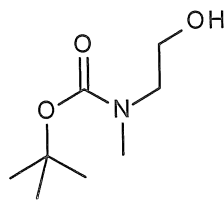
Hợp chất trung gian BF

2-[Clocarbonyl(metyl)amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat



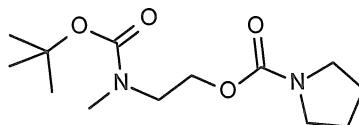
BF

Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất BF-1)

**BF-1**

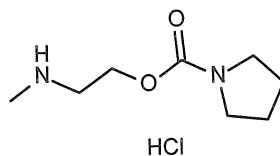
Bổ sung Boc_2O (34,87 g, 159,77 mmol) vào dung dịch của 2-(methylamino)etanol (10 g, 133,14 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbamat (20 g, hợp chất BF-1) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất BF-2)

**BF-2**

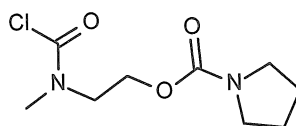
Bổ sung từng giọt pyrrolidin-1-carbonyl clorua (458 mg, 3,4 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbamat (300 mg, 1,71 mmol, hợp chất BF-1) và Et_3N (578 mg, 5,71 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C trong 0,5 giờ và sau đó được khuấy ở 25°C trong 15,5 giờ. Sau khi lọc, phần dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để tạo ra 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat (335 mg, hợp chất BF-2) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Điều chế hợp chất 2-(methylamino)etyl pyrrolidin-1-carboxylat hydroclorua (Hợp chất BF-3)

**BF-3**

2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat (335 mg, hợp chất BF-2) được bổ sung vào HCl trong EA (12,3 mL, 1M) và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ và sau đó ở 25°C trong 15,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra 2-(metylamino)etyl pyrrolidin-1-carboxylat hydroclorua (300 mg, hợp chất BF-3) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Điều chế hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian BF)

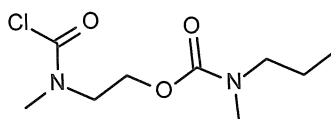


BF

Hợp chất trung gian BF được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng 2-(metylamino)etyl pyrrolidin-1-carboxylat hydroclorua (299 mg, hợp chất BF-3) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat thô (230 mg, Hợp chất trung gian BF) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

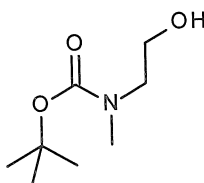
Hợp chất trung gian BG

2-[Clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-metyl-*N*-propyl-carbamat



BG

Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất BG-1)

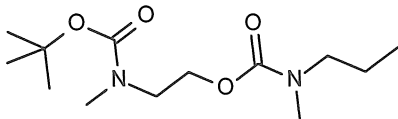


BG-1

Bổ sung Boc₂O (34,87 g, 159,77 mmol) vào dung dịch của 2-(metylamino)etanol

(10 g, 133,14 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ, sau đó được cô để tạo ra phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbammat (20 g, hợp chất BG-1) dưới dạng dầu không màu.

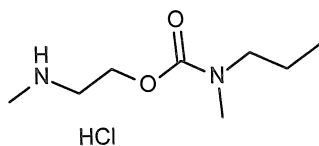
Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl-*N*-metyl-*N*-[2-[metyl(propyl)carbamoyl]oxyetyl] carbamat (Hợp chất BG-2)



BG-2

Bổ sung từng giọt *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (410 mg, 1,83 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbammat (265 mg, hợp chất BG-1) và Et₃N (1 mL, 5,71 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 15,5 giờ và sau đó được lọc và phần dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để tạo ra *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[2-[metyl(propyl)carbamoyl]oxyetyl]carbammat (380 mg, hợp chất BG-2) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Điều chế hợp chất 2-(metylamino)etyl *N*-metyl-*N*-propyl-carbammat hydroclorua (Hợp chất BG-3)

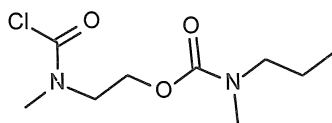


BG-3

tert-butyl *N*-metyl-*N*-[2-[metyl(propyl)carbamoyl]oxyetyl]carbammat (380 mg, hợp chất BG-2) được bổ sung vào HCl trong EA (13,7 mL, 1M). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15,5 giờ nữa và được cô để tạo ra 2-(metylamino)etyl *N*-metyl-*N*-propyl-carbammat hydroclorua (300 mg, hợp chất BG-3) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Điều chế hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-metyl-*N*-propyl-

carbamat (Hợp chất trung gian BG)

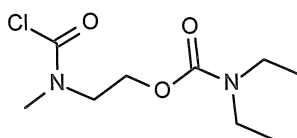


BG

Hợp chất trung gian BG được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng 2-(methylamino)ethyl *N*-methyl-*N*-propyl-carbamate hydrochlorua (330 mg, hợp chất BG-3) thay cho ethyl 2-(methylamino)acetat hydrochlorua. Hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl-*N*-methyl-*N*-propyl-carbamate (300 mg, Hợp chất trung gian BG) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

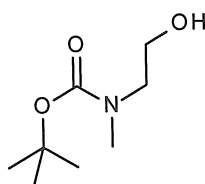
Hợp chất trung gian BH

2-[Clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N,N*-diethylcarbamate



BH

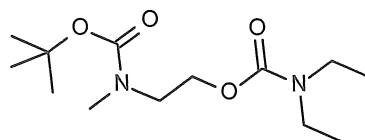
Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-methyl-carbamate (Hợp chất BH-1)



BH-1

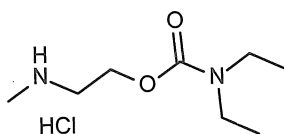
Bổ sung Boc_2O (34,87 g, 159,77 mmol) vào dung dịch của 2-(methylamino)etanol (10 g, 133,14 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ và sau đó được cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-methyl-carbamate (20 g, hợp chất BH-1) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-*N,N*-diethylcarbamate (Hợp chất BH-2)

**BH-2**

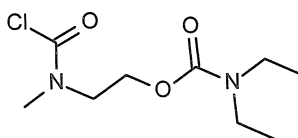
Bổ sung từng giọt *N,N*-diethylcarbamoyl clorua (248 mg, 1,83 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbamat (200 mg, 1,14 mmol, hợp chất BH-1) và Et₃N (578 mg, 5,71 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C trong 0,5 giờ và được khuấy ở 25°C trong 15,5 giờ. Sau khi lọc, phần dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl *N,N*-diethylcarbamate (313 mg, hợp chất BH-2) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Điều chế hợp chất 2-(metylamino)etyl *N,N*-diethylcarbamate hydroclorua (Hợp chất BH-3)

**BH-3**

2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl *N,N*-diethylcarbamate (436 mg, 1,77 mmol, hợp chất BH-2) được bổ sung vào HCl trong EA (17 mL, 1M). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15,5 giờ nữa và được cô để tạo ra 2-(metylamino)etyl *N,N*-diethylcarbamate hydroclorua (230 mg, hợp chất BH-3) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Điều chế hợp chất 2-[clorocarbonyl(metyl)amino]etyl *N,N*-diethylcarbamate (Hợp chất trung gian BH)

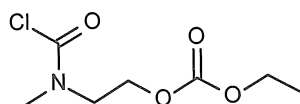
**BH**

Hợp chất trung gian BH được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng 2-(metylamino)etyl *N,N*-diethylcarbamate hydroclorua (274 mg, hợp

chất BH-3) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N,N*-diethylcarbammat thô (250 mg, Hợp chất trung gian BH) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

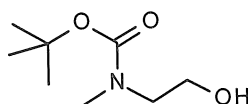
Hợp chất trung gian BI

2-[Clocarbonyl(metyl)amino]etyl etyl cacbonat



BI

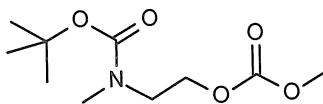
Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbammat (Hợp chất BI-1)



BI-1

Bổ sung Boc_2O (3,49 g, 15,98 mmol) vào dung dịch của 2-(metylamino)etanol (1 g, 13,31 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ, sau đó được cô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbammat (1,6 g, hợp chất BI-1) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl metyl cacbonat (Hợp chất BI-2)

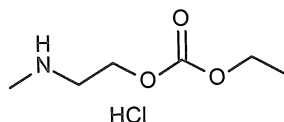


BI-2

Bổ sung từng giọt metyl cloformat (1,21 g, 11,15 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-metyl-carbammat (1 g, hợp chất BI-1), DMAP (0,1 g) và pyridin (1,15 g, 11,41 mmol) trong EA (20 mL) ở -10°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -

10°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được rửa bằng dung dịch axit xitric 5% và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để tạo ra 2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl metyl cacbonat (1,22 g, hợp chất BI-2) dưới dạng dầu không màu.

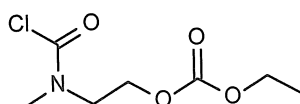
Bước 3: Điều chế hợp chất etyl 2-(metylamino)etyl cacbonat hydroclorua (Hợp chất BI-3)



BI-3

2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl metyl cacbonat (1,22 g, 4,94 mmol, hợp chất BI-2) được bổ sung vào HCl trong EA (10 mL, 40 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ và ở 25°C trong 15,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra etyl 2-(metylamino)etyl cacbonat hydroclorua (1,06 g, hợp chất BI-3).

Bước 4: Điều chế hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl etyl cacbonat (Hợp chất trung gian BI)



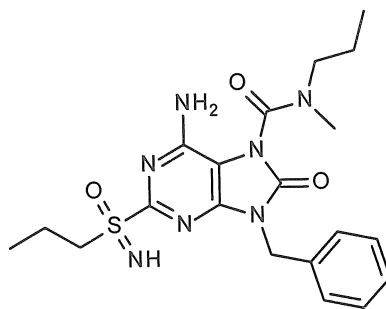
BI

Hợp chất trung gian BI được điều chế tương tự theo Hợp chất trung gian AP bằng cách sử dụng etyl 2-(metylamino)etyl cacbonat hydroclorua (150 mg, Hợp chất trung gian BI-3) thay cho etyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua. Hợp chất 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl etyl cacbonat thô (145 mg, Hợp chất trung gian BI) thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ điều chế

Ví dụ 1

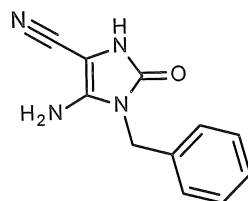
6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit



1

Phương pháp A:

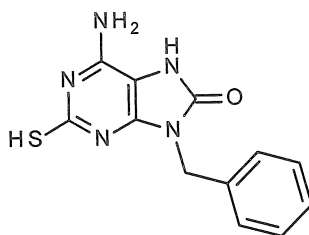
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-benzyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 1a)



1a

Bổ sung benzyl isoxyanat (13,2 g, 98,5 mmol) và TEA (10,2 g, 79,0 mmol) vào dung dịch của aminomalononitril *p*-toluensulfonat (25 g, 98,5 mmol, TCI, số calalô: A1119-25G) trong THF khô (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, phản ứng này được cô trong chân không và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc (500 mL) và nước (250 mL). Lớp hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối (50 mL) hai lần, và được chiết bằng dung dịch natri hydroxit (50 mL, 1*N*) hai lần. Lớp dung dịch natri hydroxit kết hợp được trung hòa bằng dung dịch natri hydro sulfat 10% khối lượng và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền trong 2-isopropoxypropan và sau đó huyền phù được lọc để tạo ra 4-amino-3-benzyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (15 g, hợp chất 1a) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 215.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1b)

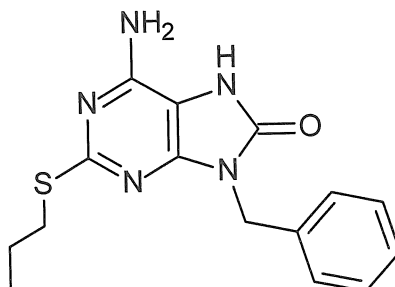


1b

Bổ sung từng giọt benzoylisothioxyanat (28,6 g, 175,1 mmol, TCI, số calalô: A11596-100G) vào dung dịch của 4-amino-3-benzyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (15,0 g, 70,0 mmol, hợp chất 1a) trong THF (700 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền trong diethyl ete (100 mL) và chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc.

Bổ sung natri hydroxit (70 mL, 2 *N*) vào dung dịch của chất kết tủa thu được trong THF (700 mL). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 50 giờ, và sau đó được axit hóa đến độ pH=3 bằng dung dịch nước natri hydro sulfat 10% khối lượng. Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on thô (8,1 g, hợp chất 1b) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 274.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfanyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1c)

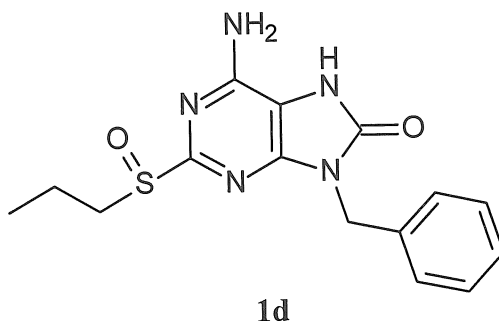


1c

Bổ sung kali cacbonat (2,76 g, 20,0 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (5,46 g, 20,0 mmol, hợp chất 1b) trong DMF. Và sau đó 1-bromopropan (2,44 g, 20,0 mmol, TCI, số calalô: B0638-500G) trong DMF (5,0 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch trên. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12

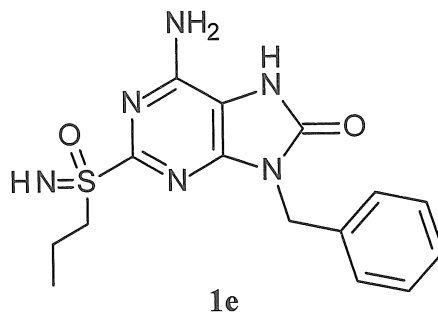
giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước (200 mL), sau đó được axit hóa bằng dung dịch nước natri hydro sulfat 10% khối lượng và được chiết bằng EtOAc (100 mL) hai lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh trên silica gel để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfanyl)-7*H*-purin-8-on (4,8 g, hợp chất 1c) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 316.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1d)



Bổ sung axit 3-cloperbenzoic (2,15 g, 8,7 mmol, độ tinh khiết 70%, Aldrich, số calalô: 273031-100G) vào huyền phù của hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfanyl)-7*H*-purin-8-on (2,7 g, 8,7 mmol, hợp chất 1c) trong DCM/MeOH (500 mL, V/V = 1:1). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ, thể tích của hỗn hợp phản ứng được giảm xuống trong chân không xuống còn khoảng 50 mL. Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng dung dịch metanol và được làm khô để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (1,0 g, hợp chất 1d) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 332.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e)



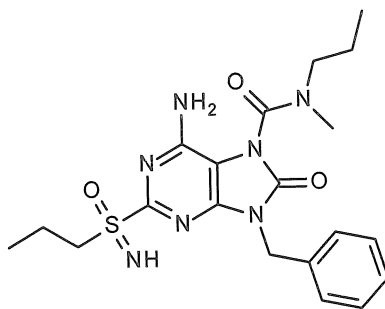
Bổ sung natri azit (360 mg, 5,5 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (1,52 g, 4,6 mmol, hợp chất 1d) trong chất phản ứng Eaton (40 mL, phospho pentoxit, 7,5% khối lượng trong axit metansulphonic, Aldrich, số calalô: 380814-100ML) ở 50°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng *n*-BuOH (100 mL) hai lần, và pha hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được bổ sung bằng cách tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (1,2 g, hợp chất 1e) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,65 (br. s., 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 6,98 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,33 (t, *J* = 7,53 Hz, 2H), 1,55-1,74 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 347.

Tách hợp chất 1e bằng HPLC không đối xứng tạo ra Hợp chất 1e-A (sắc ký rửa giải chậm, 500 mg) và hợp chất 1e-B (sắc ký rửa giải nhanh, 490 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AS-3.)

Hợp chất 1e-A: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 10,56 (s, 1H), 7,21 - 7,46 (m, 5H), 7,03 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 2H), 1,59 - 1,67 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Hợp chất 1e-B: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 10,57 (s, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 5H), 6,97 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,31 - 3,30 (m, 2H), 1,49 - 1,74 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 1)



1

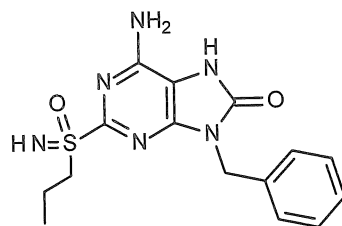
Bổ sung *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (564 mg, 4,2 mmol, Hợp chất trung gian AA) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (300 mg, hợp chất 1e), pyridin (329 mg, 4,2 mmol) và DIPEA (538 mg, 4,2 mmol) trong NMP (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phân cận được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (108 mg, Ví dụ 1) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,45 - 7,24 (m, 5H), 6,89 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 1,74 - 1,52 (m, 4H), 1,01 - 0,72 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 446.

Tách hợp chất của Ví dụ 1 bằng HPLC không đối xứng tạo ra Ví dụ 1-A (sắc ký rửa giải chậm, 50 mg) và Ví dụ 1-B (sắc ký rửa giải nhanh, 40 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng isopropanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak AD-3.

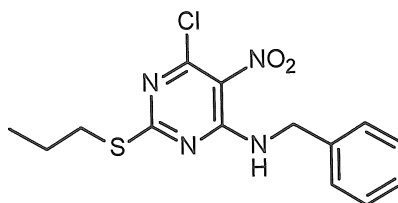
Ví dụ 1-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,44-7,24 (m, 5H), 6,89 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H), 1,74-1,52 (m, 4H), 1,00-0,72 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 446.

Ví dụ 1-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,45-7,26 (m, 5H), 6,88 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,10-3,01 (m, 3H), 1,77-1,52 (m, 4H), 1,02-0,67 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 446.

Phương pháp B: Phương pháp thay thế để điều chế 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e)

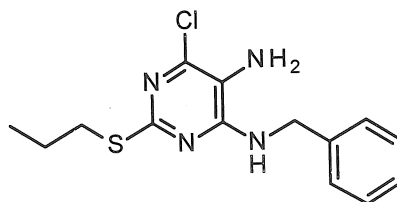
**1e**

Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-benzyl-6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (Hợp chất 1f)

**1f**

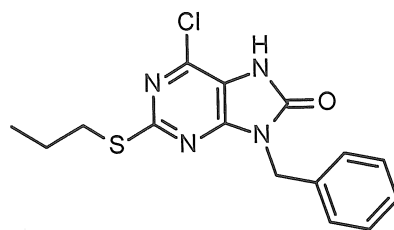
Bổ sung từ từ phenylmetanamin (60,0 g, 559,5 mmol) trong THF (200 mL) vào dung dịch của 4,6-diclo-5-nitro-2-propylsulfanylpuridin (150,0 g, 559,5 mmol) và DIPEA (108,5 g, 839,2 mmol) trong THF (1,5 L) ở -78°C . Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được làm ấm đến 25°C , và được khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng EA (1 L), được rửa bằng nước (400 mL) ba lần và nước muối (500 mL). Pha hữu cơ được tách ra được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không để tạo ra *N*-benzyl-6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (180,0 g, hợp chất 1f) dưới dạng chất rắn màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 339,1.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*4-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (Hợp chất 1g)

**1g**

Bổ sung từ từ Zn (174 g, 2,66 mol) vào dung dịch của *N*-benzyl-6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (180 g, hợp chất 1f) và HOAc (319 g, 5,31 mol) trong THF (3,0 L) ở 25°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Phản ứng này được lọc và dịch lọc được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (800 mL), được chiết bằng EA (400 mL) ba lần, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra *N*4-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (125 g, hợp chất 1g) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 309,1.

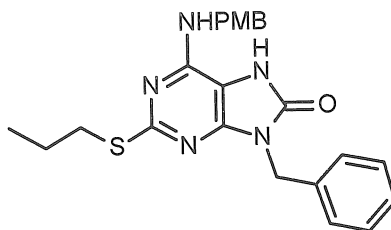
Bước 3: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1h)



1h

Dung dịch của *N*-benzyl-6-clo-2-(propylsulfanyl)pyrimidin-4,5-diamin (72,0 g, 233,1 mmol, hợp chất 1g) và CDI (75,2 g, 233,1 mmol) trong THF (800mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng EA (400 mL), được rửa bằng nước (200 mL) hai lần và nước muối (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô trong chân không. Phần cặn được rửa bằng dung dịch MTBE (200 mL) để tạo ra 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (58,0 g, hợp chất 1h) dưới dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 335,1.

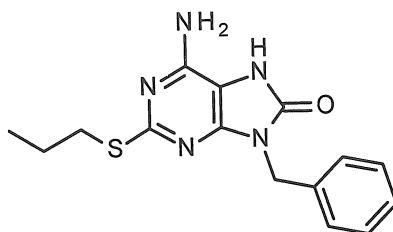
Bước 4: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1i)



1i

Dung dịch của 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanylmethyl-7H-purin-8-on (58,0 g, hợp chất 1h) và PMBNH₂ (54,7 g, 398,42 mmol) trong *n*-BuOH (600 mL) được khuấy ở 120°C trong 20 giờ. Phản ứng này được cô và phần cặn được rửa bằng dung dịch MTBE (400 mL) để tạo ra 9-benzyl-6-[(4-methoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanylmethyl-7H-purin-8-on (75 g, hợp chất 1i) dưới dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 436,2.

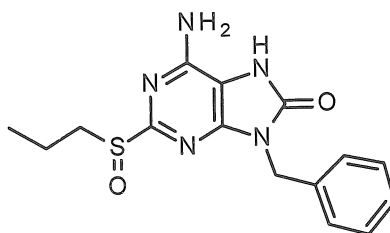
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanylmethyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 1c)



1c

9-Benzyl-6-[(4-methoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanylmethyl-7H-purin-8-on (87,0 g, hợp chất 1i) trong TFA (200 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được cô, được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (600 mL). Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dung dịch (PE/DCM = 2:1, 400mL) để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanylmethyl-7H-purin-8-on (38,0 g, hợp chất 1c) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 316,1.

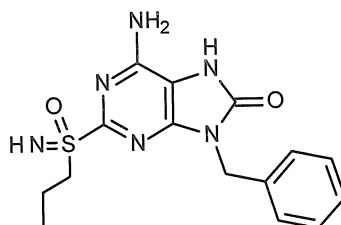
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinylmethyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 1d)



1d

Dung dịch của *m*-CPBA (22,98 g, 113,2 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù của 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (35,0 g, hợp chất 1c) trong THF (200 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và được rửa bằng dung dịch MeCN (400 mL), MTBE (500 mL) để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (35,1 g, hợp chất 1d) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332,1.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e)

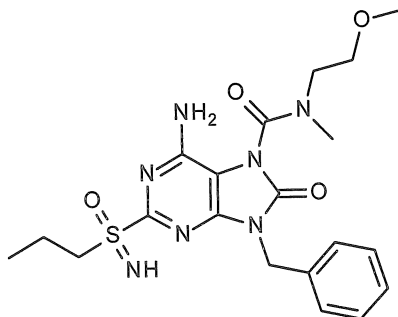


1e

Bổ sung từ từ NaN₃ (15,34 g, 253,97 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (34,0 g, hợp chất 1d) trong chất phản ứng Eaton (170,0 mL, 7,5% khối lượng trong axit metansulphonic) ở 60°C. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm nguội xuống 25°C, được rót vào NH₃·H₂O lạnh như đá (500 mL, 1 mol/L), được chiết bằng *n*-BuOH (100 mL) bốn lần và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (10 g, hợp chất 1e). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,65 (br. s., 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 6,98 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,33 (t, *J* = 7,53 Hz, 2H), 1,55-1,74 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 347.

Ví dụ 2

6-amino-9-benzyl-*N*-(2-metoxyletyl)-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit



2

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-(2-metoxyletyl)-*N*-metyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AB) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-(2-metoxyletyl)-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (120 mg, Ví dụ 2) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,27-7,39 (m, 5H), 6,89 (br. s., 1H), 6,78 (br. s., 1H), 5,00 (s, 2H), 4,16 (br. d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,62 (br. dd, $J = 4, 12$ Hz, 2H), 3,28-3,42 (m, 6H), 3,12 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 3,05 (s, 1H), 1,58-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 462.

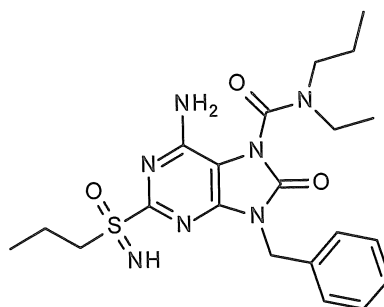
Tách hợp chất của Ví dụ 2 bằng HPLC không đối xứng tạo ra Ví dụ 2-A (sắc ký rửa giải nhanh, 33 mg) và Ví dụ 2-B (sắc ký rửa giải chậm, 46 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO $_2$ trên cột ChiralPak OJ-3.

Ví dụ 2-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,27-7,39 (m, 5H), 6,89 (br. s., 1H), 6,78 (br. s., 1H), 5,00 (s, 2H), 4,16 (br. d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,62 (br. dd, $J = 4, 12$ Hz, 2H), 3,28-3,42 (m, 6H), 3,12 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 3,05 (s, 1H), 1,58-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 462.

Ví dụ 2-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,27-7,39 (m, 5H), 6,89 (br. s., 1H), 6,78 (br. s., 1H), 5,00 (s, 2H), 4,16 (br. d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,62 (br. dd, $J = 4, 12$ Hz, 2H), 3,28-3,42 (m, 6H), 3,12 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 3,05 (s, 1H), 1,58-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 462.

Ví dụ 3

6-amino-9-benzyl-*N*-ethyl-8-*oxo-N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit

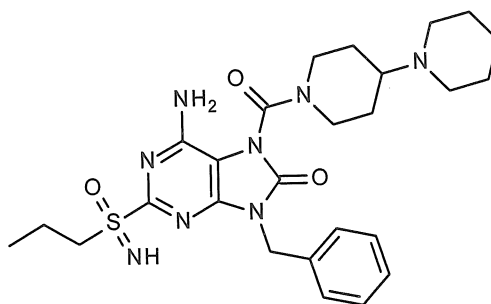


3

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-ethyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AC) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-ethyl-8-*oxo-N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (51 mg, Ví dụ 3) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,27-7,39 (m, 5H), 6,85 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,20 (br. d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,13-3,54 (m, 4H), 1,46-1,72 (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,00-1,26 (m, 6H), 0,81-0,95 (m, 5H), 0,73 (t, *J* = 8 Hz, 1H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 474.

Ví dụ 4

6-amino-9-benzyl-7-[4-(1-piperidyl)piperidin-1-carbonyl]-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on



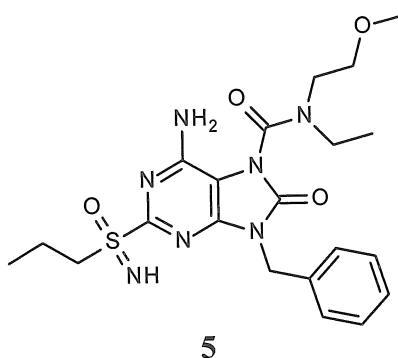
4

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng (1,4'-bipiperidin)-1'-carbonyl clorua thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-7-[4-(1-piperidyl)piperidin-1-carbonyl]-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on (55 mg, Ví dụ 4)

thu được dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,39 - 7,27 (m, 5H), 6,97 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,20 (br. s., 2H), 3,85 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,43 - 3,15 (m, 3H), 2,96 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,79 - 1,54 (m, 4H), 1,50 (br. s., 4H), 1,45 - 1,33 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 541,2.

Ví dụ 5

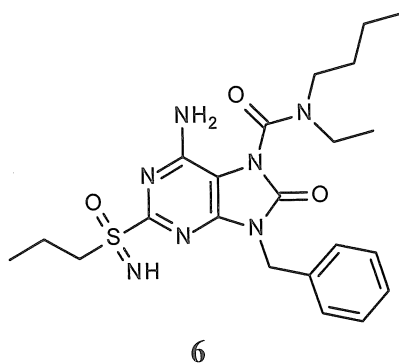
6-amino-9-benzyl-*N*-etyl-*N*-(2-metoxetyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-etyl-*N*-(2-metoxetyl)carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AD) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-etyl-*N*-(2-metoxetyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (34 mg, Ví dụ 5) thu được dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,39 - 7,28 (m, 5H), 6,89 (br. s., 1H), 6,74 (br. s., 1H), 4,99 (s, 2H), 4,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,67 (br. s., 2H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,34 (m, 4H), 3,29 (s, 1H), 3,11 (s, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,23 - 1,07 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 476,3.

Ví dụ 6

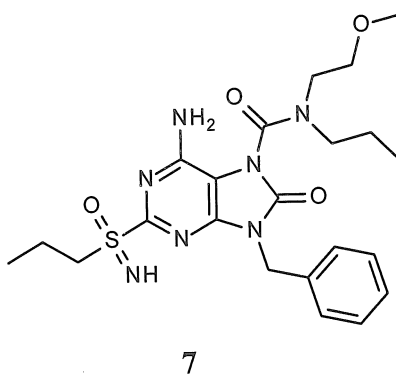
6-amino-9-benzyl-*N*-butyl-*N*-etyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-butyl-*N*-etyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AE) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-butyl-*N*-etyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (51 mg, Ví dụ 6) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,27-7,39 (m, 5H), 6,85 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,20 (br. d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,13-3,54 (m, 4H), 1,46-1,72 (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,00-1,26 (m, 6H), 0,81-0,95 (m, 5H), 0,73 (t, $J = 8$ Hz, 1H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 474.

Ví dụ 7

6-amino-9-benzyl-*N*-(2-metoxyletyl)-8-oxo-*N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit

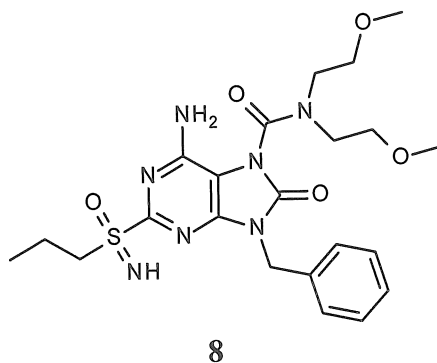


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-etyl-*N*-(2-metoxyletyl)carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AF) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-(2-metoxyletyl)-8-oxo-*N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (35 mg, Ví dụ 7) thu được dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,89 (br. s., 1H), 6,75 (br. s., 1H), 5,00 (d, $J =$

5,5 Hz, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,77 (br. s., 1H), 3,67 (br. s., 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 5H), 3,23 - 3,02 (m, 3H), 1,66-1,38 (m, 4H), 0,96 - 0,70 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 490,5.

Ví dụ 8

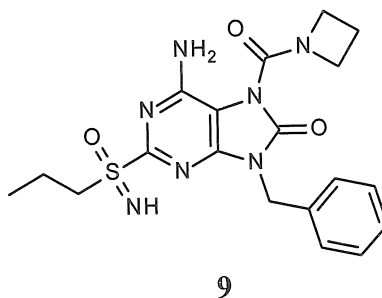
6-amino-9-benzyl-*N,N*-bis(2-metoxyletyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng bis(2-metoxyletyl)carbamic clorua (Hợp chất trung gian AG) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N,N*-bis(2-metoxyletyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (35 mg, Ví dụ 8) thu được dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,83 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 3,71 (br. s., 3H), 3,52 - 3,27 (m, 11H), 3,09 (s, 3H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 506.

Ví dụ 9

6-amino-7-(azetidin-1-carbonyl)-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on

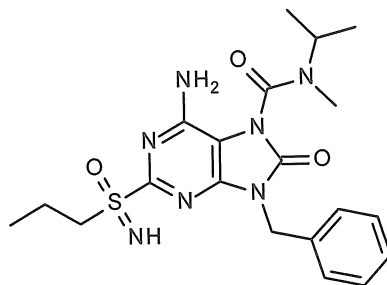


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Azetidin-1-carbonyl clorua (Hợp chất trung gian AH) thay

cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-7-(azetidin-1-carbonyl)-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on (120 mg, Ví dụ 9) thu được dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,02 - 7,43 (m, 7H), 4,99 (s, 2H), 4,31 (t, *J* = 7,65 Hz, 2H), 4,08 - 4,23 (m, 3H), 3,34 - 3,41 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,56 - 1,73 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 430.

Ví dụ 10

6-amino-9-benzyl-*N*-isopropyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit

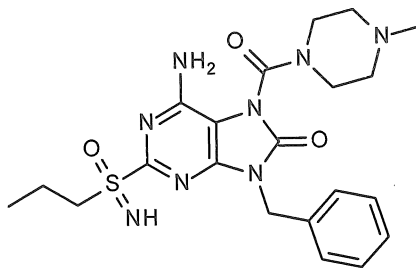


10

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-isopropyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AI) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-isopropyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (97 mg, Ví dụ 10) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,27-7,39 (m, 5H), 6,87 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,09-4,21 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 3H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,21 (br d, *J* = 8 Hz, 6H), 0,93 (t, *J* = 8 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446.

Ví dụ 11

6-amino-9-benzyl-7-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on

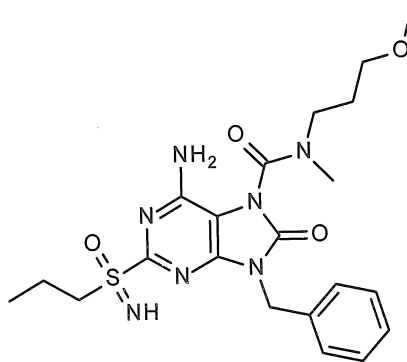


11

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 4-methylpiperazin-1-carbonyl clorua thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-7-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on (59,5 mg, Ví dụ 11) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,39 - 7,31 (m, 5H), 6,99 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 6H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 2H), 0,95 - 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 473.

Ví dụ 12

6-amino-9-benzyl-*N*-(3-metoxypentyl)-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit



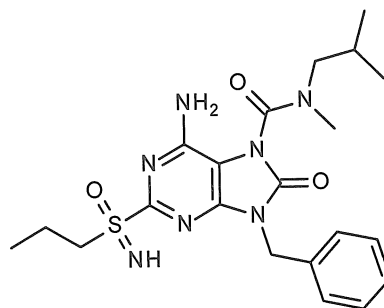
12

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-(3-metoxypentyl)-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-(3-metoxypentyl)-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (92,2 mg, Ví dụ 12) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,23 - 7,45 (m, 5H), 6,94 (s, 2H), 4,93-5,08 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,30 - 3,62 (m,

6H), 3,25 (s, 3H), 3,02 - 3,10 (m, 3H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 1,55 - 1,77 (m, 2H), 0,98 - 0,82 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 476,3.

Ví dụ 13

6-amino-9-benzyl-*N*-isobutyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit

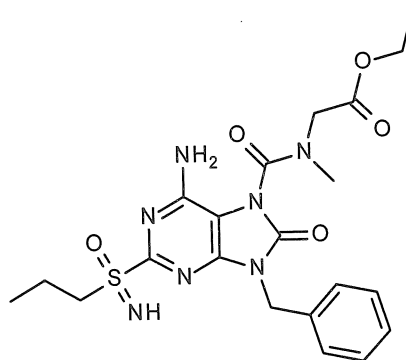


13

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-isobutyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AL) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-benzyl-*N*-isobutyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (64 mg, Ví dụ 13) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,27-7,40 (m, 5H), 6,89 (br. s., 2H), 5,00 (s, 2H), 4,16 (br. s., 1H), 3,25-3,44 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,87-2,09 (m, 1H), 1,57-1,74 (m, 2H), 0,75-0,99 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 460.

Ví dụ 14

Etyl 2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]axetat

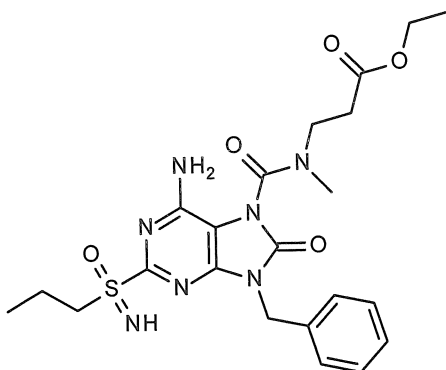


14

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng ethyl 2-((clocarbonyl)(metyl)amino)axetat (Hợp chất trung gian AP) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Ethyl 2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]axetat (38 mg, Ví dụ 14) thu được dưới dạng bột màu vàng nhạt. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,41 - 7,27 (m, 5H), 6,82 (br. s., 1H), 5,04 - 4,95 (m, 2H), 4,35 (br. s., 1H), 4,28 (br. s., 1H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 3H), 3,15 (s, 2H), 3,08 (s, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 490.

Ví dụ 15

Etyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat

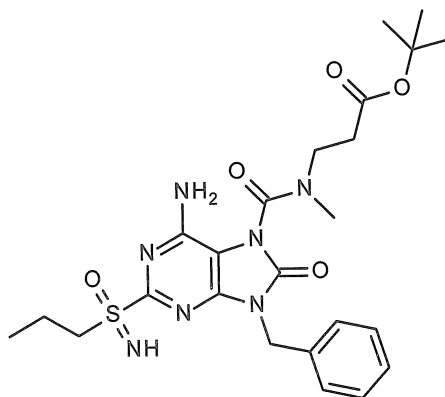


15

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng ethyl 3-((clocarbonyl)(metyl)amino)propanoat thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Ethyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat (35 mg, Ví dụ 15) thu được dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,43 - 7,26 (m, 5H), 6,93 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,67 (br. s., 2H), 3,40 - 3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,71 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 2H), 1,27 - 1,05 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 504.

Ví dụ 16

tert-Butyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]propanoat

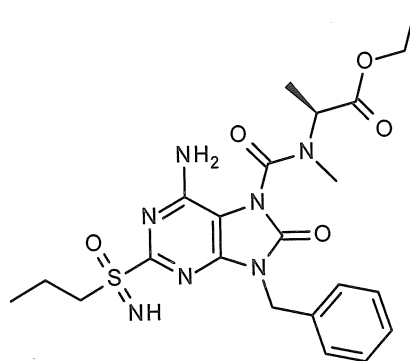


16

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat (Hợp chất trung gian AR) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). *tert*-Butyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat (60 mg, Ví dụ 16) thu được dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,41 - 7,27 (m, 5H), 6,93 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,64 (br. s., 2H), 3,51 - 3,33 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,62 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,34 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 532.

Ví dụ 17

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat



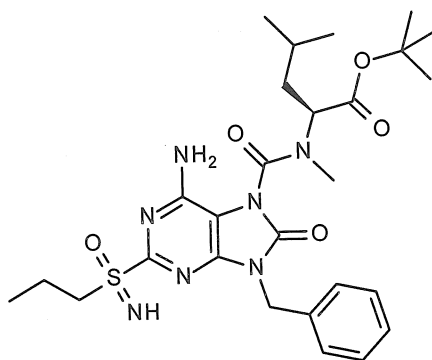
17

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A,

Bước 6 bằng cách sử dụng ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]propanoat (Hợp chất trung gian AS) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Ethyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]propanoat (34,1 mg, Ví dụ 17) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,22 - 7,49 (m, 5 H), 6,78 (br. s., 2H), 4,93 - 5,08 (m, 2H), 4,75 (br. s., 1H), 3,96 - 4,29 (m, 3H), 3,30 - 3,46 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,93 (br. s., 1H), 1,55 - 1,77 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,16 Hz, 3H), 1,09 - 1,29 (m, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,44 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504,2.

Ví dụ 18

tert-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat

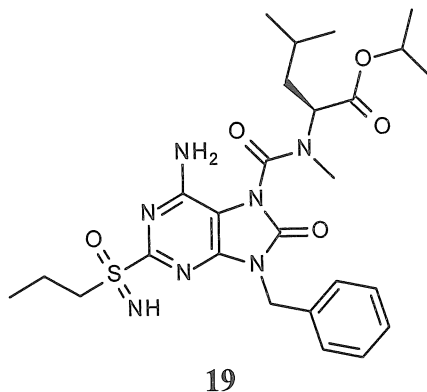


18

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat (Hợp chất trung gian AT) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). *tert*-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat (22 mg, Ví dụ 18) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,42 - 7,27 (m, 5H), 6,78 (br. s., 2H), 5,05 - 4,96 (m, 2H), 4,78 (br. s., 1H), 4,33 (br. s., 1H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,75 - 1,54 (m, 4H), 1,44 (s, 8H), 1,33 - 1,11 (m, 2H), 0,99 - 0,82 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 574,3.

Ví dụ 19

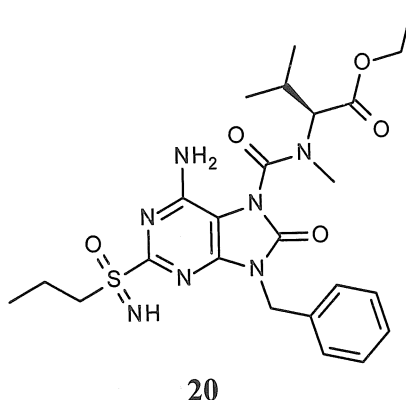
Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng isopropyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat (Hợp chất trung gian AU) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat (43 mg, Ví dụ 19) thu được dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,43 - 7,27 (m, 5H), 6,75 (br. s., 2H), 5,05 - 4,94 (m, 3H), 4,88 (br. s., 1H), 4,19 (br. s., 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,91 (br. s., 1H), 1,77 - 1,56 (m, 4H), 1,25 - 1,16 (m, 6H), 0,99 - 0,83 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 560,3.

Ví dụ 20

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-metyl-butanoat

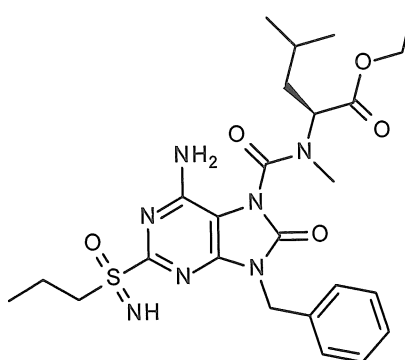


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng etyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-metyl-butanoat (Hợp chất trung gian AV) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-

7-carbonyl]-metyl-amino]-3-metyl-butanoat (51,5 mg, Ví dụ 20) thu được dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,23 - 7,51 (m, 5H), 6,76 (br. s., 2H), 5,01 (br. s., 2H), 4,42 (br. s., 1H), 3,97 - 4,26 (m, 3H), 3,34 - 3,45 (m, 2H), 3,12 (br. s., 3H), 2,24 (br. s., 1H), 1,65 (br. s., 2H), 1,13 - 1,29 (m, 3H), 0,88 - 1,10 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}^+]$: 532,2.

Ví dụ 21

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat

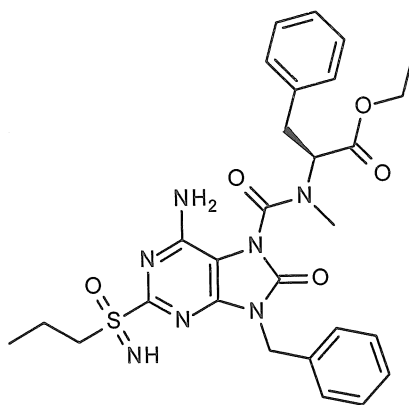


21

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng etyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat (Hợp chất trung gian AW) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-4-metyl-pentanoat (17,3 mg, Ví dụ 21) thu được dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,26 - 7,45 (m, 5H), 6,73 (br. s., 2H), 4,91 - 5,09 (m, 3H), 4,06 - 4,25 (m, 3H), 3,34 - 3,45 (m, 2H), 3,04 (br. s., 3H), 1,93 (br. s., 1H), 1,54 - 1,78 (m, 4H), 1,22 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H), 0,77 - 1,01 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 546,3.

Ví dụ 22

Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat

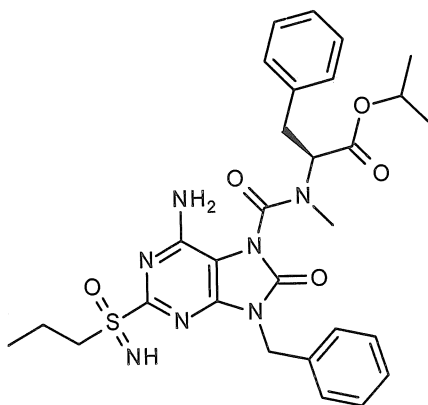


22

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng ethyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-propanoat (Hợp chất trung gian AX) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Ethyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat (30 mg, Ví dụ 22) thu được dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,42 - 7,16 (m, 10H), 4,97 (s, 3H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,35 - 3,15 (m, 6H), 3,10 - 2,90 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 2H), 1,28 - 1,18 (m, 4H), 0,97 - 0,85 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 580.

Ví dụ 23

Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat



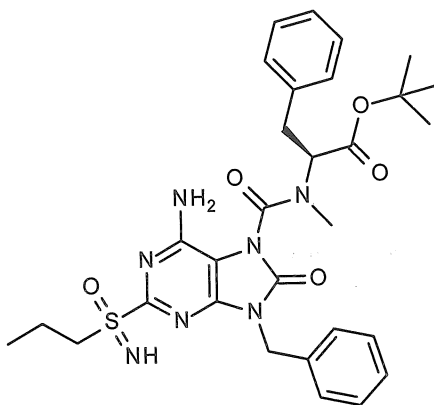
23

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng isopropyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-

propanoat (Hợp chất trung gian AY) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat (22 mg, Ví dụ 23) thu được dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,35 - 7,01 (m, 10H), 5,02-4,89 (m, 3H), 3,37-3,17 (m, 3H), 3,02 - 3,09 (m, 3H), 3,10 - 2,90 (m, 3H), 1,66 - 1,62 (m, 2H), 1,22 - 1,11 (m, 8H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 594.

Ví dụ 24

tert-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat

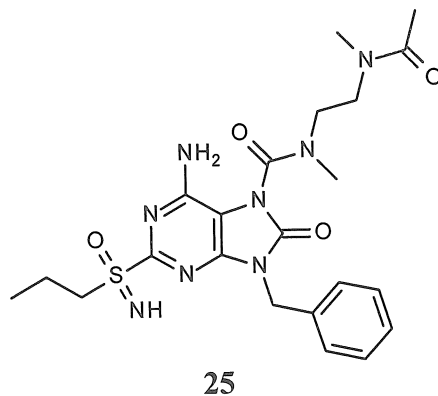


24

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (2*S*)-2-[clocarbonyl(metyl)amino]-3-phenyl-propanoat (Hợp chất trung gian AZ) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). *tert*-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat (34 mg, Ví dụ 24) thu được dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,42 - 7,16 (m, 10H), 5,03 - 4,90 (m, 3H), 3,68 - 3,24 (m, 5H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,99 - 0,85 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 608,3.

Ví dụ 25

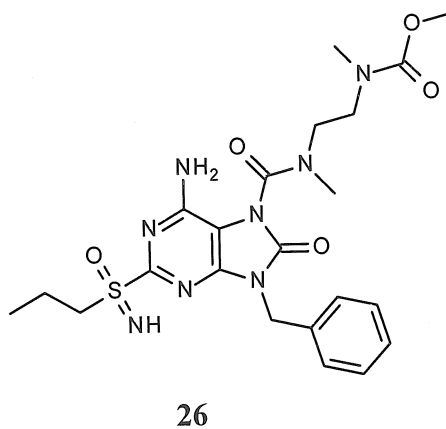
N-[2-[Axetyl(metyl)amino]etyl]-6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-[2-[axetyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian BA) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). *N*-[2-[Axetyl(metyl)amino]etyl]-6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (26,1 mg, Ví dụ 25) thu được dưới dạng bột màu trắng, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,43 - 7,27 (m, 5H), 7,02 (br, 2H), 5,04 - 4,97 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 4H), 2,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 503,2.

Ví dụ 26

Metyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat

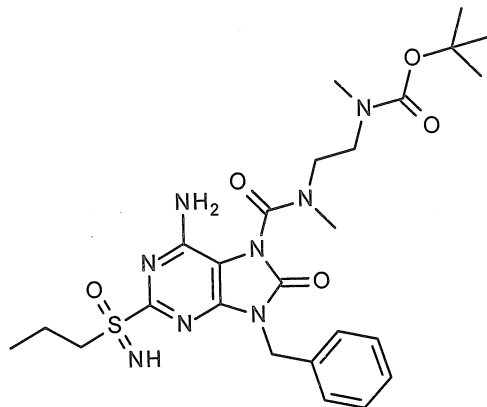


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng metyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất trung gian BB) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua

(Hợp chất trung gian AA). Metyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (65 mg, Ví dụ 26) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,29 - 7,49 (m, 5H), 5,63 - 5,92 (m, 2H), 5,03 - 5,17 (m, 2H), 3,43 - 3,69 (m, 8H), 3,13 - 3,27 (m, 3H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 2,72 (br. s., 1H), 1,05 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H), 1,87 (dd, $J = 14,12, 6,96$ Hz, 2H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 519,2.

Ví dụ 27

tert-Butyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat

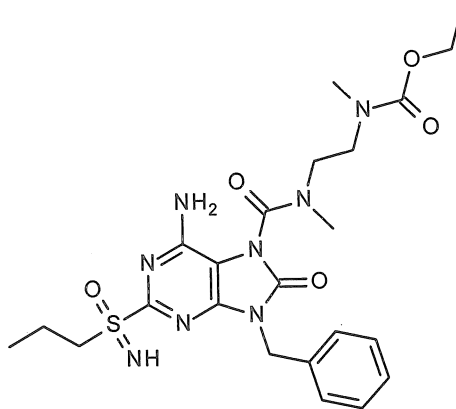


27

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *tert*-butyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất trung gian BC) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). *tert*-Butyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (32 mg, Ví dụ 27) thu được dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,43 - 7,26 (m, 5H), 6,89 (br. s., 2H), 4,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,55 (br. s., 2H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,86 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 2,74 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 1,72 - 1,54 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 2H), 1,13 (s, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 562.

Ví dụ 28

Etyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat

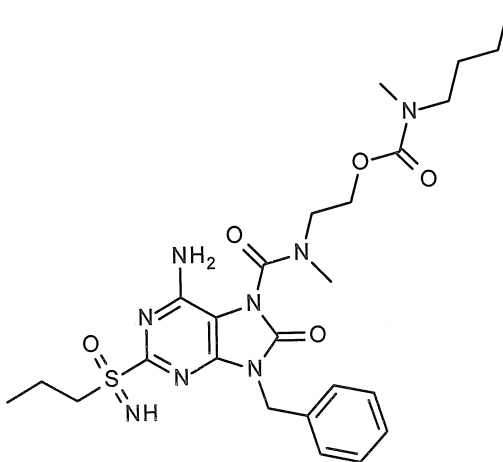


28

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng ethyl *N*-[2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất trung gian BD) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). Ethyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat (87 mg, Ví dụ 28) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,29 - 7,53 (m, 5H), 5,65 - 5,90 (m, 2H), 5,02 - 5,14 (m, 2H), 3,38 - 4,21 (m, 9H), 3,14 - 3,26 (m, 3H), 3,00 (br. s., 2H), 2,73 (s, 1H), 1,76 - 1,99 (m, 2H), 1,22 - 1,31 (m, 3H), 1,05 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 533,2.

Ví dụ 29

2-[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat



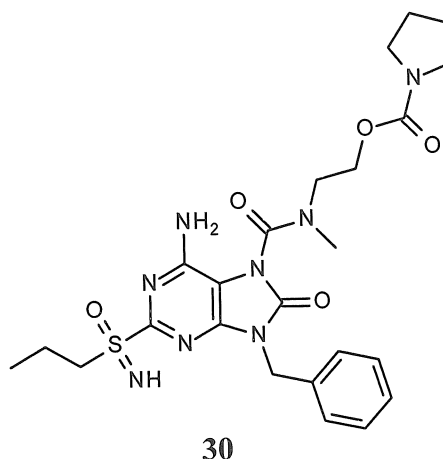
29

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A,

Bước 6 bằng cách sử dụng 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat (Hợp chất trung gian BE) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat (19 mg, hợp chất 29) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,25 - 7,48 (m, 5H), 6,96 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,06 - 4,36 (m, 3H), 3,59 - 3,83 (m, 1H), 3,33 - 3,49 (m, 3H), 3,07 - 3,21 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 1,65 (br. s., 2H), 1,05 - 1,47 (m, 6H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H), 0,70 - 0,87 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 561,2.

Ví dụ 30

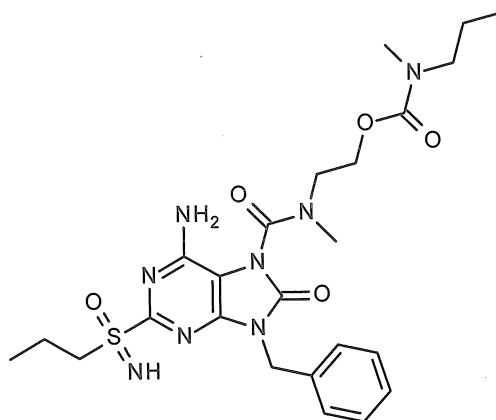
2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian BF) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat (10,0 mg, Ví dụ 30) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,26 - 7,41 (m, 5H), 6,96 (br.s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,01 - 4,35 (m, 4H), 3,29 - 3,47 (m, 3H), 3,23 (br. s., 3H), 3,03 - 3,17 (m, 4H), 1,52 - 1,84 (m, 6H), 0,90 - 0,96 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 545,2.

Ví dụ 31

2-[[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]ethyl *N*-methyl-*N*-propyl-carbamate

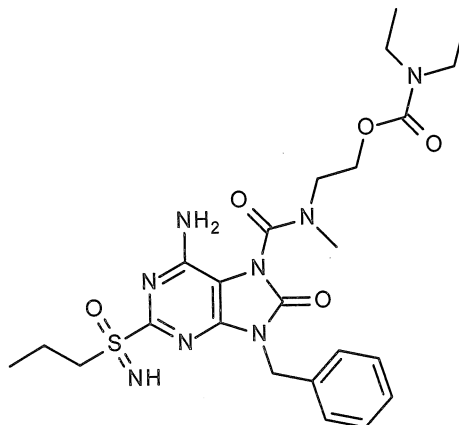


31

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 2-[clocarbonyl(methyl)amino]ethyl *N*-methyl-*N*-propyl-carbamate (Hợp chất trung gian BG) thay cho *N*-methyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 2-[[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]ethyl *N*-methyl-*N*-propyl-carbamate (3,7 mg, Ví dụ 31) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,22 - 7,48 (m, 5H), 5,09 - 5,22 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,38 - 3,57 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 1,61 - 1,85 (m, 4H), 1,22 - 1,41 (m, 3H), 0,88 - 1,13 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 547,2.

Ví dụ 32

2-[[[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]ethyl *N,N*-diethylcarbamate

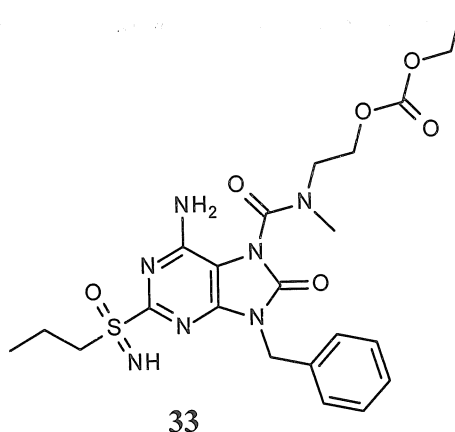


32

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl *N,N*-diethylcarbammat (Hợp chất trung gian BH) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N,N*-diethylcarbammat (21,7 mg, Ví dụ 32) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,25 - 7,41 (m, 5H), 6,96 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,08 - 4,36 (m, 3H), 3,70 (br, 1H), 3,33 - 3,46 (m, 3H), 3,01 - 3,24 (m, 7H), 1,55 - 1,74 (m, 2H), 0,86 - 1,05 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 547,2.

Ví dụ 33

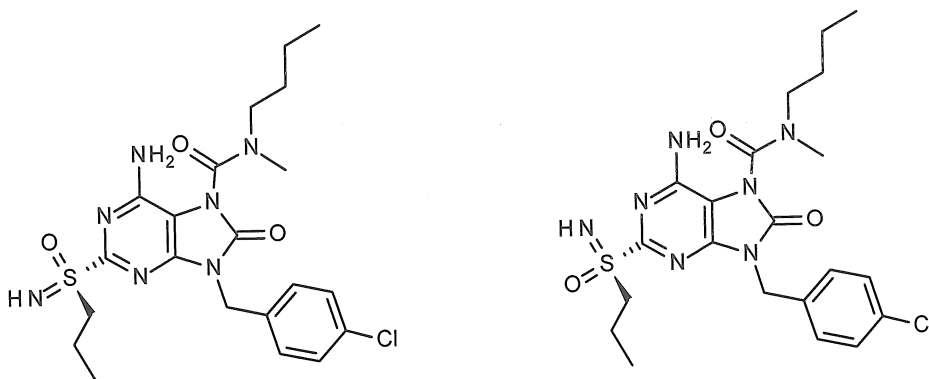
2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl etyl cacbonat



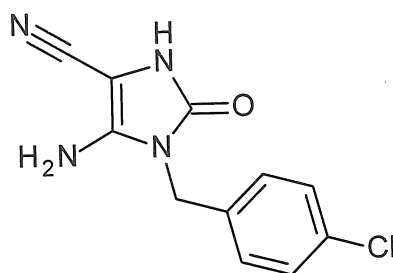
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 2-[clocarbonyl(metyl)amino]etyl etyl cacbonat (Hợp chất trung gian BI) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl etyl cacbonat (46 mg, Ví dụ 33) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,82 - 0,99 (m, 3H), 1,02 - 1,28 (m, 3H), 1,56 - 1,76 (m, 2H), 3,05 - 3,18 (m, 3H), 3,35 - 3,48 (m, 3H), 3,73 (t, $J = 5,08$ Hz, 2H), 4,08 - 4,27 (m, 3H), 4,37 (br. s., 1H), 5,00 (s, 2H), 6,76 - 7,11 (m, 2H), 7,22 - 7,45 (m, 5H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 520.

Ví dụ 34-A và Ví dụ 34-B

6-amino-*N*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]purin-7-carboxamit và 6-amino-*N*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]purin-7-carboxamit



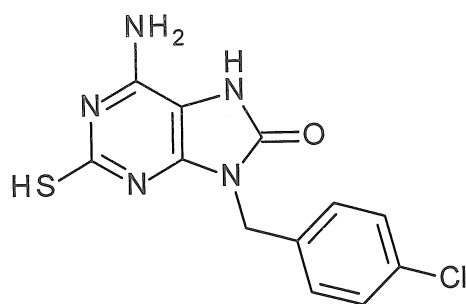
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 34a)



34a

Hợp chất 34a được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 1 bằng cách sử dụng 4-clobenzyl isoxyanat thay cho benzyl isoxyanat. 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (8,0 g, hợp chất 34a) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 249.

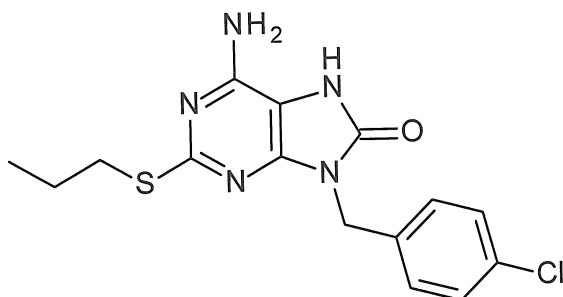
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 34b)



34b

Hợp chất 34b được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 2 bằng cách sử dụng 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 34a) thay cho 4-amino-3-phenylmetyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 1a). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanylmethyl-7*H*-purin-8-on (6,4 g, hợp chất 34b) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

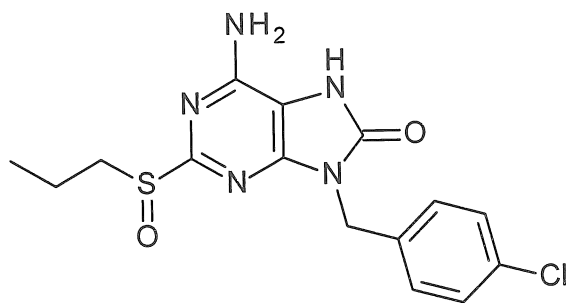
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanylmethyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 34c)



34c

Hợp chất 34c được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 3 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanylmethyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 34b) thay cho 6-amino-9-phenylmetyl-2-sulfanylmethyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1b). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanylmethyl-7*H*-purin-8-on (800 mg, hợp chất 34c) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

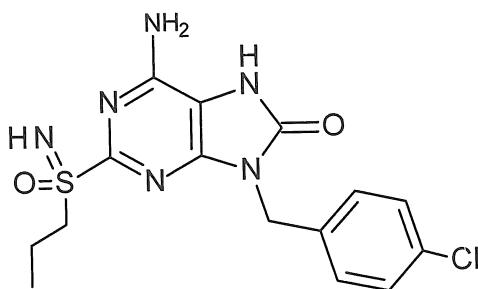
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinylmethyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 34d)



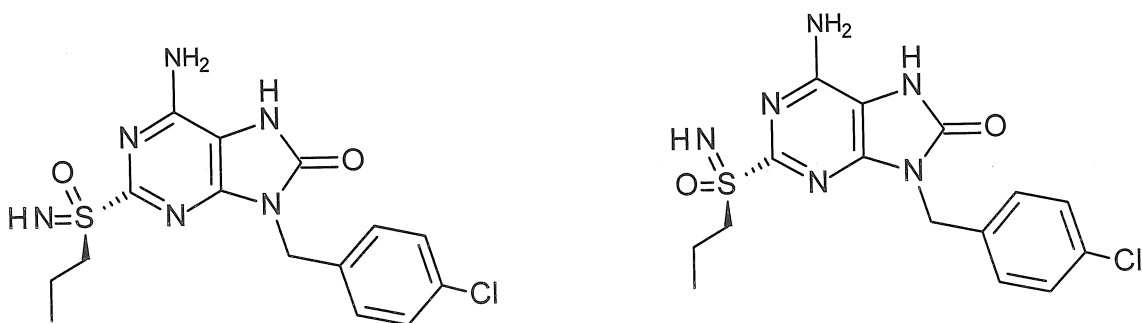
34d

Hợp chất 34d được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 4 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfany-7H-purin-8-on (Hợp chất 34c) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfany-7H-purin-8-on (Hợp chất 1c). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfany-7H-purin-8-on (150 mg, hợp chất 34d) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (hợp chất 34e), 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(S)-propylsulfonimidoyl]-7H-purin-8-on và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(S)-propylsulfonimidoyl]-7H-purin-8-on (Hợp chất 34e-A và hợp chất 34e-B)



34e



34e-A và 34e-B

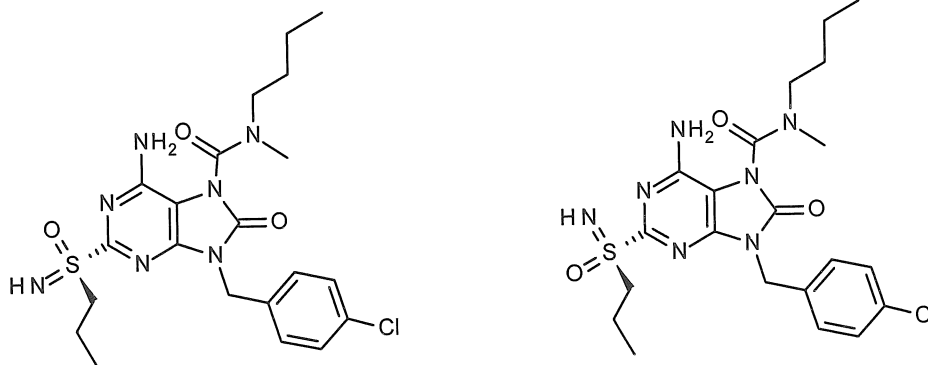
Hợp chất 34e được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 5 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 34d) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfinyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1d). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (250 mg, hợp chất 34e) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,60 (br. s, 1H), 7,32-7,42 (m, 4H), 6,98 (br. s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,25-3,41 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 381.

Tách hợp chất của Hợp chất 34e bằng HPLC không đối xứng tạo ra Hợp chất 34e-A (sắc ký rửa giải nhanh, 110 mg) và hợp chất 34e-B (sắc ký rửa giải chậm, 100 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak OJ-3.

Hợp chất 34e-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,63 (br. s, 1H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,99 (br. s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (br. s, 1H), 3,26-3,39 (m, 2H), 1,53-1,69 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 381.

Hợp chất 34e-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,63 (br. s, 1H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,99 (br. s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (br. s, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 1,54-1,69 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 381.

Bước 6: 6-amino-N-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-2-[S(S)-propylsulfonimidoyl] purin-7-carboxamit và 6-amino-N-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-2-[S(S)-propylsulfonimidoyl]purin-7-carboxamit (Ví dụ 34-A và Ví dụ 34-B)



Ví dụ 34-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 34e-A và *N*-butyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA).

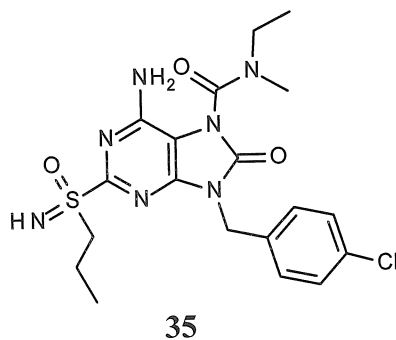
Ví dụ 34-A (160 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,37-7,45 (m, 4H), 6,91 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,28-3,40 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 1,49-1,70 (m, 4H), 1,15-1,37 (m, 2H), 0,89-0,94 (m, 5H), 0,76 (t, $J = 8$ Hz, 1H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 494.

Ví dụ 34-B (167 mg) được điều chế tương tự theo Ví dụ 34-A bằng cách sử dụng Hợp chất 34e-B thay cho Hợp chất 34e-A.

Ví dụ 34-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,36-7,45 (m, 4H), 6,91 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,28-3,41 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 1,50-1,71 (m, 4H), 1,15-1,37 (m, 2H), 0,89-0,94 (m, 5H), 0,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 494.

Ví dụ 35

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit

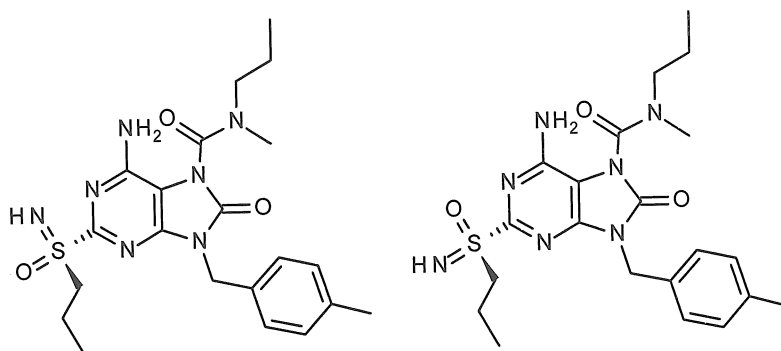


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 34e) và *N*-etyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit (60 mg, Ví dụ 35) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,40 (s,

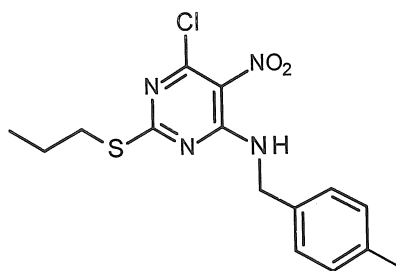
4H), 6,91 (br s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,34-3,44 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 466.

Ví dụ 36-A và Ví dụ 36-B

6-amino-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-2[S(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit và 6-amino-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-2[S(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit



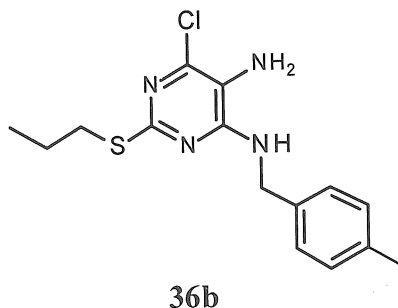
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-*N*-(*p*-tolylmetyl)pyrimidin-4-amin (Hợp chất 36a)



36a

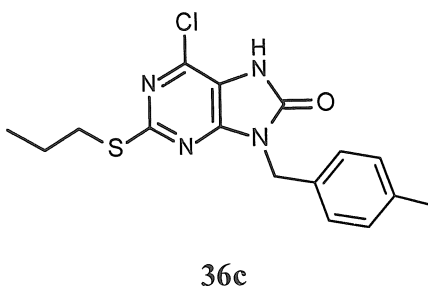
Hợp chất 36a được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 1 bằng cách sử dụng *p*-tolylmetylamin thay cho phenylmetanamin. 6-Clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-*N*-(*p*-tolylmetyl)pyrimidin-4-amin (3,9 g, hợp chất 36a) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-*N*4-(*p*-tolylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (Hợp chất 36b)



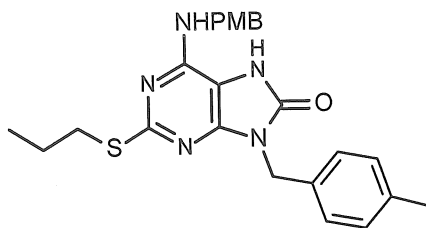
Hợp chất 36b được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 2 bằng cách sử dụng 6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-*N*-(*p*-tolylmetyl)pyrimidin-4-amin (Hợp chất 36a) thay cho *N*-benzyl-6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (Hợp chất 1f). 6-Clo-2-propylsulfanyl-*N*4-(*p*-tolylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (2,2 g, hợp chất 36b) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 323.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36c)



Hợp chất 36c được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 3 bằng cách sử dụng 6-clo-2-propylsulfanyl-*N*4-(*p*-tolylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (Hợp chất 36b) thay cho *N*-benzyl-6-clo-2-(propylsulfanyl)pyrimidin-4,5-diamin (Hợp chất 1g). 6-Clo-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (2,2 g, hợp chất 36c) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

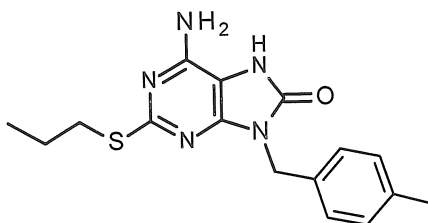
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36d)



36d

Hợp chất 36d được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 4, bằng cách sử dụng 6-clo-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36c) thay cho 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1h). 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (2,0 g, hợp chất 36d) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

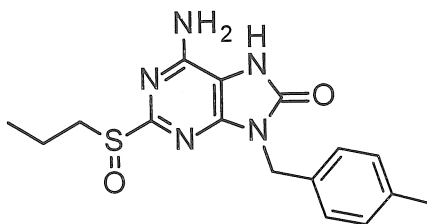
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36e)



36e

Hợp chất 36e được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 5 bằng cách sử dụng 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36d) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1i). 6-amino-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (1,0 g, hợp chất 36e) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330.

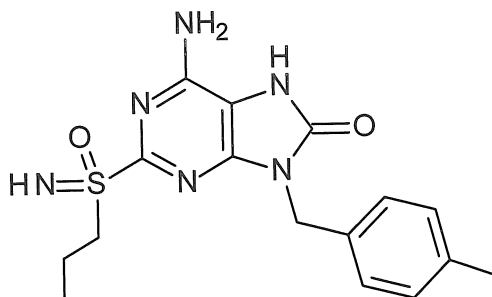
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36f)



36f

Hợp chất 36f được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-2-propylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36e) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfinyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1c). 6-amino-2-propylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (220 mg, hợp chất 36f) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36g)



36g

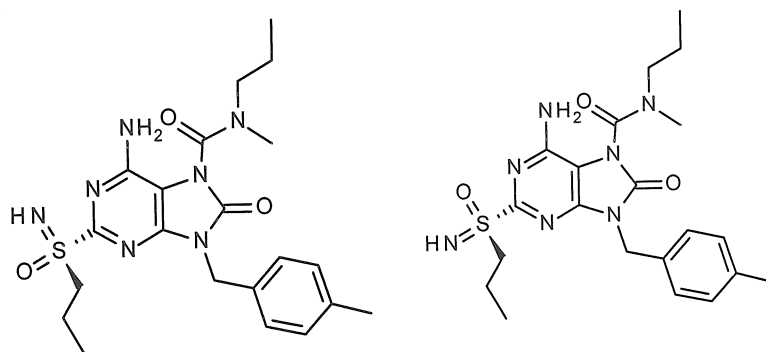
Hợp chất 36g được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 7 bằng cách sử dụng 6-amino-2-propylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36f) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1d). 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (127 mg, hợp chất 36g) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,67 (br. s., 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 4,91 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,62 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

Tách hợp chất 36g bằng HPLC không đối xứng tạo ra hợp chất 36g-A (sắc ký rửa giải nhanh, 50 mg) và hợp chất 36g-B (sắc ký rửa giải chậm, 49 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng với isopropanol 30% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3.

Hợp chất 36g-A: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,51 (s, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (s, 2 H), 4,91 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

Hợp chất 36g-B: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,54 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

Bước 8: Điều chế hợp chất 6-amino-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-2[S(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit và 6-amino-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-2[S(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 36-A và Ví dụ 36-B)



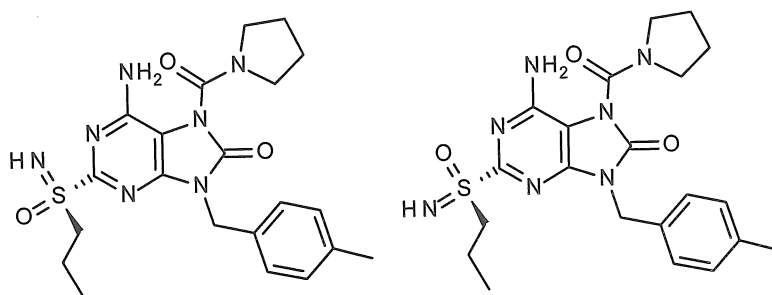
Ví dụ 36-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 36g-A thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e). Ví dụ 36-A (108 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,87 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,33-3,57 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,52-1,73 (m, 4H), 0,75-0,97 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 460.

Ví dụ 36-B được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 36g-B thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-

7*H*-purin-8-on (hợp chất 1e). Ví dụ 36-B(125 mg): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,27 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,87 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,33-3,57 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,52-1,73 (m, 4H), 0,75-0,97 (m, 5H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 460.

Ví dụ 37-A và Ví dụ 37-B

6-amino-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)-7-(pyrrolidin-1-carbonyl)purin-8-on và 6-amino-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)-7-(pyrrolidin-1-carbonyl)purin-8-on



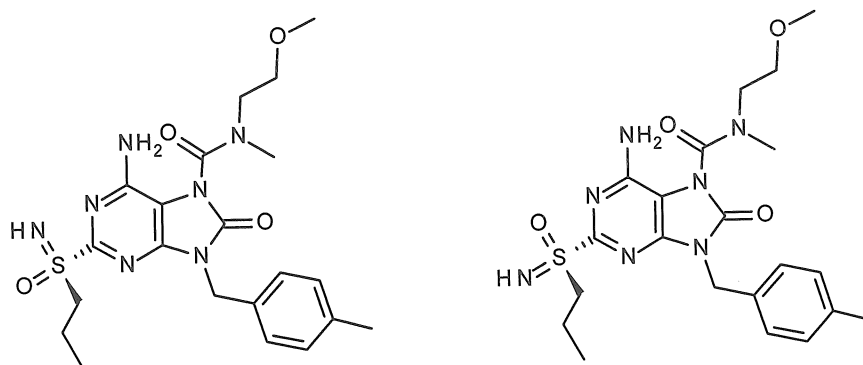
Ví dụ 37-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 36g-A và pyrrolidin-1-carbonyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA).

Ví dụ 37-A (390 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,31 - 7,11 (m, 4H), 7,04 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,97 - 1,81 (m, 4H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 458,2.

Ví dụ 37-B (125 mg) được điều chế tương tự theo Ví dụ 37-A bằng cách sử dụng Hợp chất 36g-B thay cho Hợp chất 36g-A. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,28 - 7,14 (m, 4H), 7,04 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 4H), 1,65 - 1,60 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 458,3.

Ví dụ 38-A và Ví dụ 38-B

6-amino-*N*-(2-metoxyletyl)-*N*-metyl-8-oxo-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit và 6-amino-*N*-(2-metoxyletyl)-*N*-metyl-8-oxo-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit



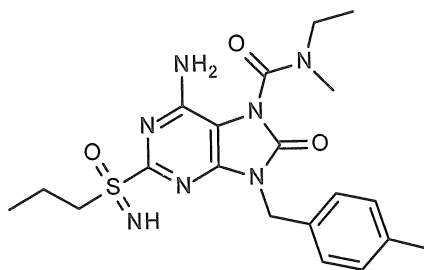
Ví dụ 38-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 36g-A và *N*-(2-metoxyletyl)-*N*-metyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AB) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA).

Ví dụ 38-A (57,8 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 3H), 3,09 - 3,08 (m, 3H), 3,08 - 3,05 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,77 - 1,54 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 476,3.

Ví dụ 38-B (46,6 mg) được điều chế tương tự theo Ví dụ 38-A bằng cách sử dụng Hợp chất 36g-B thay cho Hợp chất 36g-A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 3H), 3,09 - 3,08 (m, 3H), 3,08 - 3,05 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,77 - 1,54 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 476,3.

Ví dụ 39

6-amino-*N*-etyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit

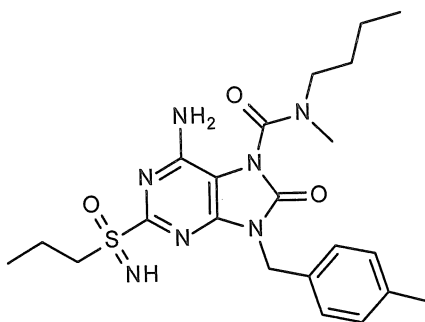


39

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng *N*-ethyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua và 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36g) thay cho *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA) và 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e). 6-amino-*N*-ethyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (141,8 mg, Ví dụ 39) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,89 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,24 - 4,07 (m, 1H), 3,52 - 3,35 (m, 4H), 3,10 - 2,95 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,24 - 1,10 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 446,1.

Ví dụ 40

6-amino-*N*-butyl-*N*-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit



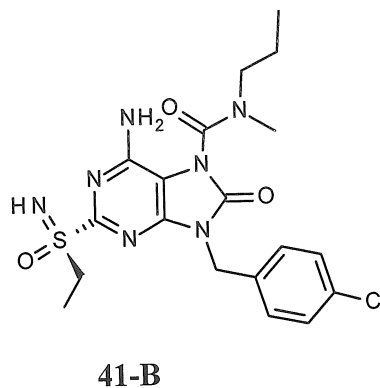
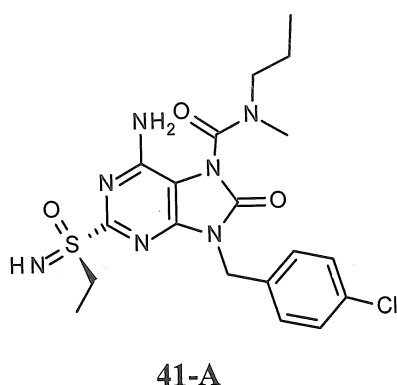
40

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 36g) và *N*-butyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-*N*-butyl-*N*-metyl-8-oxo-2-

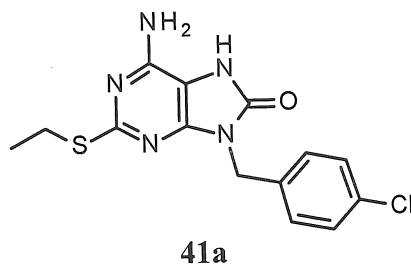
(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (32 mg, Ví dụ 40) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,28 - 7,14 (m, 4H), 6,88 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 3H), 2,53 - 2,51 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,42 - 1,26 (m, 2H), 0,97 - 0,74 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 474,3

Ví dụ 41-A và Ví dụ 41-B

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(*R*)-etyl sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 41-A) và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(*S*)-etyl sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 41-B)

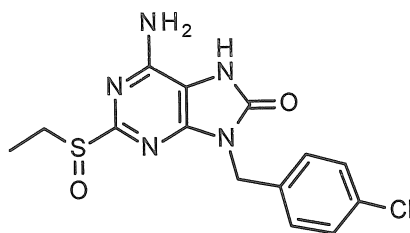


Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-etyl sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 41a)



Hợp chất 41a được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 3 bằng cách sử dụng iodoetan và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 34b) thay cho bromopropan và 6-amino-9-phenylmetyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1b). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-etyl sulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,5 g, hợp chất 41a) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 336.

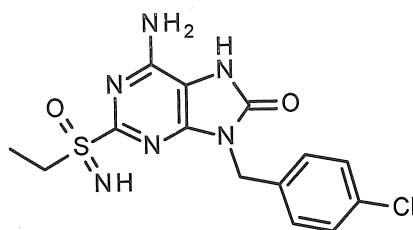
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-(4-clobenzyl)-2-ethylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 41b)



41b

Hợp chất 41b được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 4 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-ethylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 41a) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1c). 6-amino-9-(4-clobenzyl)-2-ethylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (1,94 g, hợp chất 41b) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

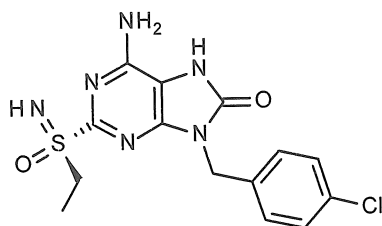
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(ethylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 41c)



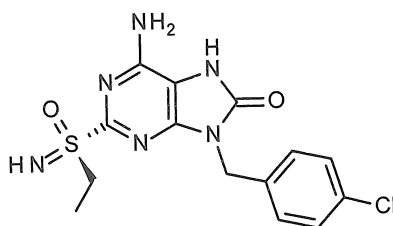
41c

Hợp chất 41c được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 5 bằng cách sử dụng 6-amino-9-(4-clobenzyl)-2-ethylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 41b) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-methylsulfinyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1d). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(ethylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (217 mg, Ví dụ 41c) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,61 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 6,98 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 367,0.

Tách hợp chất của Hợp chất 41c bằng HPLC không đối xứng tạo ra Hợp chất 41c-A (sắc ký rửa giải nhanh, 31,8 mg) và hợp chất 41c-B (sắc ký rửa giải chậm, 10 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak IC-3.

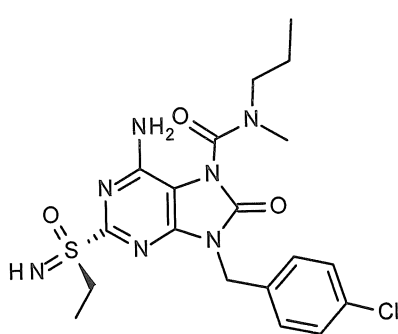
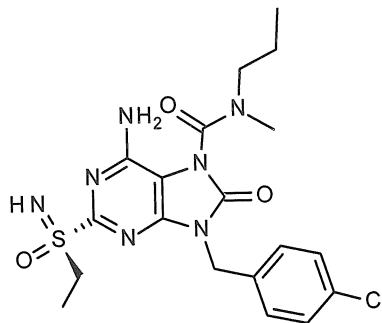
**41c-A**

Hợp chất 41c-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,76 (s, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,01 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367,0.

**41c-B**

Hợp chất 41c-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,70 (s, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 4H), 7,01 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367,0.

Bước 4: 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(R)-etyl sulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 41-A) và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(S)-etyl sulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 41-B)

**41-A****41-B**

Ví dụ 41-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 41c-B thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1e). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(R)-etyl sulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 41-A, 78 mg)

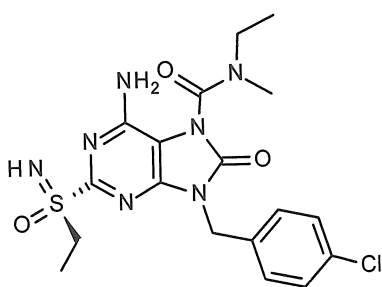
thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,43 - 7,41 (m, 4H), 6,90 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,39 - 3,38 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 3H), 1,69 - 1,52 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H), 0,95 - 0,66 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 466,1.

Ví dụ 41-B (125 mg) được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 41c-A thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1e). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(S)-etyl sulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 41-B, 38 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,43 - 7,41 (m, 4H), 6,90 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,40 - 3,39 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 3H), 0,93 - 0,73 (m, 3H). (MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 466,2.

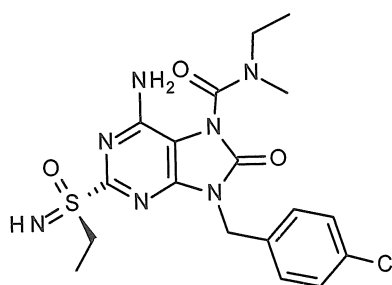
Hóa học lập thể của Ví dụ 41-B được xác định bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn được thể hiện trên Fig. 1.

Ví dụ 42-A và Ví dụ 42-B

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-N-etyl-2[S(S)-etyl sulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 42-A) và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-N-etyl-2-[S(R)-etyl sulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 42-B)



42-A



42-B

Ví dụ 42-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 41c-A và N-etyl-N-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1e) và N-metyl-N-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-N-etyl-2[S(S)-etyl sulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 42-A, 40 mg) thu

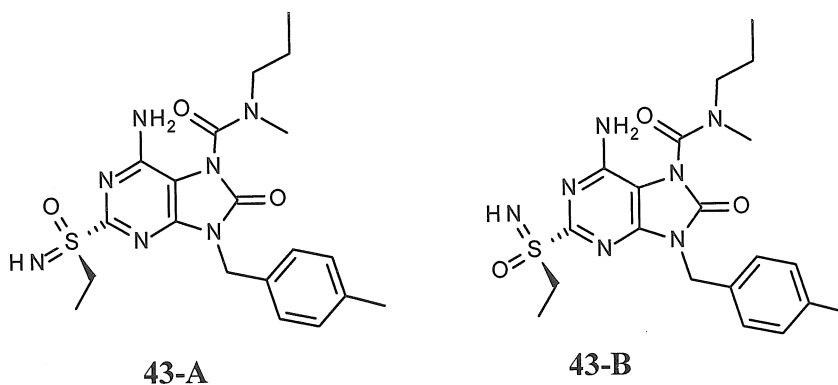
được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,43 - 7,41 (m, 4H), 6,90 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 1,20 - 1,14 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 452,2.

Ví dụ 42-B được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 41c-B và *N*-etyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-etylsulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 42-B, 38 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,43 - 7,41 (m, 4H), 6,91 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 3H), 1,23 - 1,11 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 452,2.

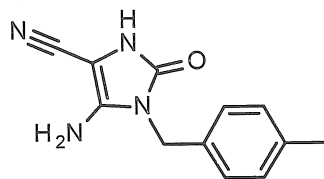
Hóa học lập thể của Ví dụ 42-A được xác định bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn được thể hiện trên Fig. 2.

Ví dụ 43-A và Ví dụ 43-B

6-amino-2-[*S*(*R*)-etylsulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 43-A) và 6-amino-2-[*S*(*S*)-etylsulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 43-B)



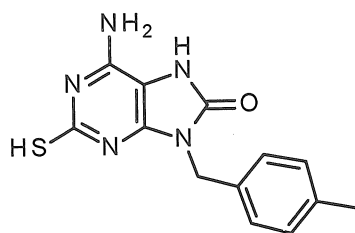
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolylmetyl)-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 43a)



43a

Hợp chất 43a được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 1 bằng cách sử dụng 4-metylbenzyl isoxyanat thay cho benzyl isoxyanat. 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolylmetyl)-1*H*-imidazol-5-carbonitril (26,6 g, hợp chất 43a) thu được dưới dạng chất rắn màu xám và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 229,2.

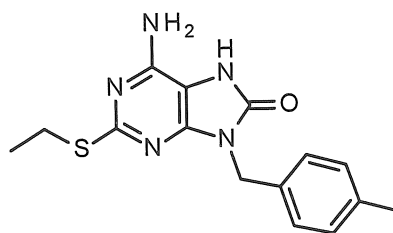
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-(*p*-tolylmetyl)-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 43b)



43b

Hợp chất 43b được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 2 bằng cách sử dụng 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolylmetyl)-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp chất 43a) thay cho 4-amino-3-benzyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 1a). 6-amino-9-(*p*-tolylmetyl)-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (20,0 g, hợp chất 43b) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 288.

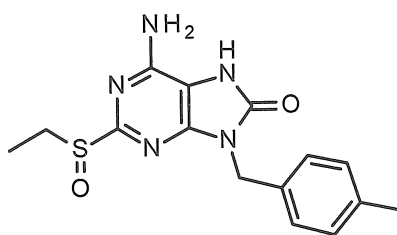
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 43c)



43c

Hợp chất 43c được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 3 bằng cách sử dụng 6-amino-9-(*p*-tolylmetyl)-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 43b) và iodoetan thay cho 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1b) và bromopropan. 6-amino-2-etylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (13 g, hợp chất 43c) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 316.

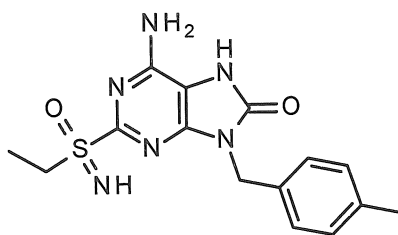
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-2-etylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 43d)



43d

Hợp chất 43d được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 4 bằng cách sử dụng 6-amino-2-etylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 43c) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1c). 6-amino-2-etylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (3,5 g, hợp chất 43d) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(etylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 43e)

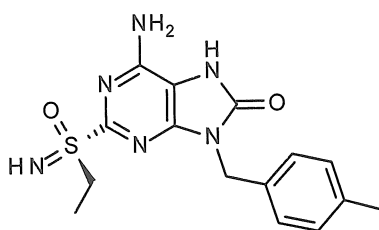


43e

Hợp chất 43e được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 5 bằng cách sử dụng 6-amino-2-etylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 43d) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1d). 6-amino-2-(etylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (530 mg, hợp chất 43e) thu được

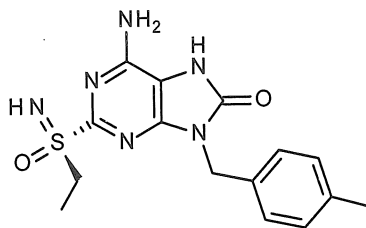
dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,53 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 6,94 (br. s., 2H), 4,91 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 347.

Tách hợp chất của Hợp chất 43e bằng HPLC không đối xứng tạo ra Hợp chất 43e-A (sắc ký rửa giải nhanh, 56,8 mg) và hợp chất 43e-B (sắc ký rửa giải chậm, 56,7 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak AD-3.



43e-A

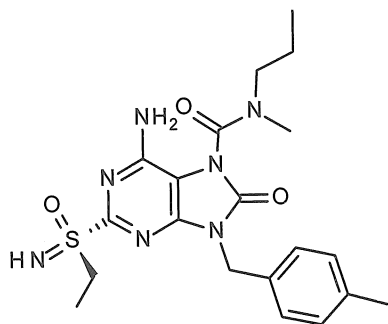
Hợp chất 43e-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,52 (br. s., 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,94 (br. s., 2H), 4,90 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 347.



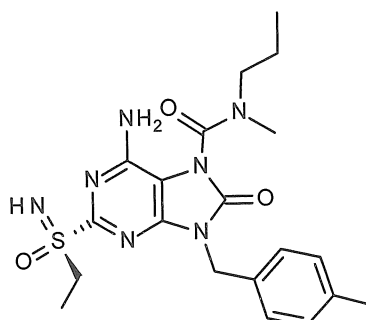
43e-B

Hợp chất 43e-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,56 (br. s., 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,95 (br. s., 2H), 4,90 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,44 - 3,29 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 347.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-[S(R)-ethylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-9-(p-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 43-A) và 6-amino-2-[S(S)-ethylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-9-(p-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 43-B)



43-A



43-B

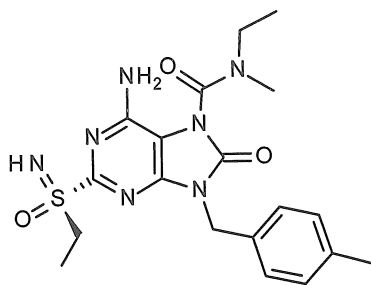
Ví dụ 43-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 43e-A thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1e). 6-amino-2-[S(R)-ethylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 43-A, 58,1 mg, sắc ký rửa giải nhanh, isopropanol từ 5% đến 40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,88 (br. s., 2H), 5,03 - 4,87 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,61 - 3,36 (m, 4H), 3,11 - 2,96 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,72 - 1,45 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 - 0,65 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446.

Ví dụ 43-B được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 43e-B thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1e). 6-amino-2-[S(S)-ethylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 43-B, 40,1 mg, sắc ký rửa giải chậm, isopropanol từ 5% đến 40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,89 (br. s., 2H), 5,03 - 4,86 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 4H), 3,08 - 3,00 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,70 - 1,48 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 - 0,71 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446,3.

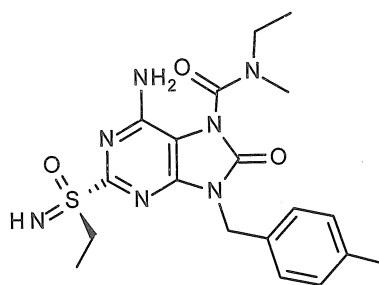
Hóa học lập thể của Ví dụ 43-B được xác định bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn được thể hiện trên Fig. 3.

Ví dụ 44-A và Ví dụ 44-B

6-amino-N-etyl-2[S(S)-ethylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 44-A) và 6-amino-N-etyl-2-[S(R)-ethylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 44-B)



44-A



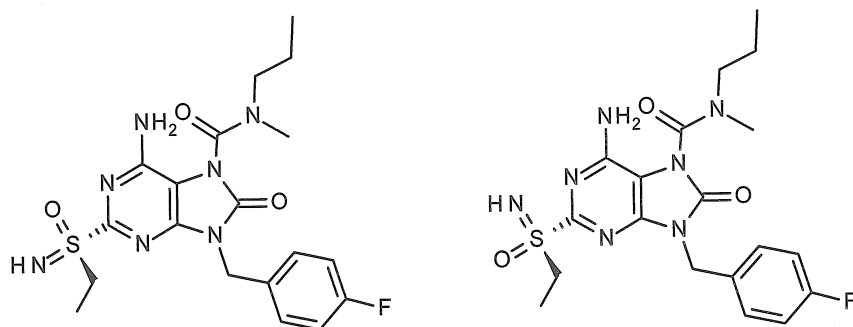
44-B

Ví dụ 44-A được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 43e-B và *N*-etyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-ethylsulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 44-A, 73,1 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,19 (br. s., 1H), 3,48 - 3,39 (m, 4H), 3,06 - 3,00 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,29 - 1,04 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 432.

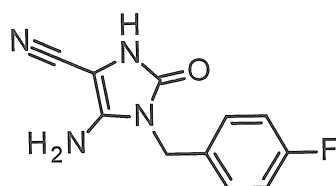
Ví dụ 44-B được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 43e-A và *N*-etyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-ethylsulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit (Ví dụ 44-B, 46,7 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,19 (br. s., 1H), 3,50 - 3,39 (m, 4H), 3,10 - 2,96 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,27 - 1,10 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 432.

Ví dụ 45-A và Ví dụ 45-B

6-amino-2-[*S*(*R*)ethylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit và 6-amino-2-[*S*(*S*)ethylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit



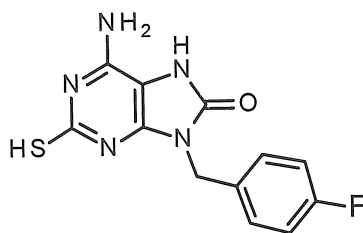
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-[(4-flophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 45a)



45a

Hợp chất 45a được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 1 bằng cách sử dụng 4-flobenzyl isoxyanat thay cho benzyl isoxyanat. 4-amino-3-[(4-flophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (48 g, hợp chất 45a) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 233.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 45b)

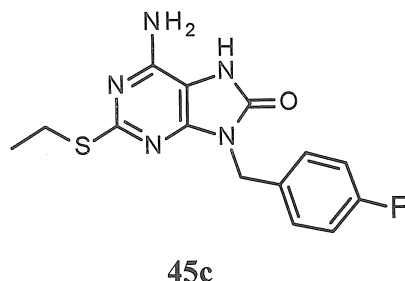


45b

Hợp chất 45b được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 4-amino-3-[(4-flophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 45a) thay cho 4-amino-3-phenylmetyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 1a). 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on

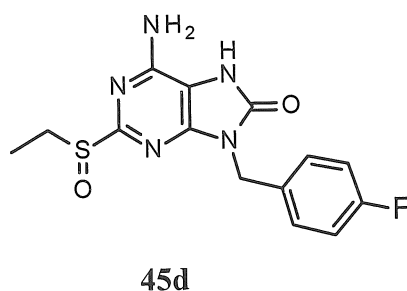
(32,0 g, hợp chất 45b) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 292.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (Hợp chất 45c)



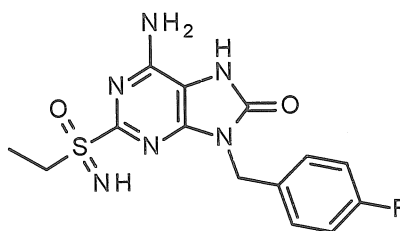
Hợp chất 45c được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 3 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-fluorophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 45b) và iodoetan thay cho 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 1b) và bromopropan. 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-[(4-fluorophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (5,6 g, hợp chất 45c) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 320.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-ethylsulfinyl-9-[(4-fluorophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (Hợp chất 45d)



Hợp chất 45d được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 4 bằng cách sử dụng 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-[(4-fluorophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (Hợp chất 45c) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 1c). 6-amino-2-ethylsulfinyl-9-[(4-fluorophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (4,8 g, hợp chất 45d) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 332.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-[(4-fluorophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (Hợp chất 45e)



45e

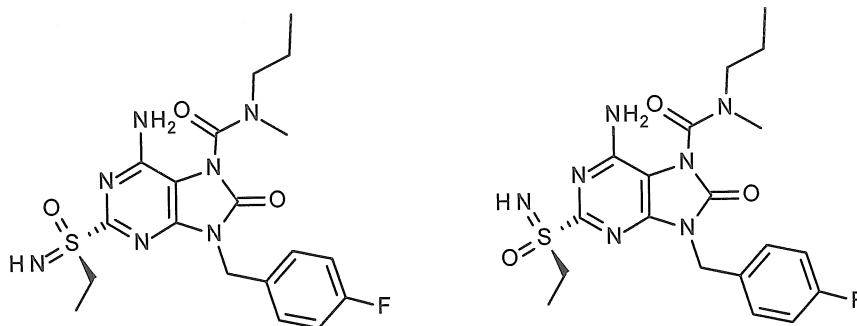
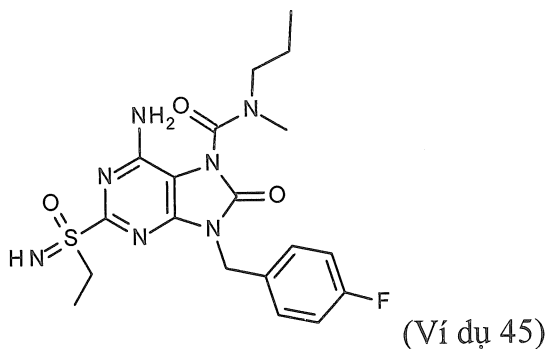
Hợp chất 45e được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 5 bằng cách sử dụng 6-amino-2-ethylsulfinyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (Hợp chất 45d) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 1d). 6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (2,9 g, hợp chất 45e) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,57 (br. s., 1H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,97 (br. s., 2H), 4,94 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 351.

Tách hợp chất của Hợp chất 45e bằng HPLC không đối xứng tạo ra Hợp chất 45e-A (sắc ký rửa giải nhanh, 85,4 mg) và hợp chất 45e-B (sắc ký rửa giải chậm, 36,4 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak AD-3.

Hợp chất 45e-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,53 (br. s., 1H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 351.

Hợp chất 45e-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,53 (br. s., 1H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H) 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 351.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 45), 6-amino-2-[S(R)ethylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit và 6-amino-2-[S(S)ethylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 45-A và Ví dụ 45-B).



Ví dụ 45 được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-[(4-fluorophenyl)methyl]-7H-purin-8-on (Hợp chất 45e) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1e). 6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-[(4-fluorophenyl)methyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit (162,4 mg, Ví dụ 45) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tách hợp chất của Ví dụ 45 bằng HPLC không đối xứng tạo ra Ví dụ 45-A (sắc ký rửa giải nhanh, 85,3 mg) và Ví dụ 45-B (sắc ký rửa giải chậm, 52 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3

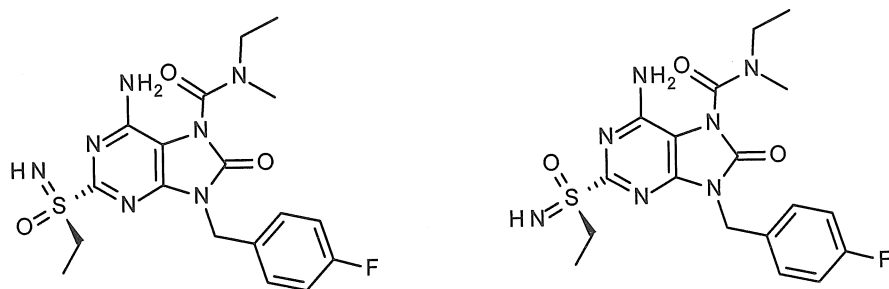
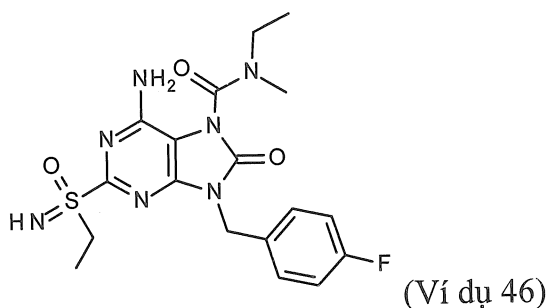
Ví dụ 45-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 4H), 3,10 - 3,01 (m, 3H), 1,69 - 1,49 (m, 2H), 1,25 - 1,14 (m, 3H), 0,94 - 0,72 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Ví dụ 45-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,54 - 7,38 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,01 - 6,72 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 4H),

3,10 - 3,01 (m, 3H), 1,76 - 1,50 (m, 2H), 1,25 - 1,16 (m, 3H), 0,99 - 0,69 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Ví dụ 46-A và Ví dụ 46-B

6-amino-*N*-etyl-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 46), 6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(etylsulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit và 6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(etylsulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 46-A và Ví dụ 46-B).



Ví dụ 46 được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 45e) và *N*-etyl-*N*-metyl carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-*N*-etyl-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (51 mg, Ví dụ 46) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 1,21 - 1,14 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 436.

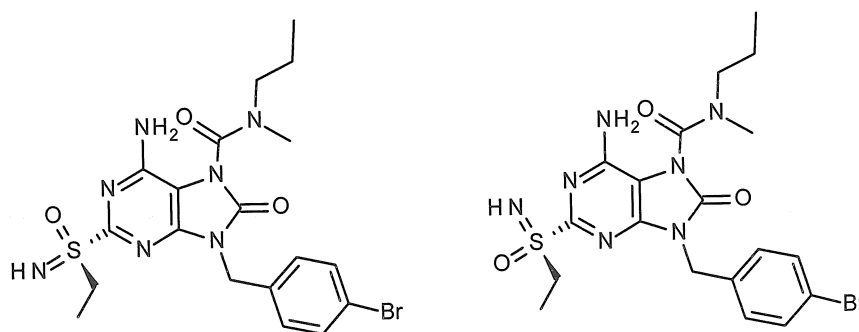
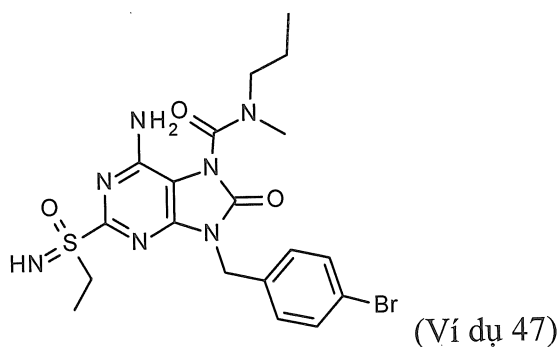
Tách hợp chất của Ví dụ 46 bằng HPLC không đối xứng tạo ra Ví dụ 46-A (sắc ký rửa giải nhanh, 72 mg) và Ví dụ 46-B (sắc ký rửa giải chậm, 45 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3

Ví dụ 46-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 1,21-1,14 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 436.

Ví dụ 46-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,92 (br. s., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,20 (br. s., 1H), 3,47 - 3,32 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 1,23 - 1,19 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 436.

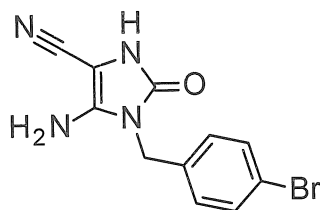
Ví dụ 47-A và Ví dụ 47-B

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(etyl sulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 47), 6-amino-2-[*S*(*R*)-etyl sulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit và 6-amino-2-[*S*(*S*)-etyl sulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit



Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-[(4-bromophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-

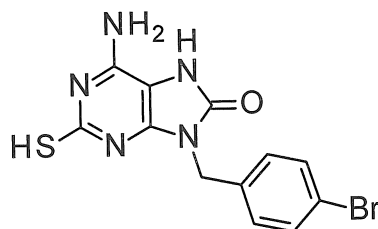
carbonitril (Hợp chất 47a)



47a

Hợp chất 47a được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 1 bằng cách sử dụng 4-bromobenzyl isoxyanat thay cho benzyl isoxyanat. 4-amino-3-[(4-bromophenyl)methyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (500 mg, hợp chất 47a) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,94 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,52 (br. s., 2H), 4,74 (s, 2H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 293.

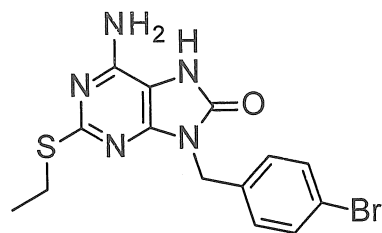
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)methyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 47b)



47b

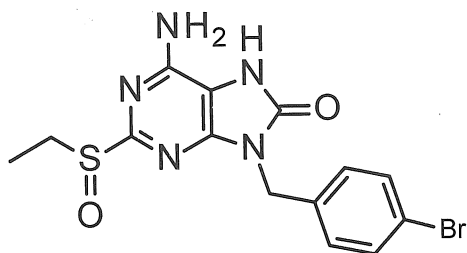
Hợp chất 47b được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 4-amino-3-[(4-bromophenyl)methyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 47a) thay cho 4-amino-3-phenylmethyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (Hợp chất 1a). 6-amino-9-[(4-bromophenyl)methyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (300 mg, hợp chất 47b) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-[(4-bromophenyl)methyl]-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 47c)

**47c**

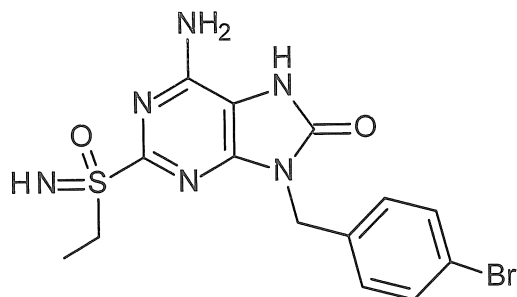
Hợp chất 47c được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 3 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 45b) và iodoetan thay cho 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1b) và bromopropan. 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-[(4-bromophenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (5,6 g, hợp chất 47c) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-ethylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 47d)

**47d**

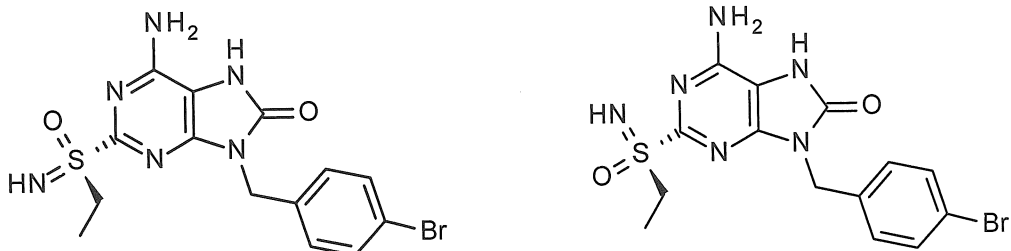
Hợp chất 47d được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-ethylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 47c) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfanyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1c). 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-ethylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (3,2 g, hợp chất 47d) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 396.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(ethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 47e)



47e

Hợp chất 47e được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp B, Bước 7 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-ethylsulfinyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 47d) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (Hợp chất 1d). 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(ethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (4,0 g, hợp chất 47e) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 411.



Hợp chất 47e-A và hợp chất 47e-B

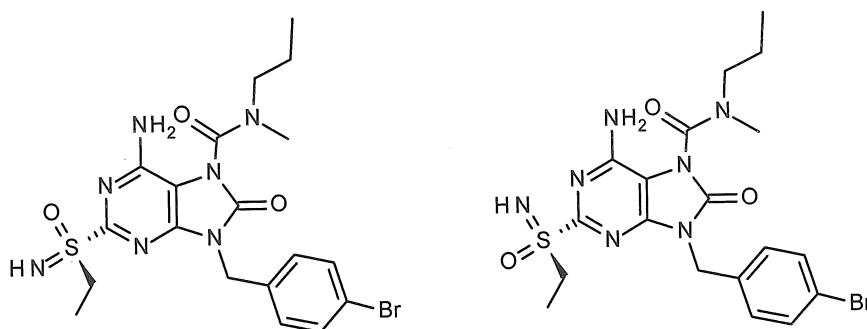
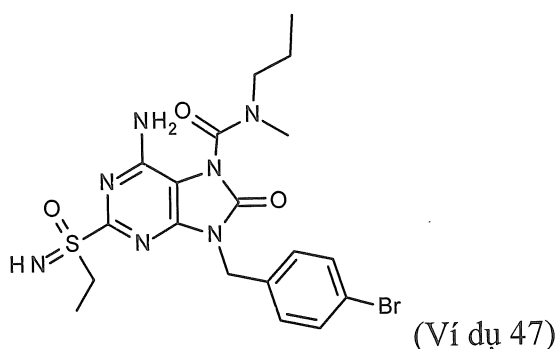
Tách hợp chất của Hợp chất 47e bằng HPLC không đối xứng tạo ra Hợp chất 47e-A (sắc ký rửa giải nhanh, 112 mg) và hợp chất 47e-B (sắc ký rửa giải chậm, 99 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3.

Hợp chất 47e-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,58 (br. s., 1H), 7,52-7,54 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,31-7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,54 (br. s., 2H), 4,93 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 411.

Hợp chất 47e-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,58 (br. s., 1H), 7,54-7,52

(d, $J = 8,0$, 2H), 7,31-7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 4,93 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 411.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(etyl sulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 47), 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-[S(*R*)-etyl sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit và 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-[S(*S*)-etyl sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit (Ví dụ 47-A và Ví dụ 47-B).



(Ví dụ 47-A và Ví dụ 47-B)

Ví dụ 47 được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(etyl sulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 47e) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propyl sulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (Hợp chất 1e). 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(etyl sulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit (570 mg, Ví dụ 47) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,92 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 3,05 - 3,02 (m, 3H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,93-0,75 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 510.

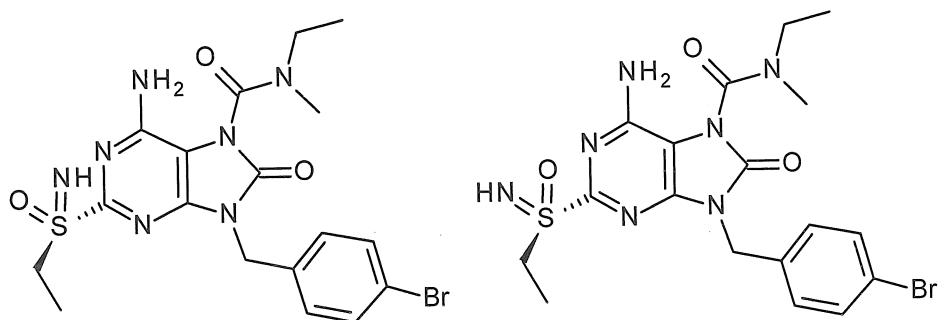
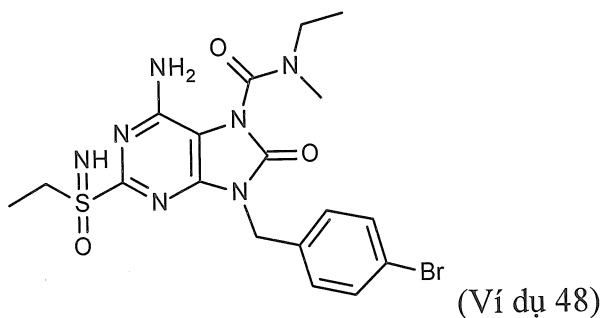
Tách hợp chất của Ví dụ 47 bằng HPLC không đối xứng tạo ra Ví dụ 47-A (sắc ký rửa giải nhanh, 260 mg) và Ví dụ 47-B (sắc ký rửa giải chậm, 266 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3

Ví dụ 47-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,56 - 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36-7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 4H), 3,05 - 3,02 (m, 3H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 3H), 0,93-0,75 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 510.

Ví dụ 47-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,54 - 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36-7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 4H), 3,06 - 3,02 (m, 3H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 3H), 0,93-0,75 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 510.

Ví dụ 48-A và Ví dụ 48-B

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-(etyl sulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 48), 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(etyl sulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit và 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(etyl sulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit (Ví dụ 48-A và Ví dụ 48-B).



(Ví dụ 48-A và Ví dụ 48-B)

Ví dụ 48 được điều chế tương tự theo Ví dụ 1, Phương pháp A, Bước 6 bằng cách sử dụng 6-amino-9-[(4-bromophenyl)methyl]-2-(ethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 47e) và *N*-ethyl-*N*-metyl-carbamoyl clorua thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (Hợp chất 1e) và *N*-metyl-*N*-propyl-carbamoyl clorua (Hợp chất trung gian AA). 6-amino-9-[(4-bromophenyl)methyl]-2-(ethylsulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-oxo-*N*-propyl-purin-7-carboxamit (469 mg, Ví dụ 48) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,56 - 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36-7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 496.

Tách hợp chất của Ví dụ 48 bằng HPLC không đối xứng tạo ra Ví dụ 48-A (sắc ký rửa giải nhanh, 198 mg) và Ví dụ 48-B (sắc ký rửa giải chậm, 202 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng bằng metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO $_2$ trên cột ChiralPak AD-3.

Ví dụ 48-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,56 - 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36-7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,92 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,19 - 4,18 (m, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 1,20-1,14 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 496.

Ví dụ 48-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,56 - 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36-7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,92 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,24 (br. s., 1H), 3,58 - 3,41 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 1,26-1,01 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 496.

Ví dụ 49

Hoạt tính của các hợp chất và các ví dụ trong thử nghiệm HEK293-hTLR-7

Thử nghiệm các tế bào HEK293-Blue-hTLR-7:

Dòng tế bào HEK293-Blue-hTLR-7 ổn định được mua từ InvivoGen (Cat.#: hkb-htlr7, San Diego, California, USA). Các tế bào này được thiết kế để nghiên cứu mức kích thích của TLR7 ở người bằng cách theo dõi sự hoạt hóa của NF- κ B. Gen thông báo SEAP (phosphatase kiềm của phôi được tiết ra) được đặt dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu nhỏ IFN- β , được dung hợp với năm điểm gắn kết NF- κ B và AP-1. SEAP được kích thích bằng cách hoạt hóa NF- κ B và AP-1 thông qua mức kích thích các tế

bào HEK293-Blue hTLR7 bằng các phối tử TLR7. Do đó, sự biểu hiện của gen thông báo được điều tiết bởi gen khởi đầu NF- κ B khi kích thích TLR7 ở người trong 20 giờ. Hoạt tính của gen thông báo SEAP trong dịch nổi nuôi cấy tế bào được xác định bằng cách sử dụng kit QUANTI-Blue™ (Cat.#: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, USA) ở bước sóng là 640 nm, môi trường phát hiện trở thành màu tím hoặc màu xanh da trời khi có mặt phosphatase kiềm.

Các tế bào HEK293-Blue-hTLR7 được ủ ở mật độ bằng 250.000~450.000 tế bào/mL với thể tích là 180 μ L trong đĩa có 96 lỗ trong môi trường Eagle đã được biến đổi của Dulbecco (DMEM) chứa 4,5 g/L glucoza, 50 U/mL penixilin, 50 mg/mL streptomycin, 100 mg/mL Normoxin, 2 mM L-glutamin, 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê được bất hoạt bằng nhiệt trong 24 giờ. Sau đó, các tế bào HEK293-Blue-hTLR-7 này được ủ cùng với bổ sung 20 μ L hợp chất thử nghiệm trong dãy pha loãng khi có mặt DMSO ở nồng độ cuối cùng là 1% và tiến hành ủ ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ CO₂ trong 20 giờ. Sau đó, 20 μ L dịch nổi nuôi cấy từ mỗi lỗ được ủ bằng 180 μ L dung dịch cơ chất màu xanh da trời Quanti 37°C trong 2 giờ và đọc độ hấp phụ ở bước sóng 620~655 nm sử dụng quang phổ kế. Con đường truyền tín hiệu mà sự hoạt hóa TLR7 sẽ làm hoạt hóa NF- κ B xuôi dòng đã được chấp nhận một cách rộng rãi, và do đó, thử nghiệm gen thông báo tương tự cũng đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá chất chủ vận TLR7 (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, các trang 329.sci; Hiroaki Hemmi *et al*, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002)).

Các hợp chất và các ví dụ của sáng chế đã được kiểm nghiệm trong thử nghiệm HEK293- hTLR-7 về hoạt động chủ vận TLR7 của chúng như được mô tả trong bản mô tả và các kết quả được liệt kê trong Bảng 1. Các ví dụ về tiền dược chất được tìm thấy là có EC₅₀ nằm trong khoảng từ 2,1 μ M đến khoảng 1000 μ M, các hợp chất của các dạng hoạt tính được tìm thấy có giá trị EC₅₀ nhỏ hơn 0,2 μ M. Tỷ lệ tính được giữa EC₅₀(tiền dược chất) / EC₅₀(dạng hoạt tính) là nằm trong khoảng từ 32 đến 7600.

Bảng 1. Hoạt tính của các hợp chất của Ví dụ và các hợp chất của sáng chế trong thử nghiệm HEK293-hTLR-7

Tiền dược chất	HEK293-hTLR-7 EC ₅₀ (Tiền dược chất, μ M)	Dạng hoạt tính tương ứng	HEK293-hTLR-7 EC ₅₀ (Dạng hoạt tính, μ M)	Tỷ lệ (EC ₅₀ (tiền dược chất) / EC ₅₀ (dạng hoạt tính))
Ví dụ 1	50,4	Hợp chất 1e	0,065	775,4
Ví dụ 1-A	42,5	Hợp chất 1e-A	0,067	634,3
Ví dụ 1-B	27	Hợp chất 1e-B	0,086	314,0
Ví dụ 2	32	Hợp chất 1e	0,065	372,1
Ví dụ 2-A	3,7	Hợp chất 1e-B	0,086	43,0
Ví dụ 2-B	4,4	Hợp chất 1e-A	0,067	65,7
Ví dụ 3	15,1	Hợp chất 1e	0,065	232,3
Ví dụ 4	23	Hợp chất 1e	0,065	353,8
Ví dụ 5	41	Hợp chất 1e	0,065	630,8
Ví dụ 6	82,3	Hợp chất 1e	0,065	1266,2
Ví dụ 7	19,9	Hợp chất 1e	0,065	306,2
Ví dụ 8	2,1	Hợp chất 1e	0,065	32,3
Ví dụ 9	19,2	Hợp chất 1e	0,065	295,4
Ví dụ 10	68,5	Hợp chất 1e	0,065	1053,8
Ví dụ 11	5,6	Hợp chất 1e	0,065	86,2

Ví dụ 12	43,9	Hợp chất 1e	0,065	675,4
Ví dụ 13	67	Hợp chất 1e	0,065	1030,8
Ví dụ 14	2,4	Hợp chất 1e	0,065	36,9
Ví dụ 15	494	Hợp chất 1e	0,065	7600
Ví dụ 16	32,1	Hợp chất 1e	0,065	493,8
Ví dụ 25	24,2	Hợp chất 1e	0,065	372,3
Ví dụ 26	13,4	Hợp chất 1e	0,065	206,2
Ví dụ 27	31,7	Hợp chất 1e	0,065	487,7
Ví dụ 28	6,9	Hợp chất 1e	0,065	106,2
Ví dụ 29	48,8	Hợp chất 1e	0,065	750,8
Ví dụ 32	22,5	Hợp chất 1e	0,065	346,2
Ví dụ 34-A	6,0	Hợp chất 34e-A	0,014	428,6
Ví dụ 34-B	6,36	Hợp chất 34e-B	0,011	578,2
Ví dụ 36-A	31,8	Hợp chất 36g-A	0,019	1673,7
Ví dụ 37-A	26,6	Hợp chất 36g-A	0,019	1400
Ví dụ 37-B	47,4	Hợp chất 36g-B	0,022	2154,5
Ví dụ 38-A	26,2	Hợp chất 36g-A	0,019	1378,9
Ví dụ 38-B	19,5	Hợp chất 36g-B	0,022	886,4
Ví dụ 39	4,3	Hợp chất 36g	0,027	159,3
Ví dụ 40	52,8	Hợp chất 36g	0,027	1955,6

Ví dụ 41	36	Hợp chất 41c	0,053	679,2
Ví dụ 41-A	44,1	Hợp chất 41c-B	0,085	518,8
Ví dụ 41-B	32,1	Hợp chất 41c-A	0,071	452,1
Ví dụ 42-A	40,5	Hợp chất 41c-A	0,071	570,4
Ví dụ 42-B	49,2	Hợp chất 41c-B	0,085	578,8
Ví dụ 43-A	110	Hợp chất 43e-A	0,11	1000
Ví dụ 43-B	78,4	Hợp chất 43e-B	0,035	2240
Ví dụ 44-A	65,4	Hợp chất 43e-B	0,035	1868,6
Ví dụ 44-B	96,7	Hợp chất 43e-A	0,11	879,1
Ví dụ 45-A	153	Hợp chất 45e-B hoặc Hợp chất 45e-A	0,26 hoặc 0,39	588 hoặc 392
Ví dụ 45-B	>1000	Hợp chất 45e-B hoặc Hợp chất 45e-A	0,26 hoặc 0,39	>3846 hoặc >2564
Ví dụ 46-A	45,5	Hợp chất 45e-A hoặc Hợp chất 45e-B	0,26 hoặc 0,39	175 hoặc 116,7
Ví dụ 46-B	45,7	Hợp chất 45e-B hoặc Hợp chất 45e-A	0,26 hoặc 0,39	175,7 hoặc 117,2
Ví dụ 47-A	10,9	Hợp chất 47e-A hoặc	0,021 hoặc 0,025	519,0 hoặc 436

		Hợp chất 47e-B		
Ví dụ 47-B	13,1	Hợp chất 47e-A hoặc Hợp chất 47e-B	0,021 hoặc 0,025	623,8 hoặc 524
Ví dụ 48-A	18,3	Hợp chất 47e-A hoặc Hợp chất 47e-B	0,021 hoặc 0,025	871,4 hoặc 732
Ví dụ 48-B	20,8	Hợp chất 47e-A hoặc Hợp chất 47e-B	0,021 hoặc 0,025	990,5 hoặc 832

Ví dụ 50

Sự chuyển hóa của các tiền dược chất của hợp chất có công thức (I)

Một nghiên cứu được thực hiện để đánh giá sự chuyển hóa trao đổi chất của các tiền dược chất, hợp chất có công thức (I), để đánh giá dạng hoạt tính tương ứng của nó. Các hợp chất có công thức (I), nếu được dùng làm các tiền dược chất, có thể được chuyển hóa thành hợp chất hoạt tính hoặc các hợp chất khác của sáng chế trong cơ thể. Vi thể gan ở người thường được sử dụng để đánh giá mức độ chuyển hóa trao đổi chất của các tiền dược chất trong cơ thể của người hoặc động vật.

Các nguyên liệu

Hệ đồng yếu tố NADPH bao gồm β -nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP), axit isoxitric và isoxitric dehydrogenaza mua được từ nhà cung cấp Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA). Vi thể gan ở người (Cat No. 452117, Lot No. 38290) thu được từ Corning (Woburn, MA, USA). Các vi thể gan ở chuột (Cat No. M1000, Lot No. 1310028) thu được từ Xenotech.

Dung dịch xử lý của các hợp chất và dung dịch khác

Các hợp chất được hòa tan trong DMSO để tạo ra 10 mM dung dịch gốc. 10 μ L dung dịch gốc được pha loãng bằng axetonitril (990 μ L) để thu được 100 μ M dung dịch xử lý.

Ủ

Các vi thể được ủ trước bằng hợp chất thử nghiệm trong 10 phút ở 37°C trong 100 mM dung dịch đệm kali phosphat có độ pH=7,4. Các phản ứng được kích khởi bằng cách bổ sung hệ tái tạo NADPH để tạo ra thể tích ủ cuối cùng là 200 μ L và được lắc trong bể nước ở 37°C. Hỗn hợp ủ bao gồm các vi thể gan (0,5 mg protein vi thể/mL), các cơ chất (1,0 μ M), và NADP (1 mM), isoxitric dehydrogenaza (1 đơn vị/mL), axit isoxitric (6 mM).

Điều chế các mẫu để phân tích

Tại thời điểm 30 phút, phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 600 μ L axetonitril lạnh (bao gồm 100 ng/mL tolbutamit và 100 ng/mL labetalol là chuẩn nội). Các mẫu được ly tâm ở tốc độ 4000 vòng/phút trong 20 phút và các dịch nổi tạo ra được cho qua phân tích LC-MS/MS.

Các mẫu cho đường cong định cỡ được chuẩn bị như sau. Phân phối 100 μ L/lỗ các vi thể gan và 98 μ L/lỗ dung dịch hệ tái tạo NADPH vào đĩa có 96 lỗ. Đầu tiên bổ sung 600 μ L dung dịch làm dừng, và sau đó là bổ sung 2 μ L dung dịch xử lý đường cong chuẩn và dung dịch xử lý QC.

Phân tích sinh học

Các hợp chất được định lượng trên dụng cụ API4000 LC-MC/MC theo kiểu MRM dương tính với ESI.

Một nghiên cứu được thực hiện để đánh giá sự chuyển hóa trao đổi chất của các tiền dược chất (1 μ M), Ví dụ 1, Ví dụ 1-A, Ví dụ 1-B, Ví dụ 2, Ví dụ 2-A, Ví dụ 2-B, Ví dụ 3, Ví dụ 4, Ví dụ 5, Ví dụ 6, Ví dụ 7, Ví dụ 8, Ví dụ 9, Ví dụ 10, Ví dụ 11, Ví dụ 12, Ví dụ 13, Ví dụ 14, Ví dụ 15, Ví dụ 16, Ví dụ 17, Ví dụ 21, Ví dụ 22, Ví dụ 23, Ví dụ 25, Ví dụ 26, Ví dụ 27, Ví dụ 28 Ví dụ 29, Ví dụ 30, Ví dụ 31, Ví dụ 32, Ví dụ 33, Ví dụ 34-A, Ví dụ 34-B, Ví dụ 36-A, Ví dụ 36-B, Ví dụ 37-A, Ví dụ 37-B, Ví dụ 38-A, Ví dụ 38-B, Ví dụ 39, Ví dụ 40, Ví dụ 41, Ví dụ 41-A, Ví dụ 41-B, Ví dụ 42, Ví dụ 42-A, Ví dụ 42-B, Ví dụ 43, Ví dụ 43-A, Ví dụ 43-B, Ví dụ 44, Ví dụ 44-A, Ví dụ 44-B

và Ví dụ 45-A, Ví dụ 46-A, Ví dụ 46-B, Ví dụ 47-A, Ví dụ 47-B, Ví dụ 48-A, Ví dụ 48-B đối với các dạng hoạt tính tương ứng, hợp chất 1e, hợp chất 1e-A, hợp chất 1e-B, hợp chất 34e-A, hợp chất 34e-B, hợp chất 36g-A, hợp chất 36g-B, hợp chất 36g, hợp chất 41c, hợp chất 41c-B, hợp chất 41c-A, hợp chất 43e, hợp chất 43e-A, hợp chất 43e-B, hợp chất 45e-A, hợp chất 45e-B, hợp chất 47e-A, và hợp chất 47e-B với sự có mặt của vi thể gan ở người. Các kết quả được tóm tắt và được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Sự chuyển hóa trao đổi chất của các tiền dược chất trong vi thể gan ở người

Ví dụ số	Sản phẩm được chuyển hóa tương ứng (dạng hoạt tính)	Nồng độ sản phẩm được chuyển hóa trong vi thể gan ở người (μM)	Ví dụ số	Sản phẩm được chuyển hóa tương ứng (dạng hoạt tính)	Nồng độ sản phẩm được chuyển hóa trong vi thể gan ở người (μM)
Ví dụ 1	Hợp chất 1e	0,0214	Ví dụ 31	Hợp chất 1e	0,005
Ví dụ 1-A	Hợp chất 1e-A	0,018	Ví dụ 32	Hợp chất 1e	0,013
Ví dụ 1-B	Hợp chất 1e-B	0,022	Ví dụ 33	Hợp chất 1e	0,59
Ví dụ 2	Hợp chất 1e	0,028	Ví dụ 34-A	Hợp chất 34e-A	0,2
Ví dụ 2-A	Hợp chất 1e-B	0,036	Ví dụ 34-B	Hợp chất 34e-B	0,088
Ví dụ 2-B	Hợp chất 1e-A	0,029	Ví dụ 36-A	Hợp chất 36g-A	0,02
Ví dụ 3	Hợp chất 1e	0,12	Ví dụ 36-B	Hợp chất 36g-B	0,019
Ví dụ 5	Hợp chất 1e	0,078	Ví dụ 37-A	Hợp chất 36g-A	0,004
Ví dụ 6	Hợp chất 1e	0,074	Ví dụ 37-B	Hợp chất 36g-B	0,002
Ví dụ 7	Hợp chất 1e	0,15	Ví dụ 38-A	Hợp chất 36g-A	0,026
Ví dụ 8	Hợp chất 1e	0,043	Ví dụ 38-B	Hợp chất 36g-B	0,034
Ví dụ 9	Hợp chất 1e	0,002	Ví dụ 40	Hợp chất 36g	0,032
Ví dụ 10	Hợp chất 1e	0,005	Ví dụ 41-A	Hợp chất 41c-B	0,38
Ví dụ 11	Hợp chất 1e	0,001	Ví dụ 41-B	Hợp chất 41c-A	0,36
Ví dụ 12	Hợp chất 1e	0,018	Ví dụ 42-A	Hợp chất 41c-A	0,14
Ví dụ 13	Hợp chất 1e	0,04	Ví dụ 42-B	Hợp chất 41c-B	0,004

Ví dụ 24	Hợp chất 1e	0,026	Ví dụ 43-A	Hợp chất 43e-A	0,014
Ví dụ 15	Hợp chất 1e	0,002	Ví dụ 43-B	Hợp chất 43e-B	0,016
Ví dụ 16	Hợp chất 1e	0,024	Ví dụ 44-A	Hợp chất 43e-B	0,002
Ví dụ 17	Hợp chất 1e	0,075	Ví dụ 44-B	Hợp chất 43e-A	0,002
Ví dụ 21	Hợp chất 1e	0,48	Ví dụ 45-A	Hợp chất 45e-B hoặc Hợp chất 45e-A	0,41
Ví dụ 22	Hợp chất 1e	0,42	Ví dụ 46-A	Hợp chất 45e-A hoặc Hợp chất 45e-B	0,039
Ví dụ 23	Hợp chất 1e	0,42	Ví dụ 46-B	Hợp chất 45e-B hoặc Hợp chất 45e-A	0,18
Ví dụ 25	Hợp chất 1e	0,018	Ví dụ 47-A	Hợp chất 47e-A hoặc Hợp chất 47e-B	0,36
Ví dụ 26	Hợp chất 1e	0,042	Ví dụ 47-B	Hợp chất 47e-B hoặc Hợp chất 47e-A	0,41
Ví dụ 27	Hợp chất 1e	0,11	Ví dụ 48-A	Hợp chất 47e-A hoặc Hợp chất 47e-B	0,11
Ví dụ 28	Hợp chất 1e	0,084	Ví dụ 48-B	Hợp chất 47e-B hoặc Hợp chất 47e-A	0,053

Ví dụ 51

Hiệu quả kháng virus in vivo của hợp chất theo Ví dụ 43-A trong mẫu chuột AAV-HBV

Mẫu động vật

Các con chuột C57BL/6 được 4-6 tuần tuổi, không có mầm bệnh cụ thể, mua được từ nhà cung cấp Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences (SLAC) và được nhốt trong thiết bị chăm sóc động vật trong các lồng thông khí riêng trong các điều kiện kiểm soát nhiệt độ và ánh sáng theo các hướng dẫn của viện chăm sóc động vật (the Institutional Animal Care). Virus AAV-HBV mua được từ Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute (Beijing, China). Virus tái tổ hợp mang 1.3 bản sao của hệ gen HBV được đóng gói thành capsit AAV kiểu huyết thanh 8 (AAV8). Các con chuột C57BL/6 được tiêm 200 μ L virus tái tổ hợp được pha loãng trong dung dịch muối đệm qua tĩnh mạch đuôi. Vào ngày 14, các con chuột được lấy máu để đo kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg) và ADN hệ gen HBV trong huyết thanh, và các con chuột sau đó được chia ngẫu nhiên thành các nhóm theo các gen đánh dấu sinh học HBV này.

Đo gen đánh dấu sinh học HBV

HBsAg và HBeAg trong huyết thanh được đo bằng cách sử dụng bộ kit CLIA (Autobio Diagnostics Co., Ltd., Zhengzhou, China) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Giới hạn dưới để phát hiện đối với HBsAg bằng 0,05 IU/mL. Dịch pha loãng huyết thanh 500 lần được sử dụng để thu được các giá trị trong khoảng thẳng của đường cong chuẩn.

ADN của HBV trong huyết thanh được chiết bằng cách sử dụng MagNA Pure 96 ADN và bộ kit dung lượng nhỏ NA chứa virus - Viral NA Small Volume Kit (Roche) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất. Các mẫu ADN được phân tích bằng PCR định lượng theo thời gian thực (qPCR) bằng cách sử dụng đoạn mồi đặc hiệu HBV và bộ dò để khuếch đại đặc hiệu và phát hiện 128bp vùng hệ gen HBV từ nucleotit từ 2969 đến 3096. Các trình tự của đoạn mồi và ống thông như sau:

Đoạn mồi xuôi: AAGAAAAACCCCGCCTGTAA;

Đoạn mồi ngược: CCTGTTCTGACTACTGCCTCTCC;

HBV-ống thông: 5'TAMRA-CCTGATGTGATGTTCTCCATGTTCAGC-BHQ2-3'.

Sự kháng-HBs trong huyết thanh được thử nghiệm bằng cách sử dụng bộ kit CLIA kháng-HBs (Autobio Diagnostics Co., Ltd., Zhengzhou, China) và kháng thể kháng IgG ở chuột được liên hợp với Biotin (0,5 mg/mL) từ bộ kit Mabtech B Elispot. Kháng thể kháng-IgG Biotin được pha loãng trong PBS ở nồng độ cuối cùng bằng 1µg/mL. 25 µL kháng IgG ở chuột được trộn với các mẫu huyết thanh trong các lỗ của đĩa trong bộ kit CLIA kháng-HBs để ủ 1 giờ. Sau đó rửa đĩa và bổ sung Streptavidin-HRP để ủ 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi lặp lại bước rửa, trộn chất A và B từ bộ kit CLIA và bổ sung 50 µL hỗn hợp trong mỗi lỗ. Sau 5 phút ủ ở nhiệt độ trong phòng, đĩa này được đọc trên thiết bị đọc đĩa Envision (PerkinElmer) để đo phát huỳnh quang.

Kiểu nghiên cứu và các kết quả

Mẫu chuột có sự biểu hiện ở mức cao của cả HBV ADN và HBsAg được tạo ra bằng cách tiêm cho con chuột C57BL/6 bằng virus liên quan đến adeno tái tổ hợp (AAV) mang hệ gen HBV có thể sao chép được (AAV-HBV). Với nhiễm trùng máu HBV kéo dài và hệ miễn dịch cạnh tranh đầy đủ, mẫu chuột AAV-HBV được sử dụng để đánh giá hiệu quả kháng virus của các chất chủ vận TLR7 theo kiểu nghiên cứu như được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Thử nghiệm hiệu quả in vivo của hợp chất theo Ví dụ 43-A trong mẫu chuột AAV-HBV

Nhóm động vật	Vật phẩm thử nghiệm	Liều (mg/kg)	Đường dùng	Tần suất	Điều trị
1	Tá dược lỏng	0	PO	QOD	42 ngày
2	Ví dụ 43-A	10	PO	QOD	42 ngày
3		10	PO	QW	42 ngày

Đặc biệt là, các con chuột trong nhóm 2 và 3 được định liều qua đường miệng bằng hợp chất theo Ví dụ 43-A lần lượt ở mức 10 mg/kg cách ngày (QOD) và một lần

một tuần (QW), và nhóm đối chứng 1 chỉ nhận tá dược lỏng. Ở thể tích định lượng bằng 10 mL/kg, hợp chất theo Ví dụ 43-A (1 mg/mL) được phối trộn dưới dạng phức chất thành phần lỏng nhau với Klucel LF 2%, TPGS 0,5%, Metylparaben 0,09%, Propylparaben 0,01% trong nước. Các con chuột được xử lý trong tổng cộng 42 ngày, và được lấy máu dưới hàm dưới hai lần trong một tuần để thu gom huyết thanh trong suốt nghiên cứu. Các mẫu huyết thanh cho qua phân tích gen đánh dấu sinh học HBV.

Như được thể hiện trong Fig. 4, việc xử lý bằng hợp chất của Ví dụ 43-A ở mức 10 mg/kg QOD làm giảm đột ngột HBV ADN (> 3 log) và HBsAg (> 2,8 log). Ở cuối giai đoạn điều trị 42 ngày, các mức của gen đánh dấu virus này trở nên không thể phát hiện được và dưới giới hạn dưới của định lượng (LLOQ). Thậm chí với liều QW ít thường xuyên, hợp chất theo Ví dụ 43-A làm giảm đáng kể cả HBV ADN (> 2 log) và HBsAg (> 2,8 log). Ngoài ra, việc xử lý bằng hợp chất của Ví dụ 43-A ở mức 10 mg/kg, bất kể việc định lượng theo QOD và QW, đã kích thích mức đáng kể kháng thể kháng-HBsAg. Tóm lại, hợp chất theo Ví dụ 43-A đã chứng tỏ hoạt tính kháng HBV *in vivo* tốt bằng cách làm giảm gen đánh dấu virus HBV và thúc đẩy sự sản sinh của kháng thể đặc hiệu HBV.

Ví dụ 52

Hiệu quả kháng virus *in vivo* của hợp chất theo Ví dụ 41-A trong mẫu chuột AAV-HBV

Hiệu quả kháng virus của hợp chất theo Ví dụ 41-A được đánh giá trong cùng mẫu AAV-HBV theo kiểu nghiên cứu trong Bảng 4 theo cùng phương pháp để xác định gen đánh dấu sinh học HBV như được mô tả trong Ví dụ 51.

Bảng 4. Thử nghiệm hiệu quả *in vivo* của hợp chất theo Ví dụ 41-A trong mẫu chuột AAV-HBV

Nhóm động vật	Vật phẩm thử nghiệm	Liều (mg/kg)	Đường dùng	Tần suất	Điều trị
1	Tá dược lỏng	0	PO	QOD	42 ngày
2	Ví dụ 41-A	1	PO	QOD	42 ngày

3		3	PO	QOD	42 ngày
4		10	PO	QOD	42 ngày
5		10	PO	QW	42 ngày

Cụ thể, các con chuột trong các nhóm 2, 3 và 4 được định liều qua đường miệng bằng hợp chất theo Ví dụ 41-A lần lượt ở mức 1, 3 và 10 mg/kg cách ngày (QOD). Nhóm 5 được xử lý bằng 10 mg/kg QW, trong khi nhóm 1 được xử lý chỉ bằng tá dược lỏng. Ở thể tích định lượng bằng 10 mL/kg, hợp chất theo Ví dụ 41-A (0,1, 0,3, và 1 mg/mL) được phối trộn dưới dạng phức chất thành phần lỏng nhau với Klucel LF 2%, TPGS 0,5%, Metylparaben 0,09%, Propylparaben 0,01% trong nước. Các con chuột được xử lý trong tổng cộng 42 ngày, và được lấy máu dưới hàm dưới hai lần trong một tuần để thu gom huyết thanh trong suốt nghiên cứu. Các mẫu huyết thanh cho qua phân tích gen đánh dấu sinh học HBV.

Như được thể hiện trong Fig. 5, việc xử lý bằng hợp chất của Ví dụ 41-A ở mức 1, 3, 10 mg/kg HBV ADN và HBsAg giảm phụ thuộc vào liều QOD. Tất cả ba liều đề đã cố gắng để làm giảm các gen đánh dấu virus này bên dưới hoặc gần với LLOQ ở cuối giai đoạn xử lý 42 ngày. Thậm chí với liều QW ít hơn, hợp chất theo Ví dụ 41-A ở mức 10 mg/kg cũng đã làm giảm HBV ADN và HBsAg đến mức không thể phát hiện được ở cuối giai đoạn điều trị. Ngoài ra, hợp chất theo Ví dụ 41-A đã kích thích mức kháng thể kháng-HBsAg cao hơn một cách đáng kể so với tá dược lỏng sau khi điều trị. Tóm lại, Ví dụ 41-A đã chứng minh hoạt tính kháng HBV *in vivo* tốt bằng cách làm giảm gen đánh dấu virus HBV và thúc đẩy sự sản sinh của kháng thể đặc hiệu HBV.

Ví dụ 53

Hiệu quả kháng virus *in vivo* của hợp chất theo Ví dụ 42-A trong mẫu chuột AAV-HBV

Hiệu quả kháng virus của hợp chất theo Ví dụ 42-A được đánh giá trong cùng mô hình AAV-HBV theo kiểu nghiên cứu trong Bảng 5 theo cùng phương pháp để xác định gen đánh dấu sinh học HBV như được mô tả trong Ví dụ 51.

Bảng 5. Thử nghiệm hiệu quả in vivo của hợp chất theo Ví dụ 42-A trong mẫu chuột AAV-HBV

Nhóm động vật	Vật phẩm thử nghiệm	Liều (mg/kg)	Đường dùng	Tần suất	Điều trị
1	Tá dược lỏng	0	PO	QOD	42 ngày
2	Ví dụ 42-A	1	PO	QOD	42 ngày
3		3	PO	QOD	42 ngày
4		10	PO	QOD	42 ngày

Cụ thể, các con chuột trong các nhóm 2, 3, và 4 được định liều qua đường miệng bằng hợp chất theo Ví dụ 42-A lần lượt ở mức 1, 3, và 10 mg/kg QOD, trong khi nhóm 1 chỉ với tá dược lỏng. Ở thể tích định lượng bằng 10mL/kg, Ví dụ 42-A (0,1, 0,3, và 1 mg/mL) được phối trộn dưới dạng phức chất thành phần lỏng nhau với Klucel LF 2%, TPGS 0,5%, Metylparaben 0,09%, Propylparaben 0,01% trong nước. Các con chuột được xử lý trong tổng cộng 42 ngày, và được lấy máu dưới hàm dưới hai lần trong một tuần để thu gom huyết thanh trong suốt nghiên cứu. Các mẫu huyết thanh cho qua phân tích gen đánh dấu sinh học HBV

Như được thể hiện trên Fig. 6, việc xử lý bằng hợp chất của Ví dụ 42-A ở mức 1, 3, 10 mg/kg QOD tất cả đều có tác dụng làm giảm HBV ADN và HBsAg. Mặc dù các liều cao hơn làm thanh thải HBV ADN và HBsAg nhanh hơn, tất cả ba liều đều được kiểm soát để làm giảm các gen đánh dấu virus này dưới hoặc gần với LLOQ ở cuối giai đoạn điều trị 42 ngày. Tất cả các nhóm đã được điều trị bằng hợp chất theo Ví dụ 42-A đã phát triển các mức cao hơn đáng kể kháng thể kháng-HBsAg. Tóm lại, hợp chất theo Ví dụ 42-A đã chứng minh tỏ hoạt tính kháng HBV in vivo tốt bằng cách làm giảm gen đánh dấu virus HBV và thúc đẩy sự sản sinh của kháng thể đặc hiệu HBV.

Ví dụ 54

Hiệu quả kháng virus *in vivo* của hợp chất theo Ví dụ 41-B trong mẫu chuột AAV-HBV

Hiệu quả kháng virus của hợp chất theo Ví dụ 41-B được đánh giá trong cùng mô hình AAV-HBV theo kiểu nghiên cứu trong Bảng 6 theo cùng phương pháp để xác định gen đánh dấu sinh học HBV như được mô tả trong Ví dụ 51.

Bảng 6. Thử nghiệm hiệu quả *in vivo* của hợp chất theo Ví dụ 41-B trong mẫu chuột AAV-HBV

Nhóm động vật	Vật phẩm thử nghiệm	Liều (mg/kg)	Đường dùng	Tần suất	Điều trị
1	Tá được lỏng	0	PO	QOD	42 ngày
2	Ví dụ 41-B	1	PO	QOD	42 ngày
3		3	PO	QOD	42 ngày
4		10	PO	QOD	42 ngày

Cụ thể, các con chuột trong các nhóm 2, 3, và 4 được định liều qua đường miệng bằng hợp chất theo Ví dụ 41-B lần lượt ở mức 1, 3, và 10 mg/kg QOD, trong khi nhóm 1 chỉ bằng tá được lỏng. Ở thể tích định lượng bằng 10 mL/kg, hợp chất theo Ví dụ 41-B (0,1, 0,3, và 1 mg/mL) được phối trộn dưới dạng phức chất thành phần lỏng nhau với Klucel LF 2%, TPGS 0,5%, Metylparaben 0,09%, Propylparaben 0,01% trong nước. Các con chuột được xử lý trong tổng cộng 42 ngày, và được lấy máu dưới hàm dưới hai lần trong một tuần để thu gom huyết thanh trong suốt nghiên cứu. Các mẫu huyết thanh cho qua phân tích gen đánh dấu sinh học HBV.

Như được thể hiện trong Fig. 7, việc xử lý bằng hợp chất của Ví dụ 41-B ở mức 1, 3, 10 mg/kg QOD tất cả đều có tác dụng làm giảm HBV ADN và HBsAg. Cả ba liều này được kiểm soát để làm giảm các gen đánh dấu virus này dưới LLOQ ở cuối giai đoạn điều trị 42 ngày. Tất cả các nhóm đã được điều trị bằng hợp chất theo Ví dụ

41-B cũng đã phát triển mức kháng thể kháng-HBsAg cao so với nhóm tá dược lỏng. Tóm lại, hợp chất theo Ví dụ 41-B đã chứng tỏ hoạt tính kháng HBV *in vivo* bằng cách làm giảm gen đánh dấu virus HBV và thúc đẩy sự sản sinh của kháng thể đặc hiệu HBV.

Ví dụ 55

Nghiên cứu PK liều đơn ở những con chuột Wister-Han đực

PK liều đơn ở những con chuột Wister-Han đực được tiến hành để đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất thử nghiệm. Hai nhóm động vật được định liều thông qua Gavage (POE) của hợp chất tương ứng. Các mẫu máu (khoảng 20 μ L) được lấy qua tĩnh mạch Jugular hoặc ở vị trí khác, các nhóm sau khi định liều ở các thời điểm 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 7 giờ và 24 giờ. Các mẫu máu được đặt vào trong các ống chứa các chất chống đông tụ EDTA-K2 và được ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 6 phút ở 4°C để tách huyết tương ra khỏi các mẫu. Sau khi ly tâm, huyết tương tạo ra được chuyển vào các ống sạch để phân tích sinh học cả tiền dược chất và dạng hoạt tính trên LC/MS/MS. Trong các nhóm mà tiền dược chất được định liều, nồng độ của các tiền dược chất trong các mẫu huyết tương là dưới giới hạn phát hiện được. “Hợp chất thử nghiệm” trong Bảng 8 được dùng làm chuẩn nội trong để thử nghiệm chất chuyển hóa (dạng hoạt tính) của “liều hợp chất” *in vivo*. Các thông số dược động học được tính toán bằng cách sử dụng mô đun không khoảng WinNonlin® Professional 6.2. Nồng độ đỉnh (C_{max}) được ghi trực tiếp từ việc quan sát thử nghiệm. Vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian (AUC_{0-t}) được tính bằng cách sử dụng quy tắc hình thang tuyến tính cho đến khi có thể phát hiện được nồng độ cuối cùng.

C_{max} và $AUC_{0-cuối\ cùng}$ là hai thông số PK điển hình liên quan đến hiệu quả *in vivo* của hợp chất thử nghiệm. Các hợp chất có C_{max} và $AUC_{0-cuối\ cùng}$ cao hơn sẽ tạo ra hiệu quả *in vivo* tốt hơn. Các kết quả về các thông số PK sau khi dùng qua đường miệng các dạng hoạt tính và các hợp chất cạnh tranh được đưa ra trong Bảng 7. Các thông số PK của các tiền dược chất được lập bảng trong Bảng 8.

Sau khi dùng qua đường miệng các tiền dược chất, các dạng hoạt tính được quan sát trong huyết tương và do đó được thử nghiệm. Các tiền dược chất minh họa của

sáng chế (Ví dụ 41-B, 42-A, 42-B, 43-A, 45-A và 45-B) bất ngờ đã thể hiện $C_{\max}$ cải thiện nhiều (tăng 5-175 lần) và $AUC_{0-\text{cuối cùng}}$ (tăng 2,5-56 lần) so với các hợp chất đối chứng (GS9620, S-2 và S-3) và các hợp chất được đề cập đến trong sáng chế (Hợp chất 41c-A, 41c-B và 43e-A) tất cả đều ở dạng hoạt tính. Các kết quả đã chứng minh rõ ràng rằng các tiền dược chất tốt hơn ngoài mong đợi so với các dạng hoạt tính đối với các thông số PK mà tạo ra hiệu quả in vivo tốt hơn.

Bảng 7. Nồng độ huyết tương trung bình và các thông số PK của các dạng hoạt tính sau khi định lượng qua đường miệng 5 mg/kg

Liều hợp chất	GS9620	S-2	S-3	Hợp chất 41c-A
Thời gian (giờ)	Nồng độ huyết tương trung bình (nM)			
0,25	56,3	9,49	8,89	16,75
0,5	33,2	16,74	9,99	27,48
1	83,4	19,33	10,16	32,33
2	136	24,89	8,40	27,34
4	16,7	47,55	11,54	27,38
8*	9,49	52,72	8,17	18,02
24	ND	4,90	ND	5,60
$C_{\max}$ (nM)	164	52,72	11,54	32,33
$AUC_{0-\text{cuối cùng}}$ (nM.giờ)	316	748	95	242,5
Liều hợp chất	Hợp chất 41c-B	Hợp chất 43e-A	Hợp chất 45e-A	Hợp chất 45e-B

Thời gian (giờ)	Nồng độ huyết tương trung bình (nM)			
0,25	3,41	12,60	64,6	42,8
0,5	0,75	15,22	80,0	52,2
1	2,04	13,01	58,1	37,6
2	5,46	11,98	42,5	24,2
4	2,52	8,20	77,8	53,9
8*	1,21	6,31	34,6	29
24	ND	ND	8,6	5,7
C _{max} (nM)	5,46	15,22	80,0	53,9
AUC _{0-cuối cùng} (nM.giờ)	55,8	77	767	568

* 7 giờ đối với Hợp chất 41c-A, hợp chất 41c-B và hợp chất 43e-A

Bảng 8. Các thống số PK của các tiền dược chất sau khi định liều dùng qua đường miệng 5 mg/kg

Liều hợp chất	Hợp chất thử nghiệm	C _{max} (nM)	AUC _{0-cuối cùng} (nM.giờ)
Ví dụ 41-B	Hợp chất 41c-A	1315	3658
Ví dụ 42-A	Hợp chất 41c-A	1742	4867
Ví dụ 42-B	Hợp chất 41c-B	956	3148
Ví dụ 43-A	Hợp chất 43e-A	77	229
Ví dụ 45-A	Hợp chất 45e-B	922	1914

Ví dụ 45-B	Hợp chất 45e-A	1436	2619
------------	----------------	------	------

Ví dụ 56

Nghiên cứu khả năng hòa tan LYSA

Nghiên cứu LYSA được sử dụng để xác định khả năng hòa tan trong nước của các hợp chất thử nghiệm. Các mẫu được chuẩn bị thành hai phiên bản từ 10 mM dung dịch gốc DMSO. Sau khi bốc hơi DMSO bằng thiết bị bay hơi ly tâm chân không, các hợp chất được hòa tan trong 0,05 M chất đệm phosphat (pH 6,5), được khuấy trong 1 giờ và được lắc trong 2 giờ. Sau 1 đêm, các dung dịch được lọc bằng cách sử dụng đĩa lọc vi chuẩn độ. Sau đó phần dịch lọc và dịch pha loãng 1/10 của nó được phân tích bằng HPLC-UV. Ngoài ra, đường cong định cỡ bốn điểm được chuẩn bị từ 10 mM dung dịch gốc và được sử dụng để xác định khả năng hòa tan của các hợp chất. Các kết quả được tính theo $\mu\text{g/mL}$. Trong trường hợp tỷ lệ phần trăm của mẫu được xác định trong dung dịch sau khi bốc hơi được chia theo lượng mẫu tối đa được tính là lớn hơn 80%, khả năng hòa tan được báo cáo là lớn hơn so với giá trị này.

Các kết quả của LYSA được thể hiện trong Bảng 9. Rõ ràng là khả năng hòa tan của các dạng hoạt tính đã bất ngờ làm cải thiện từ 10 đến trên 200 lần khi được chuyển hóa thành các tiền dược chất khác nhau.

Bảng 9. Các số liệu về khả năng hòa tan của các hợp chất cụ thể

Các tiền dược chất	LYSA của các tiền dược chất ($\mu\text{g/mL}$)	Dạng hoạt tính tương ứng	LYSA của các dạng hoạt tính ($\mu\text{g/mL}$)
Ví dụ 1	290	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 1-A	315	Hợp chất 1e-A	56
Ví dụ 1-B	200	Hợp chất 1e-B	50
Ví dụ 2	615	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 2-A	>600	Hợp chất 1e-B	50
Ví dụ 2-B	>590	Hợp chất 1e-A	56

Ví dụ 3	240	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 4	695	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 5	>595	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 6	140	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 7	615	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 8	620	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 9	>520	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 10	120	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 11	>618	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 12	120	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 13	155	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 14	225	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 15	405	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 16	205	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 17	190	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 25	>670	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 26	>690	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 27	>380	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 28	695	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 29	395	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 32	125	Hợp chất 1e	21
Ví dụ 36-A	168	Hợp chất 36g-A	6
Ví dụ 36-B	209	Hợp chất 36g-B	11
Ví dụ 41-A	260	Hợp chất 41c-B	5
Ví dụ 41-B	250	Hợp chất 41c-A	1
Ví dụ 42-A	225	Hợp chất 41c-A	1
Ví dụ 42-B	335	Hợp chất 41c-B	5
Ví dụ 43-A	203	Hợp chất 43e-A	13
Ví dụ 43-B	170	Hợp chất 43e-B	13
Ví dụ 45	172	Hợp chất 45e	152
Ví dụ 45-A	>560	Hợp chất 45e-A hoặc Hợp chất 45e-B	90 hoặc 115

Ví dụ 45-B	420	Hợp chất 45e-B Hoặc Hợp chất 45e-A	115 hoặc 90
Ví dụ 46-A	205	Hợp chất 45e-A Hoặc Hợp chất 45e-B	90 hoặc 115
Ví dụ 46-B	>580	Hợp chất 45e-B Hoặc Hợp chất 45e-A	115 hoặc 90
Ví dụ 47-A	154	Hợp chất 47e-A hoặc Hợp chất 47e-B	<1,0 hoặc <1,0
Ví dụ 47-B	128	Hợp chất 47e-B hoặc Hợp chất 47e-A	<1,0 hoặc <1,0
Ví dụ 48-A	305	Hợp chất 47e-A hoặc Hợp chất 47e-B	<1,0 hoặc <1,0
Ví dụ 48-B	275	Hợp chất 47e-B hoặc Hợp chất 47e-A	<1,0 hoặc <1,0

Ví dụ 57

Nghiên cứu tĩnh mạch cửa

Mục đích của nghiên cứu này là để hiểu xem là tiền được chất giữ nguyên không đổi khi nó được hấp phụ qua ruột vào trong quy trình tuần hoàn cửa và chứng minh vị trí chuyển hóa ban đầu.

Quy trình phẫu thuật đối với ống thông tĩnh mạch cổng (PVC) và ống thông động mạch cảnh (CAC)

Phẫu thuật được tiến hành trong điều kiện gây mê bằng pentobarbital /isoflurane. Tôm lại, sau khi khử trùng vùng bụng bằng cồn betadin và rượu isopropyl 70%, tiến hành rạch đường nhỏ giữa bụng. Manh tràng được kéo ra ngoài và tĩnh mạch màng treo ruột được nhận diện và được phân lập trong bình khoảng 5 mm. Nút thắt lồng được khâu ở đầu gần và đầu xa của tĩnh mạch được thắt. Rạch đường nhỏ (chỉ đủ để luồn ống thông) trên tĩnh mạch được phân lập và luồn ống thông PU về phía gan cho độ dài thích hợp. Ống thông được buộc chặt tại chỗ bằng cách khâu bằng nút thắt lồng xung quanh bình có ống thông. Manh tràng được đặt vào khoang bụng. Tạo một lỗ bên trong thành bụng bên phải để cho đầu của khe ống thông đi qua tự do. Ống thông được siết bằng đường khâu trên thành bụng. Đường rạch cơ bụng được làm kín miệng bằng đường khâu. Đường rạch nhỏ được rạch trong vùng xương vai để dùng làm đường ra của ống thông. Ống thông được tạo rãnh dưới da và lộ ra bên ngoài qua đường rạch ở xương bả vai. Đường khâu cố định được khâu trong vùng xương bả vai. Tình trạng mở của ống thông được kiểm tra và sau đó được lộ ra bên ngoài từ khoảng dưới da đến vùng gáy. Sau khi lau nhẹ nhàng vùng này, khoang bụng được khâu lại. Động mạch cảnh trái sau đó được đưa ống thông vào bằng cách lồng ống thông PE50. Cả hai ống thông được lộ ra được thắt chặt chắc trên vùng gáy và giữ cố định tại đó. Các con chuột này sau đó được để trong lồng của nó và được dùng để nghiên cứu ít nhất 3 ngày sau khi phẫu thuật. Tất cả các ống thông được làm sạch một lần một ngày bằng nước muối đã được heparin hóa để duy trì tình trạng mở.

Nghiên cứu PK qua đường miệng ở con chuột được đặt ống thông kép PVC/CAC

Các con chuột bị cho nhịn đói qua đêm ($n=3$) và được đưa thức ăn bằng ống vào dạ dày qua đường miệng bằng lọ nhỏ (10mg/kg, 10mL/kg). Các mẫu máu (60 μ L) được thu gom đồng thời từ các ống thông động mạch cửa và động mạch cảnh ở những thời điểm 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 24 giờ. Tất cả các mẫu máu sẽ được chuyển vào các ống ly tâm nhỏ chứa 2 μ L K_2EDTA (0,5M) làm chất chống đông tụ và được đặt trên đá ẩm. Sau đó, các mẫu máu sẽ được xử lý đối với huyết tương bằng cách ly tâm ở nhiệt độ khoảng 4°C, tốc độ 30000 m/s² trong vòng nửa giờ thu gom. Các mẫu huyết tương sẽ được bảo quản trong các ống polypropylen, làm đông lạnh nhanh trên đá khô và được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng -70 $\pm$ 10°C cho đến khi phân tích LC/MS/MS.

Các thông số dược động học (trung bình $\pm$ SD, $n=3$) của các tiền dược chất và các dạng hoạt tính trong các mẫu tĩnh mạch cửa và động mạch cảnh sau khi dùng qua đường miệng các tiền dược chất (10 mg/kg) ở chuột được đưa ống thông dò vào cơ thể trong tĩnh mạch cửa được phát hiện và được phân tích. Các kết quả thử nghiệm của các hợp chất theo Ví dụ 1-B, 41-A, 41-B, 42-A và 43-A được tóm tắt dưới đây.

Bảng 10. Các thông số dược động học của các hợp chất theo Ví dụ 41-A và dạng hoạt tính tương ứng của nó, Hợp chất 41c-B trong các mẫu tĩnh mạch cửa và động mạch cảnh sau khi dùng qua đường miệng của hợp chất theo Ví dụ 41-A (10 mg/kg) ở chuột được đưa ống thông dò vào cơ thể trong tĩnh mạch cửa

Tiền dược chất	Ví dụ 41-A			
Dạng hoạt tính tương ứng	Hợp chất 41c-B			
Thông số PK	Mẫu tĩnh mạch cửa		Mẫu động mạch cảnh	
	tiền dược chất	dạng hoạt tính	tiền dược chất	dạng hoạt tính
T_{max} (giờ)	0,14	0,4	0,19	0,42
C_{max} (nM)	9703	2223	210	2185
AUC_{0-2} (nM.giờ)	2188	2246	114	2108
$AUC_{hoạt\ tính}/AUC_{tổng\ cộng}$	51%		95%	

Bảng 11. Các thông số dược động học của hợp chất theo Ví dụ 43-A và dạng hoạt tính tương ứng của nó, Hợp chất 43e-A trong các mẫu tĩnh mạch cửa và động mạch cảnh sau khi dùng qua đường miệng của hợp chất theo Ví dụ 43-A (10 mg/kg) ở chuột được đưa ống thông dò vào cơ thể qua tĩnh mạch cửa

Tiền dược chất	Ví dụ 43-A
----------------	------------

Dạng hoạt tính tương ứng	Hợp chất 43e-A			
Thông số PK	Mẫu tĩnh mạch cửa		Mẫu động mạch cảnh	
	tiền dược chất	dạng hoạt tính	tiền dược chất	dạng hoạt tính
$T_{\max}$ (giờ)	0,28	0,33	0,22	0,28
$C_{\max}$ (nM)	4110	818	191	691
AUC_{0-2} (nM.giờ)	2067	679	124	564
$AUC_{\text{hoạt tính}}/AUC_{\text{tổng cộng}}$	25%		82%	

Bảng 12. Các thông số dược động học của hợp chất theo Ví dụ 1-B và dạng hoạt tính tương ứng của nó, Hợp chất 1e-A trong mẫu tĩnh mạch cửa và các mẫu toàn thân sau khi dùng qua đường miệng của hợp chất theo Ví dụ 1-B (10 mg/kg) ở chuột được đưa ống thông dò vào cơ thể trong tĩnh mạch cửa

Tiền dược chất	Ví dụ 1-B			
Dạng hoạt tính tương ứng	Hợp chất 1e-A			
Thông số PK	Mẫu tĩnh mạch cửa		Mẫu động mạch cảnh	
	tiền dược chất	dạng hoạt tính	tiền dược chất	dạng hoạt tính
$T_{\max}$ (giờ)	0,083	0,25	0,083	0,5
$C_{\max}$ (nM)	670	192	70	174
AUC_{0-2} (nM.giờ)	266	164	40	184

AUC _{hoạt tính} /AUC _{tổng cộng}	38%	82%
--	-----	-----

Bảng 13. Các thông số dược động học của hợp chất theo Ví dụ 42-A và dạng hoạt tính tương ứng của nó, Hợp chất 41c-A trong các mẫu tĩnh mạch cửa và động mạch cảnh sau khi dùng qua đường miệng của hợp chất theo Ví dụ 42-A (10 mg/kg) ở chuột được đưa ống thông dò vào cơ thể trong tĩnh mạch cửa

Tiền dược chất	Ví dụ 42-A			
Dạng hoạt tính tương ứng	Hợp chất 41c-A			
Thông số PK	Lấy mẫu ở cửa		Lấy mẫu ở động mạch cảnh	
	tiền dược chất	dạng hoạt tính	tiền dược chất	dạng hoạt tính
T _{max} (giờ)	0,19	0,42	0,22	0,36
C _{max} (nM)	8917	3162	286	3326
AUC ₀₋₂ (nM.giờ)	3461	3199	286	3326
AUC _{hoạt tính} /AUC _{tổng cộng}	48%		96%	

Bảng 14. Các thông số dược động học của hợp chất theo Ví dụ 41-B và dạng hoạt tính tương ứng của nó, Hợp chất 41c-A trong các mẫu tĩnh mạch cửa và động mạch cảnh sau khi dùng qua đường miệng của hợp chất theo Ví dụ 41-B (10 mg/kg) ở chuột được đưa ống thông dò vào cơ thể trong tĩnh mạch cửa

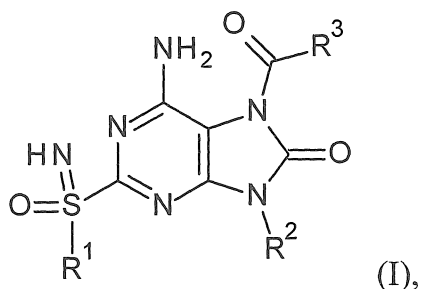
Tiền dược chất	Ví dụ 41-B
Dạng hoạt tính tương	Hợp chất 41c-A

ứng				
Thông số PK	Mẫu tĩnh mạch cửa		Mẫu động mạch cảnh	
	tiền dược chất	dạng hoạt tính	tiền dược chất	dạng hoạt tính
T_{max} (giờ)	0,19	0,5	0,25	0,5
C_{max} (nM)	7068	3315	29,6	3432
AUC_{0-2} (nM.giờ)	1444	3211	22,5	3301
$AUC_{hoạt\ tính}/AUC_{tổng\ cộng}$	69%		99%	

Dựa vào các kết quả nêu trên, kết luận rằng điểm ban đầu của quá trình chuyển hóa của tiền dược chất là gan chứ không phải ruột, do $AUC_{hoạt\ tính}/AUC_{tổng\ cộng}$ là cao hơn trong việc lấy mẫu từ động mạch cảnh so với $AUC_{hoạt\ tính}/AUC_{tổng\ cộng}$ trong việc lấy mẫu từ tĩnh mạch cửa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^2 là benzyl, benzyl đã nêu được thế hoặc không được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6} alkyl;

R^3 là $-NR^4R^5$, trong đó

R^4 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl;

R^5 là $(C_{1-6}alkyl)_2NCOOC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl(phenyl)C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonylC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyloxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylcarbonyl(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl$ hoặc pyrrolidinylcarbamoxyloxy $C_{1-6}alkyl$;
hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heterocyclyl;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó;

với điều kiện là không bao gồm các hợp chất

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7-(pyrrolidin-1-carbonyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(piperidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(morpholin-4-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(3,3-dimethylpyrrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

etyl 1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]pyrrolidin-2-carboxylat;

6-amino-7-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl)-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)
purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)
purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-
on;

6-amino-9-benzyl-7-(3-flo-3-metyl-pyrolidin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)
purin-8-on;

và các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^2 là benzyl, benzyl đã nêu được thế hoặc không được thế bằng halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là azetidinyl;

piperazinyl được thế bằng C_{1-6} alkyl;

piperidinyl được thế bằng piperidinyl;

pyrolidinyl; hoặc

$-NR^4R^5$, trong đó

R^4 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl;

R^5 là $(C_{1-6}alkyl)_2NCOOC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl(phenyl)C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonylC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxycarbonyloxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylcarbonyl(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl$ hoặc pyrolidinylcarbamoxyloxy $C_{1-6}alkyl$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó

R^1 là etyl hoặc propyl;

R^2 là benzyl, bromobenzyl, clobenzyl, flobenzyl hoặc metylbenzyl;

R^3 là azetidinyl;

4-metylpiperazinyl;

piperidinylpiperidinyl;

pyrolidinyl; hoặc

$-NR^4R^5$, trong đó

R^4 là metyl, etyl, propyl hoặc metoxyetyl;

R^5 là axetyl(metyl)aminoetyl, butyl, butyl(metyl)carbamoxyloxyetyl, diethylcarbamoxyloxyetyl, etoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, etoxycarbonyletyl, etoxycarbonylisobutyl, etoxycarbonylisopentyl, etoxycarbonylmetyl, etoxycarbonyloxyetyl, etoxycarbonyl(phenyl)etyl, etyl, isobutyl, isopropoxycarbonylisopentyl, isopropoxycarbonyl(phenyl)etyl, isopropyl, metoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, propyl, propyl(metyl)carbamoxyloxyetyl, pyrrolidinylcarbamoxyloxyetyl, tert-butoxycarbonyl(metyl)aminoetyl, tert-butoxycarbonyletyl, tert-butoxycarbonylisopentyl hoặc tert-butoxycarbonyl(phenyl)etyl.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^3 là azetidinyl, 4-metylpiperazinyl, piperidinylpiperidinyl, pyrrolidinyl, axetyl(metyl)aminoetyl(metyl)amino, bis(metoxetyl)amino, butyl(etyl)amino, butyl(metyl)amino, butyl(metyl)carbamoxyloxyetyl(metyl)amino, diethylcarbamoxyloxyetyl(metyl)amino, etoxycarbonyl(metyl)aminoetyl(metyl)amino, etoxycarbonyletyl(metyl)amino, etoxycarbonylisobutyl(metyl)amino, etoxycarbonylisopentyl(metyl)amino, etoxycarbonylmetyl(metyl)amino, etoxycarbonyloxyetyl(metyl)amino, etoxycarbonyl(phenyl)etyl(metyl)amino, etyl(metyl)amino, isobutyl(metyl)amino, isopropoxycarbonylisopentyl(metyl)amino, isopropoxycarbonyl(phenyl)etyl(metyl)amino, isopropyl(metyl)amino, metoxycarbonyl(metyl)aminoetyl(metyl)amino, metoxetyl(etyl)amino, metoxetyl(metyl)amino, metoxetyl(propyl)amino, metoxypropyl(metyl)amino, propyl(etyl)amino, propyl(metyl)amino, propyl(metyl)carbamoxyloxyetyl(metyl)amino, pyrrolidinylcarbamoxyloxyetyl(metyl)amino, tert-butoxycarbonyl(metyl)aminoetyl(metyl)amino, tert-butoxycarbonyletyl(metyl)amino, tert-butoxycarbonylisopentyl(metyl)amino hoặc tert-butoxycarbonyl(phenyl)etyl(metyl)amino.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là etyl.

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^2 là benzyl được thế bằng halogen hoặc C_{1-6} alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6, trong đó R^2 là bromobenzyl, clobenzyl, flobenzyl hoặc metylbenzyl.
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^2 là bromobenzyl, clobenzyl hoặc flobenzyl.
9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^3 là $-NR^4R^5$, trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, R^5 là C_{1-6} alkyl.
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^3 là propyl(metyl)amino hoặc etyl(metyl)amino.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, 6 và 9, trong đó
 R^1 là C_{1-6} alkyl;
 R^2 là benzyl, benzyl đã nêu được thế bằng halogen hoặc C_{1-6} alkyl;
 R^3 là $-NR^4R^5$, trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, R^5 là C_{1-6} alkyl.
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó
 R^1 là etyl;
 R^2 là metylbenzyl, bromobenzyl, clobenzyl hoặc flobenzyl;
 R^3 là propyl(metyl)amino hoặc etyl(metyl)amino.
13. Hợp chất được chọn từ:
- 6-amino-9-benzyl-N-metyl-8-oxo-N-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-N-(2-metoxetyl)-N-metyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-N-etyl-8-oxo-N-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-7-[4-(1-piperidyl)piperidin-1-carbonyl]-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;
- 6-amino-9-benzyl-N-etyl-N-(2-metoxetyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-N-butyl-N-etyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-N-(2-metoxetyl)-8-oxo-N-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-N,N-bis(2-metoxetyl)-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-7-(azetidin-1-carbonyl)-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;

- 6-amino-9-benzyl-*N*-isopropyl-*N*-methyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-7-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-2-(propylsulfonimidoyl)purin-8-on;
- 6-amino-9-benzyl-*N*-(3-metoxypiryl)-*N*-methyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-benzyl-*N*-isobutyl-*N*-methyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;
- Etyl 2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]axetat;
- Etyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]propanoat;
- tert*-Butyl 3-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]propanoat;
- Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]propanoat;
- tert*-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]-4-methyl-pentanoat;
- Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]-4-methyl-pentanoat;
- Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]-3-methyl-butanoat;
- Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]-4-methyl-pentanoat;
- Etyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]-3-phenyl-propanoat;
- Isopropyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-methyl-amino]-3-phenyl-propanoat;

tert-Butyl (2*S*)-2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]-3-phenyl-propanoat;

N-[2-[Axetyl(metyl)amino]etyl]-6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

Metyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat;

tert-Butyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat;

Etyl *N*-[2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl]-*N*-metyl-carbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N*-butyl-*N*-metyl-carbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl pyrrolidin-1-carboxylat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N*-metyl-*N*-propyl-carbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl *N,N*-dietylcarbamat;

2-[[6-amino-9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carbonyl]-metyl-amino]etyl etyl cacbonat;

6-amino-*N*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S(S)*-propylsulfonimidoyl]purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S(S)*-propylsulfonimidoyl]purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-2[*S(S)*-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

- 6-amino-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)-7-(pyrolidin-1-carbonyl)purin-8-on;
- 6-amino-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)-7-(pyrolidin-1-carbonyl)purin-8-on;
- 6-amino-*N*-(2-metoxetyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S*(*S*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-(2-metoxetyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-2-[*S*(*R*)-propylsulfonimidoyl]-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-etyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-butyl-*N*-metyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;
- 6-amino-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-2-[*S*(*R*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo-N*-propyl-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
- 6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-etyl-sulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-etylsulfonimidoyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-9-(*p*-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*S*)etylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*R*)etylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(etylsulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(etylsulfonimidoyl)]-9-[(4-flophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(etylsulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*R*)-etylsulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-2-[*S*(*S*)-etylsulfonimidoyl]-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-(etylsulfonimidoyl)-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*S*)-(etylsulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit; và

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-*N*-etyl-2-[*S*(*R*)-(etylsulfonimidoyl)]-*N*-metyl-8-*oxo*-purin-7-carboxamit;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

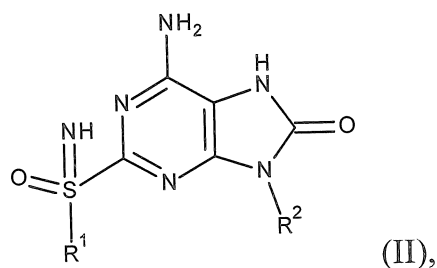
14. Hợp chất theo điểm 13, được chọn từ:

6-amino-9-benzyl-*N*-metyl-8-*oxo*-*N*-propyl-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-carboxamit;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(R)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit;
 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-[S(S)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit;
 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-N-etyl-2[S(S)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit;
 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-N-etyl-2-[S(R)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-purin-7-carboxamit;
 6-amino-2-[S(S)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-9-(p-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
 6-amino-2-[S(R)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-9-(p-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
 6-amino-N-etyl-2[S(S)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-9-(p-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
 6-amino-N-etyl-2-[S(R)-etylsulfonimidoyl]-N-metyl-8-oxo-9-(p-tolylmetyl)purin-7-carboxamit;
 6-amino-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit;
 6-amino-2-[S(S)etylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit; và
 6-amino-2-[S(R)etylsulfonimidoyl]-9-[(4-flophenyl)metyl]-N-metyl-8-oxo-N-propyl-purin-7-carboxamit;
 hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

15. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, quy trình này bao gồm bước sau:

cho hợp chất có công thức (II),



phản ứng với carbamoyl clorua với sự có mặt của bazơ hỗn hợp;

trong đó bazơ hỗn hợp là pyridin và triethylamin, pyridin và DIPEA, DMAP và triethylamin, hoặc DMAP và DIPEA; R^1 và R^2 được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và chất mang không có tác dụng trị liệu.

17. Hợp chất hoặc muối được dùng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, khi được sản xuất theo quy trình của điểm 15.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> F. Hoffmann-La Roche AG.

<120> Hợp chất và dẫn xuất sulfonimidoylpurinon được thể ở vị trí thứ 7 để điều trị và phòng ngừa nhiễm virus, quy trình điều chế hợp chất này và được phẩm chứa nó

<130> P33761

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> ADN

<213> Virus viêm gan B

<400> 1

aagaaaaacc ccgcctgtaa
20

<210> 2

<211> 23

<212> ADN

<213> Virus viêm gan B

<400> 2

cctgttctga ctactgcctc tcc
23

<210> 3

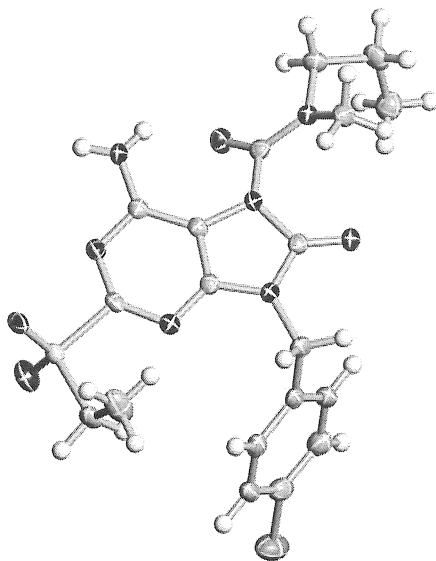
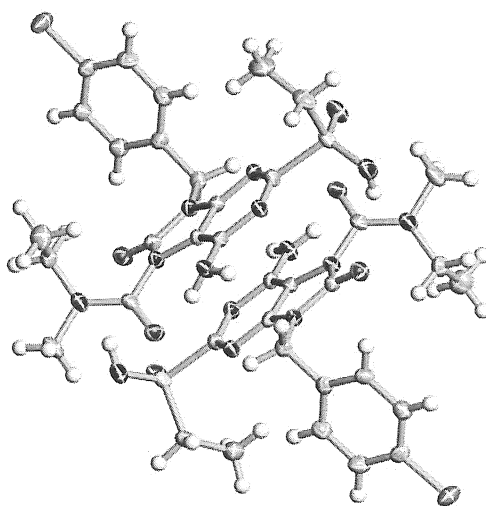
<211> 27

<212> ADN

<213> Virus viêm gan B

<400> 3

cctgatgtga tggtctccat gttcagc
27

**FIG. 1****FIG. 2**

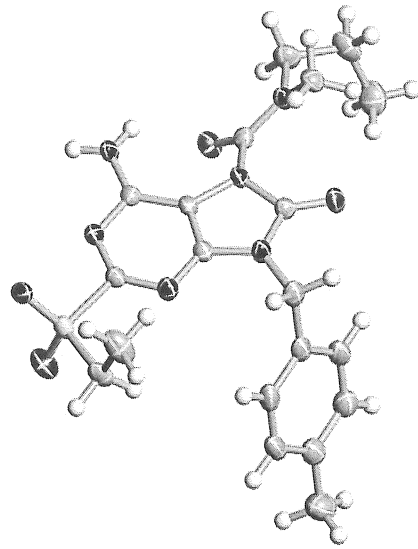


FIG. 3

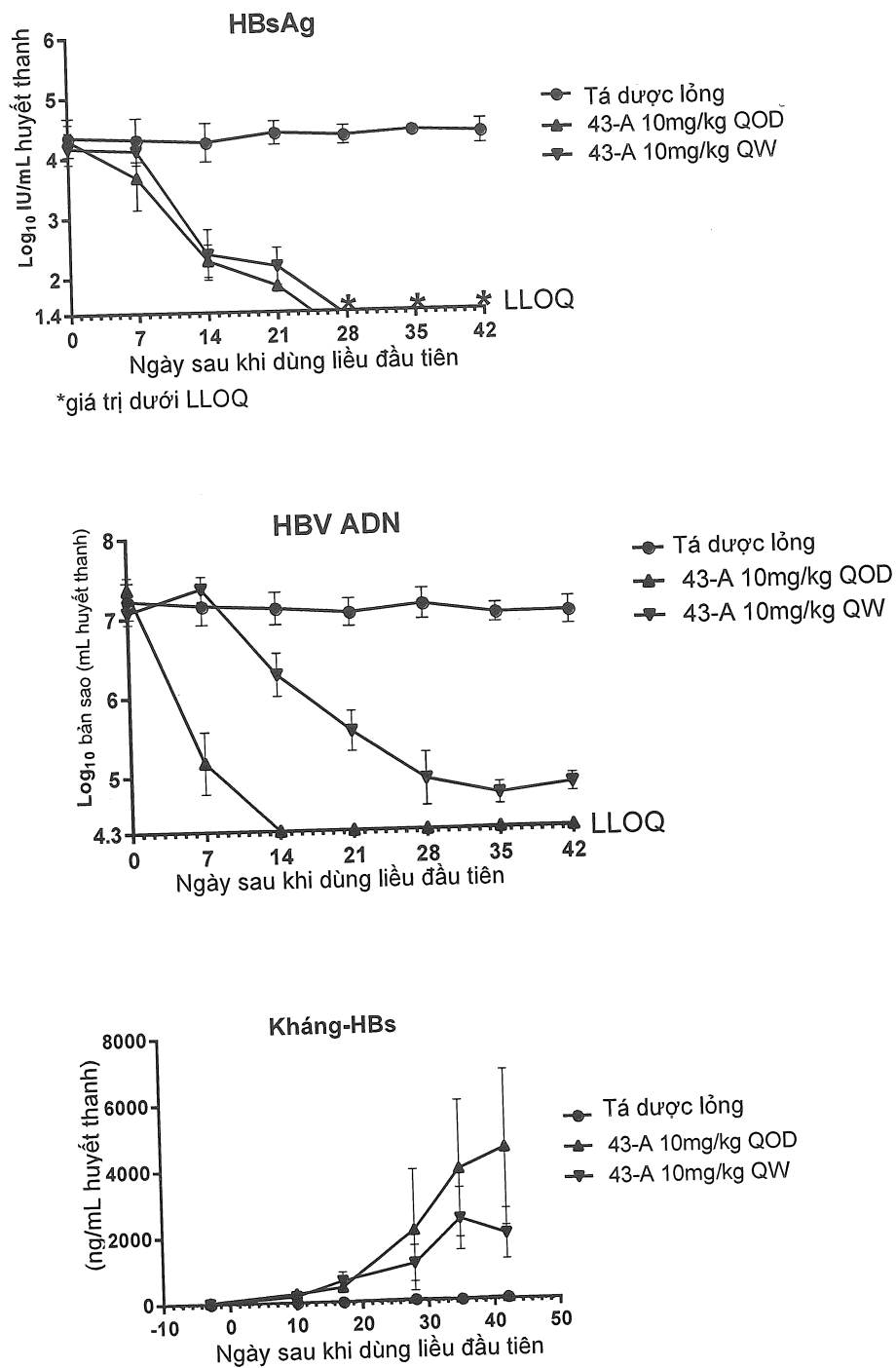


FIG. 4

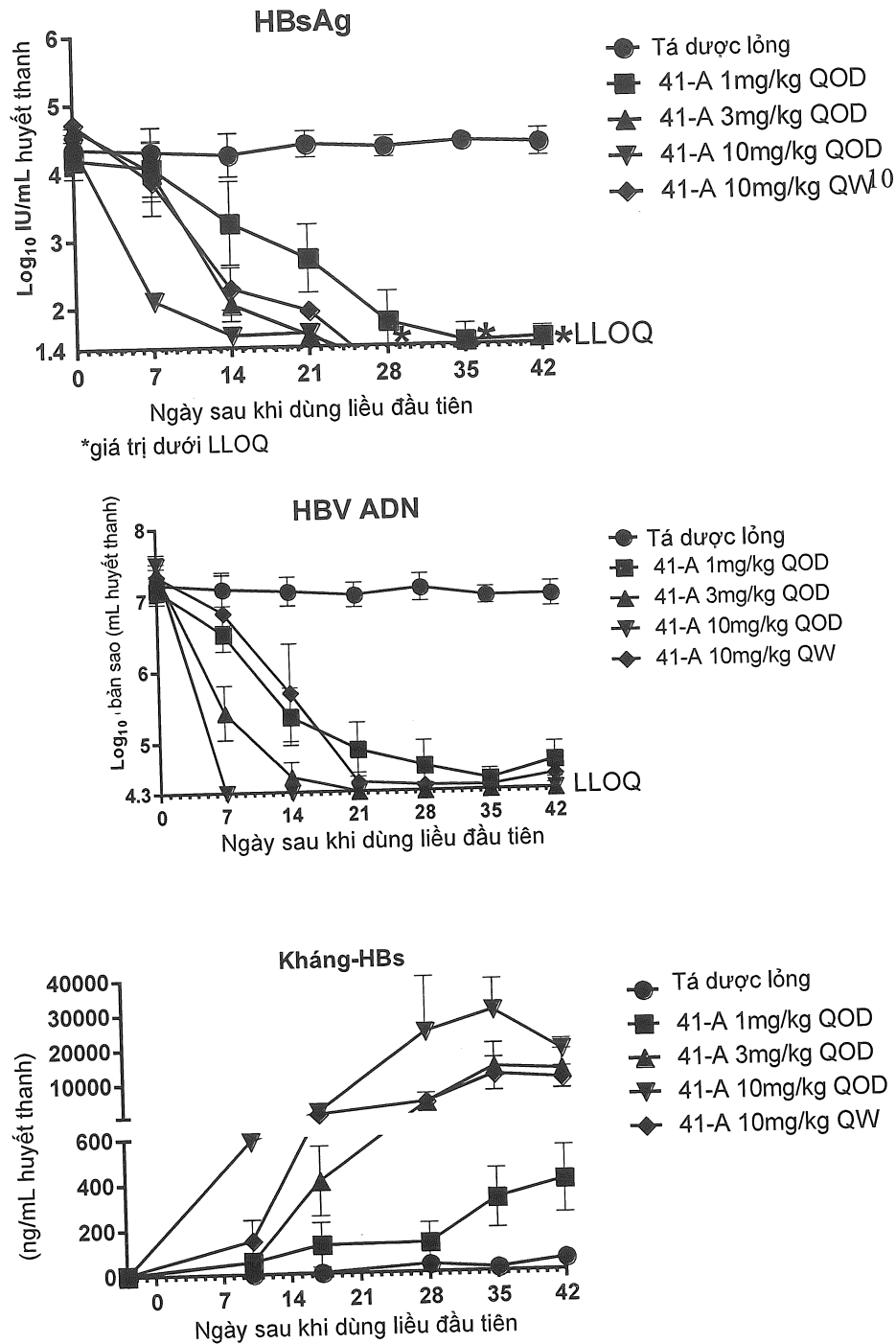


FIG. 5

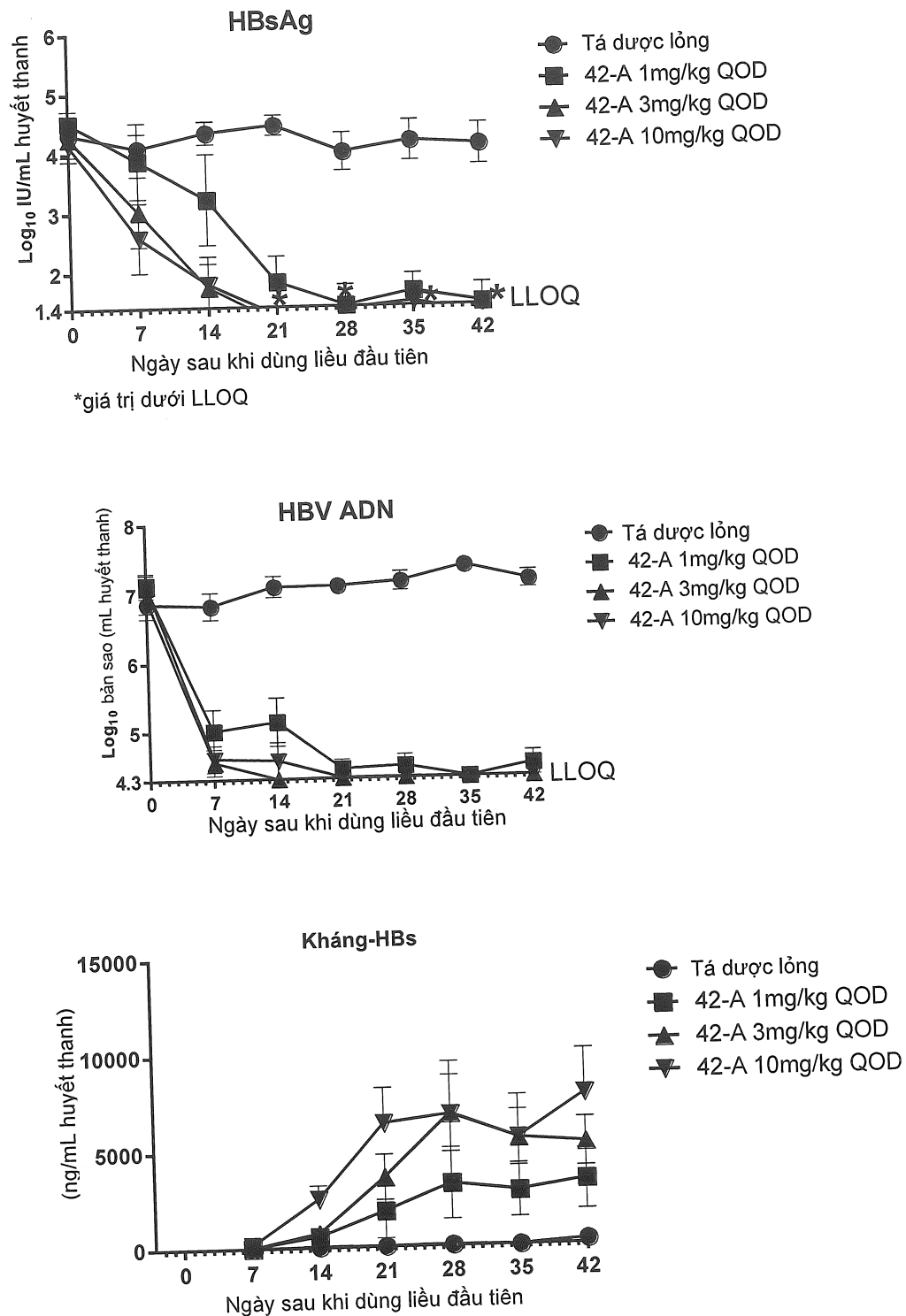


FIG. 6

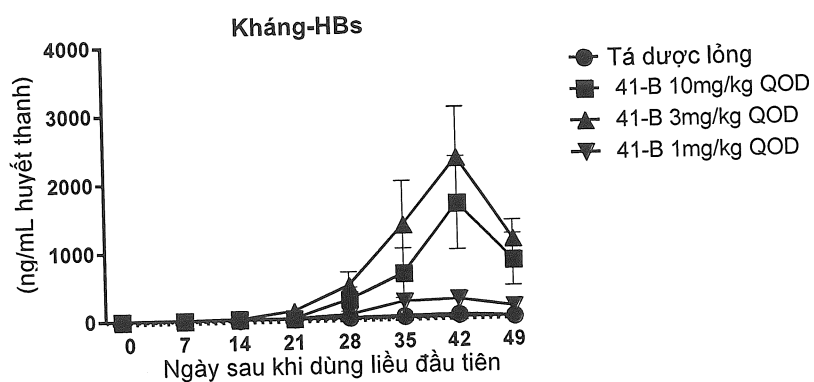
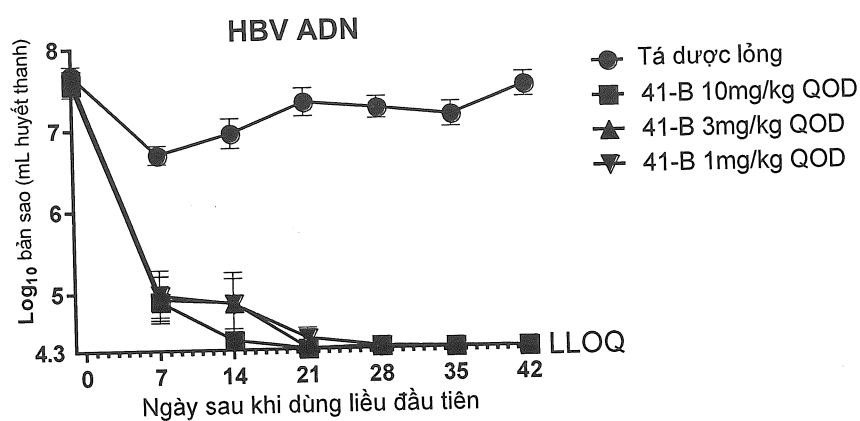
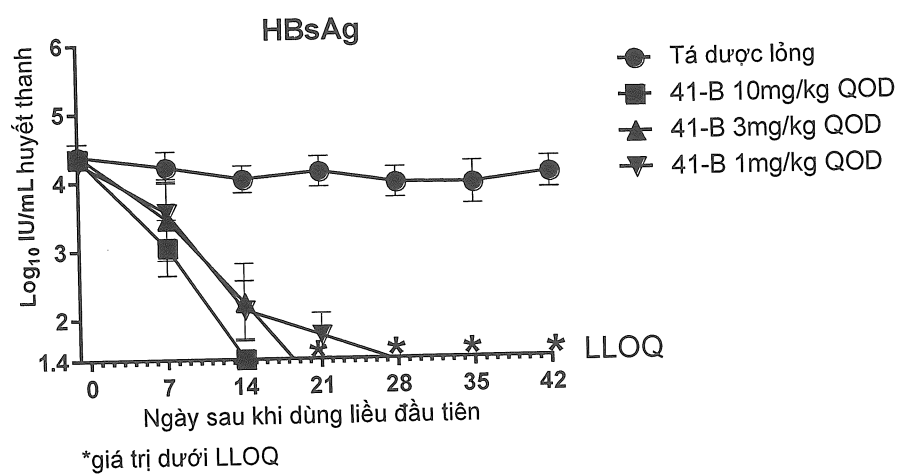


FIG. 7