



(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)



1-0038177

(51)⁸ A61K 31/70; C07H 19/207; C07H
19/16; C07H 19/20; A61K 31/7052;
A61K 31/7076

(13) B

(21) 1-2018-03453

(22) 06/01/2017

(86) PCT/US2017/012587 06/01/2017

(87) WO 2017/120508 13/07/2017

(30) 62/276,564 08/01/2016 US; 62/324,077 18/04/2016 US

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/03/2019 372A

(73) ARCUS BIOSCIENCES, INC. (US)

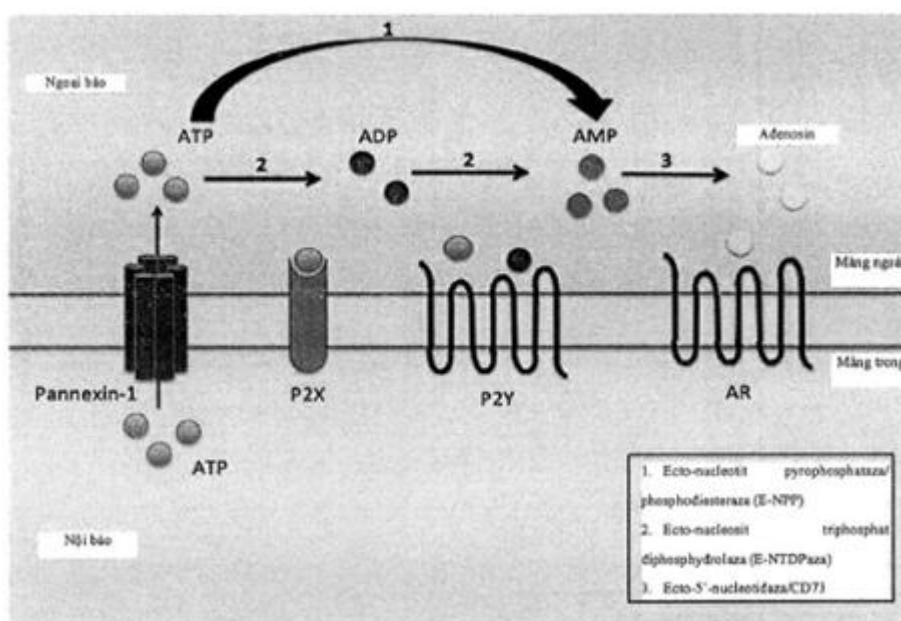
3928 Point Eden Way, Hayward, CA 94545, United States of America

(72) Laurent Pierre Paul DEBIEN (FR); Juan Carlos JAEN (US); Jaroslaw KALISIAK (PL); Kenneth V. LAWSON (US); Manmohan Reddy LELETI (US); Erick Allen LINDSEY (US); Dillon Harding MILES (US); Eric NEWCOMB (US); Jay Patrick POWERS (US); Brandon Reid ROSEN (US); Ehesan UI SHARIF (IN).

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

(54) HỢP CHẤT, DƯỢC PHẨM, TỔ HỢP VÀ KIT CHỨA CHÚNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH, RỐI LOẠN HOẶC TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ GIÁN TIẾP MỘT PHẦN DO CD73 GÂY RA

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất mà điều biến bước chuyển hóa AMP thành adenosin nhờ 5'-nucleotidaza, ecto. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm, tổ hợp và kit chứa các hợp chất này, đặc biệt hữu dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý, kể cả ung thư và các rối loạn liên quan đến miễn dịch, mà gián tiếp do 5'-nucleotidaza, ecto gây ra.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Theo sáng chế, ví dụ, là các hợp chất và các dược phẩm để ức chế adenosin bởi 5'-nucleotidaza, ecto, còn được gọi là CD73, và các dược phẩm chứa chúng. Cũng theo sáng chế, ví dụ, là các phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc triệu chứng của chúng, gián tiếp bằng cách ức chế adenosin bởi 5'-nucleotidaza, ecto.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình phát tín hiệu purinergic, một loại của phát tín hiệu ngoại bào gián tiếp do các nucleotit và các nucleosit purin như ATP và adenosin, bao gồm việc hoạt hóa các thụ thể purinergic trong tế bào và/hoặc ở các tế bào lân cận, dẫn đến sự điều chỉnh các chức năng của tế bào. Hầu hết các tế bào có khả năng giải phóng nucleotit, mà thường xảy ra thông qua sự xuất bào được điều tiết (xem tài liệu: *Praetorius, H. A.; Leipziger, J. (1 March 2010) Ann Rev Physiology 72(1): 377–393*). Tiếp đó, các nucleotit đã được giải phóng có thể được thủy phân bên ngoài tế bào nhờ nhiều loại enzym liên kết màng tế bào được gọi là các ectonucleotidaza.

Ectonucleotit xúc tác bước chuyển hóa ATP thành adenosin, là một chất điều biến nội sinh mà tác động đến nhiều hệ thống, bao gồm hệ miễn dịch, hệ tim mạch, hệ thần kinh trung ương, và hệ hô hấp. Adenosin còn thúc đẩy chứng xơ hóa ở nhiều loại mô. Ở bước đầu tiên của quy trình sản xuất adenosin, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1 (ENTPD1), còn được gọi là CD39 (cụm biệt hóa 39), thủy phân ATP thành ADP, và sau đó ADP thành AMP. Ở bước tiếp theo, AMP được chuyển hóa thành adenosin bởi 5'-nucleotidaza, ecto (NT5E hoặc 5NT), còn được gọi là CD73 (cụm biệt hóa 73).

Hoạt tính enzym của CD39 và CD73 đóng vai trò chiến lược trong quá trình định cỡ khoảng thời gian, cường độ, và bản chất hóa học của các tín hiệu purinergic đã được phân phối đến các tế bào khác nhau (ví dụ, tế bào miễn dịch). Việc sửa đổi của các hoạt tính enzym này có thể làm thay đổi tiến trình hoặc quyết định kết quả của vài hiện tượng sinh lý bệnh, kể cả ung thư, các bệnh tự

miễn, nhiễm khuẩn, chứng xơ vữa động mạch, và tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái truyền, cho thấy rằng các enzym ngoài này biểu thị các đích điều trị mới để kiểm soát nhiều loại rối loạn.

Việc ức chế CD73 bằng các kháng thể đơn dòng, ARN can thiệp ngắn, hoặc các phân tử nhỏ trì hoãn sự sinh trưởng của khối u và di căn (xem tài liệu: Stagg, J. (2010) *PNAS* U.S.A.107:1547-52). Ví dụ, đã thấy rằng việc điều trị kháng CD73 bằng kháng thể ức chế sự sinh trưởng và di căn của khối u vú ở các mẫu động vật (xem tài liệu: Stagg, J. (26 Jan 2010) *PNAS* U.S.A., 107(4):1547-52). Ngoài ra, việc sử dụng các kháng thể mà liên kết đặc hiệu CD73 đã được đánh giá dùng để điều trị các rối loạn chảy máu (ví dụ, bệnh ưa chảy máu) (xem patent Mỹ số USP 9,090,697). Gần đây, đã có vài cố gắng phát triển các chất ức chế phân tử nhỏ đối với CD73 hữu dụng về mặt điều trị. Ví dụ, tài liệu: Bhattarai *et al.* ((2015) *J Med Chem* 58:6248-63) đã nghiên cứu các chất dẫn xuất và các chất tương tự của α,β -metylen-ADP (AOPCP), một trong số các chất ức chế CD73 chọn lọc, tiềm năng và ổn định nhất về mặt chuyển hóa đã biết, và các chất dẫn xuất purin CD73 đã có thông báo trong tài liệu sáng chế (WO 2015/164573). Tuy nhiên, sự phát triển của các phân tử nhỏ bị cản trở, ví dụ, do mức độ ổn định chuyển hóa lý tưởng thấp hơn.

Do vai trò của CD73 ở ung thư, cũng như nhiều bệnh, rối loạn và tình trạng đa dạng khác, và hiện nay thiếu các chất ức chế CD73 sẵn có cho thầy thuốc, nên các chất ức chế CD73 mới, và các dược phẩm và các phương pháp liên quan đến chúng, là cần thiết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất mà điều biến bước chuyển hóa AMP thành adenosin bởi 5'-nucleotidaza, ecto (NT5E hoặc 5NT; còn được gọi là CD73), và các chế phẩm (ví dụ, các dược phẩm) chứa các hợp chất. Các hợp chất này, kể cả các phương pháp tổng hợp chúng, và các dược phẩm được bộc lộ một cách chi tiết dưới đây.

Sáng chế còn đề xuất sử dụng các hợp chất này và các dược phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiều bệnh, rối loạn và tình trạng đa dạng gián tiếp, hoàn toàn hoặc một phần, do CD73. Các chất ức chế CD73 liên quan đến việc điều trị các rối loạn đa dạng, kể cả ung thư, chứng xơ hóa, các bệnh thần kinh và các bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh (ví dụ, chứng trầm cảm và bệnh Parkinson), các bệnh thiếu máu cục bộ ở não và ở tim, các rối loạn liên quan đến miễn dịch, và các rối loạn có thành phần viêm. [xem tài liệu: Sorrentino *et al* (2013) *OncoImmunol*, 2:e22448, doi: 10.4161/onci.22448; và Regateiro *et al.* (2012) *Clin. Exp. Immunol*, 171:1-7 chẳng hạn]. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất theo sáng chế hoạt động để ức chế hoạt tính ức chế miễn dịch

và/hoặc hoạt tính kháng viêm của CD73, và có thể dùng trong các liệu pháp điều trị hoặc phòng ngừa khi mong muốn sự ức chế này. Trừ khi có quy định cụ thể khác, khi sử dụng các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này, cần phải hiểu rằng các hợp chất này có thể ở dạng hỗn hợp (ví dụ, dược phẩm).

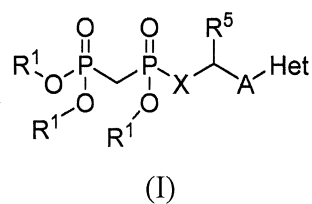
Các thuật ngữ “chất ức chế CD73”, “chất phong bế CD73”, “adenosin bởi chất ức chế 5'-nucleotidaza, ecto”, “chất ức chế NT5E”, “chất ức chế 5NT” được dùng trong bản mô tả và tất cả các thuật ngữ khác có liên quan được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này được dùng để chỉ hợp chất có khả năng điều biến, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, thụ thể CD73 trong thử nghiệm *in vitro*, mô hình *in vivo*, và/hoặc các cách khác làm dấu hiệu chỉ báo về hiệu quả điều trị bệnh. Các thuật ngữ này còn được dùng để chỉ các hợp chất thường thể hiện ít nhất là một số lợi ích điều trị bệnh ở đối tượng là người.

Mặc dù tin rằng các hợp chất theo sáng chế thực hiện hoạt tính của chúng bằng cách ức chế CD73, hiểu biết chính xác về cơ chế hoạt động cơ bản của các hợp chất là không nhất thiết để thực hiện sáng chế. Ví dụ, các hợp chất cũng có thể thực hiện hoạt tính của chúng, ít nhất là một phần, thông qua việc điều biến (ví dụ, ức chế) các thành phần khác của chu trình phát tín hiệu purinergic (ví dụ, CD39). Hệ phát tín hiệu purinergic bao gồm các tác nhân vận chuyển, các enzym và các thụ thể chịu trách nhiệm về quy trình tổng hợp, giải phóng, hoạt động, và làm bất hoạt ngoại bào (chủ yếu) ATP và sản phẩm phân hủy adenosin ngoại bào của nó (xem tài liệu: Sperlagh, B. *et al.* (Dec 2012) *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 14(4):231-38). Do việc ức chế CD73 dẫn đến làm giảm adenosin, các chất ức chế CD73 có thể được dùng để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn gián tiếp do adenosin và tác động của nó đến các thụ thể adenosin, kể cả A₁, A_{2A}, A_{2B} và A₃. [xem tài liệu Yegutkin, GG (May 2008) *Biochimica Biophysica Acta* 1783(5):673-94].

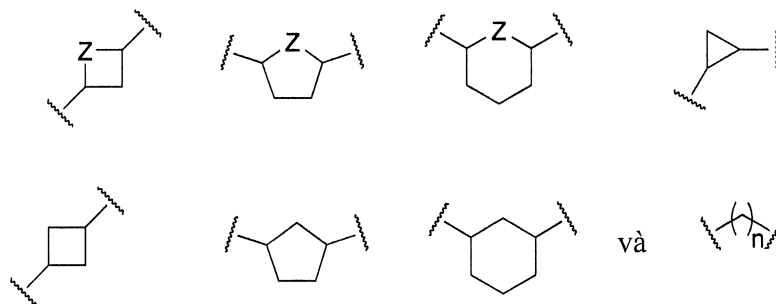
Nhằm các mục đích của sáng chế, quy trình phát tín hiệu purinergic có thể được mô tả là bao gồm các thành phần sau. Các thụ thể purinergic (P1, P2X và P2Y), thành phần thứ nhất, là các thụ thể của màng mà làm trung gian cho các chức năng sinh lý khác nhau (ví dụ, nói lỏng của cơ trơn ở ruột) như là đáp ứng đối với sự giải phóng ATP hoặc adenosin; nói chung, tất cả các tế bào có khả năng giải phóng nucleotit vào môi trường ngoại bào, thường xuyên thông qua sự xuất bào đã được điều tiết. Các tác nhân vận chuyển nucleosit (NT), thành phần thứ hai, là các protein vận chuyển của màng mà vận chuyển các cơ chất nucleosit (ví dụ, adenosin) đi qua màng tế bào; nồng độ adenosin ngoại bào có thể được điều tiết bởi NT, có thể ở dạng vòng hồi tiếp nối thụ thể phát

tín hiệu với chức năng vận chuyển. Như nêu trên, các ectonucleotidaza (CD73 và CD39) thủy phân các nucleotit được giải phóng vào môi trường ngoại bào và bao gồm thành phần khác nữa. Thành phần khác của quy trình phát tín hiệu purinergic bao gồm pannexin; cụ thể là, rãnh pannexin-1 (PANX1) là thành phần không thể thiếu của chu trình phát tín hiệu purinergic P2X/P2Y và yếu tố then chốt góp phần vào sự giải phóng ATP về mặt sinh bệnh học.

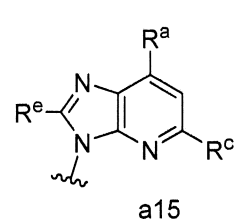
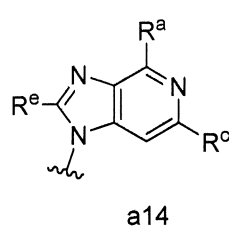
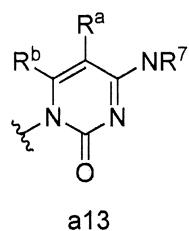
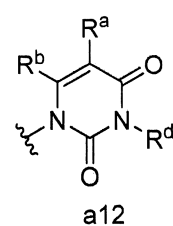
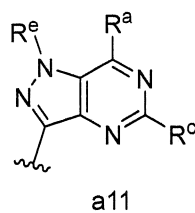
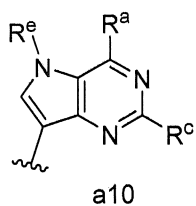
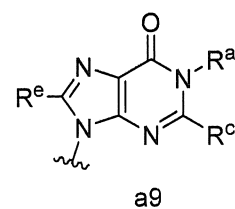
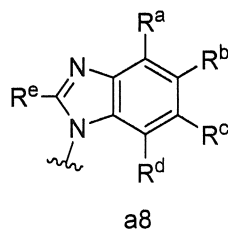
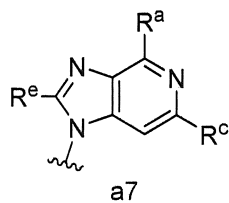
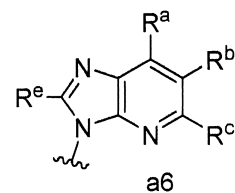
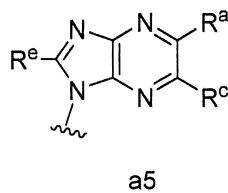
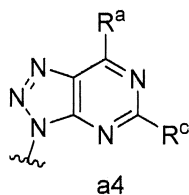
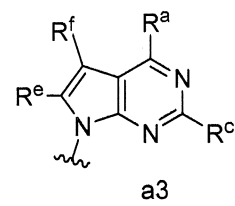
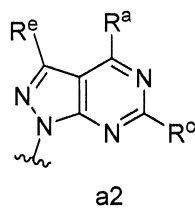
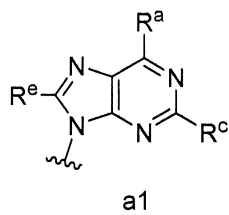
Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



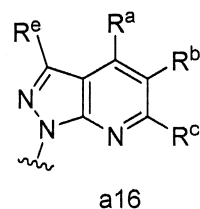
hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và $-\text{C}(\text{R}^2\text{R}^2)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^3$, hoặc hai nhóm R^1 tùy ý được kết hợp để tạo ra nhân có 5 đến 7 cạnh; mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế; mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, và aryl tùy ý được thế; R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế; X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2 , và S; được chọn từ nhóm bao gồm:



mà mỗi gốc trong số này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^6 , và trong đó chỉ số dưới dòng n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; Z được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^6 , NR^6 , và O; mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , OH, CN, F, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế, và $\text{OC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkyl; và tùy ý hai nhóm R^6 trên các đỉnh cạnh nhau của nhân được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là một nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân; và Het được chọn từ nhóm bao gồm:



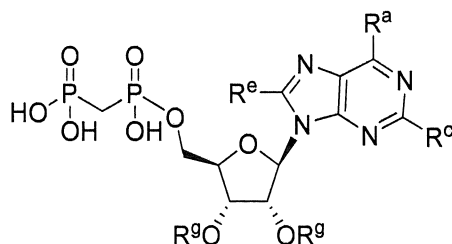
và



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất này, và trong đó R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ; R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ; mỗi R^c và R^d độc lập được

chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ; mỗi R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế; và mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_{10} alkyl tùy ý được thế, C_3 - C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, và heteroarylalkyl tùy ý được thế, và tùy ý, hai nhóm R^7 đã được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh.

Ngoài số nêu trên là các hợp chất, trong đó kết hợp X, A, và Het tạo ra



trong đó R^g là H hoặc hai nhóm R^g được kết hợp để tạo ra axetonit; và hoặc là

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, - OCH_2Ph , - SCH_2Ph , - NH_2 , metylamino, etylamino, dimetylamino, diethylamino, N-metyl-N-ethylamino, phenylamino, benzylamino, 2-phenyletylamino, N-benzyl-N-ethylamino, đibenzylamino, 4-aminobenzylamino, 4-clobenzylamino, 4-nitrobenzylamino, hoặc 4-sulfamoylbenzylamino; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là - NH_2 , và R^e là brom, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamino, và R^e là brom.

Theo một số phương án, sáng chế bao hàm các phương pháp điều trị hoặc phòng ung thư ở đối tượng (ví dụ, người) bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của ít nhất là một chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này. Sáng chế bao gồm các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa ung thư ở đối tượng bằng cách cho đối tượng dùng chất ức chế CD73 với lượng hữu hiệu để đảo ngược hoặc dừng tiến triển của sự ức chế miễn dịch gián tiếp bởi CD73. Theo một số phương án, sự ức chế miễn dịch gián tiếp bởi CD73 được gián tiếp gây ra bởi tế bào trình diện kháng thể (APC).

Các ví dụ về ung thư mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các loại ung thư ở tuyến tiền liệt, ruột kết, tụy, cổ tử cung, dạ dày, màng trong tử cung, não, gan, bàng quang, buồng trứng, tinh hoàn, đầu, cổ, da (kể cả u hắc tố và ung thư biểu mô tế bào đáy), lớp lót trung biểu mô, tế bào bạch cầu của máu (kể cả u bạch huyết và bệnh bạch cầu), thực quản, vú, cơ, mô liên kết, phổi (kể cả ung

thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và ung thư biểu mô tế bào không nhỏ), tuyến thượng thận, tuyến giáp, thận, hoặc xương; u nguyên bào đệm, u trung biểu mô, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô dạ dày, sacôm, ung thư biểu mô nhau thai, ung thư biểu mô tế bào đáy ở da, và u tinh hoàn. Theo một số phương án theo sáng chế, ung thư là u hắc tố, ung thư ruột, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, bệnh bạch cầu, u não, u bạch huyết, sacôm, ung thư buồng trứng, hoặc sacôm Kaposi. Các ung thư ứng viên để được điều trị bằng các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế được bàn luận tiếp dưới đây.

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị đối tượng nhận ghép tủy hoặc cấy tế bào gốc máu ngoại vi bằng cách dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của chất ức chế CD73 đủ để làm tăng phản ứng quá nhạy loại bị trì hoãn đối với kháng nguyên của khối u, trì hoãn thời gian tái phát của tính ác tính sau cấy ghép, làm kéo dài thời gian sống sót không tái phát sau cấy ghép, và/hoặc tăng mức độ sống sót dài sau cấy ghép.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự tính các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn lây nhiễm (ví dụ, nhiễm virus) ở đối tượng (ví dụ, người) bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của ít nhất là một chất ức chế CD73 (ví dụ, chất ức chế mới theo sáng chế). Theo một số phương án, rối loạn lây nhiễm là nhiễm virus (ví dụ, nhiễm virus mạn tính), nhiễm vi khuẩn, nhiễm nấm, hoặc nhiễm vật ký sinh. Theo các phương án nhất định, nhiễm virus là virus gây suy giảm miễn dịch ở người hoặc virus cự bào.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế dự tính các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng liên quan đến miễn dịch; các bệnh có yếu tố viêm; cũng như các rối loạn liên quan đến các loại nêu trên; bằng ít nhất là một chất ức chế CD73 theo sáng chế. Các ví dụ về các bệnh liên quan đến miễn dịch, các rối loạn và các tình trạng được bộc lộ theo sáng chế.

Các bệnh, các rối loạn và các tình trạng khác mà có thể được điều trị hoặc phòng ngừa, hoàn toàn hoặc một phần, bởi hoạt tính điều biến CD73 là các chỉ định ứng viên đối với các hợp chất ức chế CD73 theo sáng chế.

Sáng chế còn dự tính sử dụng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung. Một hoặc nhiều tác nhân bổ sung có thể có hoạt tính điều biến CD73 và/hoặc chúng có thể thực hiện chức năng thông qua các cơ chế hoạt động khác

biệt. Theo một số phương án, các tác nhân này bao gồm bức xạ (ví dụ, xạ trị khoanh vùng hoặc xạ trị toàn thân) và/hoặc các cách thức điều trị khác phi dược lý. Khi phép điều trị kết hợp được áp dụng, (các) chất ức chế CD73 và một (các) tác nhân bổ sung có thể ở dạng một dược phẩm hoặc nhiều dược phẩm, và các cách thức điều trị có thể được áp dụng cùng một lúc, liên tục, hoặc theo vài phác đồ khác. Ví dụ, sáng chế dự tính phác đồ điều trị cụ thể, trong đó pha bức xạ được tiếp tục bởi pha hóa trị liệu. Phép điều trị kết hợp có thể có tác nhân hóa trị liệu pha tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hiệp đồng. Các lợi ích khác của phép điều trị kết hợp được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế còn bao gồm việc sử dụng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với ghép tủy, cấy tế bào gốc máu ngoại vi, hoặc các loại điều trị cấy ghép khác.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế dự tính việc sử dụng các chất ức chế chức năng của CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Đã thấy rằng sự phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch, mà dẫn đến khuếch đại đáp ứng đặc hiệu kháng nguyên của tế bào T, là hướng hứa hẹn trong việc điều trị ung thư ở người. Các ví dụ về điểm kiểm soát miễn dịch (các phối tử và các thụ thể), một vài trong số đó được điều tiết tăng một cách chọn lọc ở các loại tế bào u khác nhau, mà chúng là ứng viên cho sự phong bế bao gồm PD1 (protein của quá trình tế bào chết theo lập trình 1); PDL1 (phối tử PD1); BTLA (vùng suy giảm tế bào lympho B và T); CTLA4 (kháng nguyên kết hợp tế bào lympho T độc đối với tế bào 4); TIM3 (protein màng tế bào T 3); LAG3 (gen hoạt hóa tế bào lympho 3); A2aR (thụ thể adenosin A2a A2aR); và các thụ thể có tính ức chế diệt. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, và phép điều trị kết hợp với chúng, được bàn luận chi tiết trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của ít nhất là một chất ức chế CD73 và ít nhất là một tác nhân hóa trị liệu, các tác nhân này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tác nhân alkyl hóa (ví dụ, mù tạt nitơ như clorambuxil, xyclophosphamit, isofamit, mechlorethamin, melphalan, và mù tạt uraxil; aziridin như thiotepa; các metansulphonat este như busulfan; các chất tương tự nucleosit (ví dụ, gemxitabin); các nitroso ure như carmustin, lomustin, và streptozoxin; các chất ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, irinotecan); các phức platin như cisplatin và carboplatin; các tác nhân alkyl hóa khử sinh học như mitomycin, procarbazine, đacarbazine và

altretamin); các tác nhân bẻ gãy sợi ADN (ví dụ, bleomycin); các chất ức chế topoisomeraza II (ví dụ, amsacrin, ăđactinomycin, ăđaurubixin, idarubixin, mitoxantron, ăđoxorubixin, etoposít, và teniposít); các tác nhân liên kết rãnh nhỏ ADN (ví dụ, plicamycin); các chất chống chuyển hóa (ví dụ, các chất đối kháng folat như metotrexat và trimetxat; pyrimidin các chất đối kháng như floraxil, flodeoxyuridin, CB3717, azaxitidin, xytarabin, và floxuridin; các chất đối kháng purin như mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin, pentostatin; asparaginaza; và các chất ức chế ribonucleotit reductaza như hydroxyurê); các tác nhân tương tác tubulin (ví dụ, vincristin, estramustin, vinblastin, docetaxol, các chất dẫn xuất epothilon, và paclitaxel); các tác nhân hormon (ví dụ, estrogen; các estrogen đã tiếp hợp; ethinyl estradiol; diethylstilbesterol; chlortrianisen; idenestrol; progestin như hydroxyprogesteron caproat, medroxyprogesteron, và megestrol; và androgen như testosterone, testosterone propionat, fluoxymesteron, và methyltestosteron); các corticosteroid tuyến thượng thận (ví dụ, prednison, dexamethason, methylprednisolon, và prednisolon); các tác nhân giải phóng hormon tạo thể vàng hoặc các chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (ví dụ, leuprolit axetat và goserelin axetat); và các kháng nguyên kháng hormon (ví dụ, tamoxifen, các tác nhân kháng androgen như flutamid; và các tác nhân kháng thượng thận như mitotan và aminoglutethimit). Sáng chế còn dự tính việc sử dụng các chất ức chế CD73 kết hợp với các tác nhân khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, arsen trioxit) và các tác nhân hóa trị liệu khác mà có thể được phát triển trong tương lai.

Theo một số phương án liên quan đến các phương pháp điều trị ung thư, việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của chất ức chế CD73 kết hợp với ít nhất là một tác nhân hóa trị liệu dẫn đến tỷ lệ qua khỏi ung thư cao hơn tỷ lệ qua khỏi ung thư quan sát được bằng cách dùng từng tác nhân riêng rẽ. Theo một phương án khác nữa liên quan đến các phương pháp điều trị ung thư, việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của chất ức chế CD73 kết hợp với ít nhất là một tác nhân hóa trị liệu dẫn đến giảm kích thước của khối u hoặc làm chậm lại quá trình sinh trưởng của khối u hơn là giảm kích thước của khối u hoặc mức độ sinh trưởng của khối u quan sát được bằng cách dùng từng tác nhân riêng rẽ.

Theo phương án khác nữa, sáng chế dự tính các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa ung thư ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của ít nhất là một chất ức chế CD73 và ít nhất là một chất ức chế tải nạp tín hiệu (STI). Theo một phương án cụ thể, ít nhất là một STI được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế bcr/abl kinaza, các chất ức chế

thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGF), các chất ức chế của thụ thể her-2/neu, và các chất ức chế farnesyl transferaza (FTI). Các tác nhân STI ứng viên khác được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế còn dự định cả các phương pháp làm gia tăng mức độ loại bỏ các tế bào của khối u ở đối tượng bao gồm việc dùng chất ức chế CD73 cùng với ít nhất là một tác nhân hóa trị liệu và/hoặc xạ trị, trong đó mức độ loại bỏ các tế bào của khối u đạt được là cao hơn mức độ đạt được bằng cách dùng chỉ riêng chất ức chế CD73, tác nhân hóa trị liệu hoặc xạ trị.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của ít nhất là một chất ức chế CD73 và ít nhất là một chất điều biến miễn dịch ngoài chất ức chế CD73.

Sáng chế dự tính các phương án là các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn lây nhiễm (ví dụ, nhiễm virus) ở đối tượng (ví dụ, người) bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của ít nhất là một chất ức chế CD73 và lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của (các) tác nhân chống nhiễm khuẩn, như một hoặc nhiều tác nhân diệt vi khuẩn.

Theo các phương án bổ sung, việc điều trị rối loạn lây nhiễm được thực hiện thông qua việc dùng đồng thời vaccin kết hợp với việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của chất ức chế CD73 theo sáng chế. Theo một số phương án, vaccin là vaccin kháng virus, bao gồm, ví dụ, vaccin kháng HIV. Theo các phương án khác, vaccin có tác dụng đối với bệnh lao hoặc bệnh sốt rét. Theo các phương án khác nữa, vaccin là vaccin đối với khối u (ví dụ, vaccin có tác dụng đối với u hắc tố); vaccin đối với khối u có thể chứa các tế bào đã được cải biến về mặt di truyền của khối u hoặc dòng tế bào đã được cải biến về mặt di truyền, kể cả các tế bào của khối u đã được cải biến về mặt di truyền hoặc dòng tế bào đã được cải biến về mặt di truyền mà đã được chuyển nhiễm để biểu hiện yếu tố kích thích thể thực khuẩn bạch cầu hạt (GM-CSF). Theo các phương án cụ thể, vaccin bao gồm một hoặc nhiều peptit và/hoặc tế bào tua sinh miễn dịch.

Theo các phương án nhất định liên quan đến việc điều trị lây nhiễm bằng cách dùng chất ức chế CD73 và ít nhất là một tác nhân bổ sung để điều trị bệnh, triệu chứng của hiện tượng nhiễm quan sát được sau khi dùng cả chất ức chế CD73 và tác nhân bổ sung để điều trị bệnh được cải thiện so với chính triệu chứng đó của hiện tượng nhiễm quan sát được sau khi chỉ dùng riêng chúng. Theo một số phương án, triệu chứng của hiện tượng nhiễm quan sát được có thể là giảm số

lượng virus, tăng số lượng tế bào T CD4+, giảm lây nhiễm cơ hội, kéo dài thời gian sống sót, tiết trừ lây nhiễm mạn tính, hoặc kết hợp chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là cách thể hiện đơn giản hóa quá trình phát tín hiệu purinergic ngoại bào.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi sáng chế được mô tả thêm, cần phải hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở phương án cụ thể bộc lộ trong bản mô tả này, và cũng cần phải hiểu rằng các thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Khi một khoảng trị số được nêu, thì cần phải hiểu rằng mỗi trị số ở giữa, đến một phần mười của đơn vị của giới hạn dưới trừ trường hợp quy định rõ ràng khác, giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng đó và trị số bất kỳ khác được nêu hoặc trị số giữa khoảng đó, được bao hàm trong sáng chế. Giới hạn trên và giới hạn dưới của các khoảng hẹp hơn này có thể được đưa một cách độc lập vào các khoảng hẹp hơn, và cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, trừ giới hạn đã được loại trừ một cách cụ thể khỏi khoảng đã nêu này. Khi khoảng đã nêu bao gồm một hoặc cả hai giới hạn, các khoảng không bao gồm một hoặc cả hai giới hạn được bao trùm này cũng được bao gồm trong sáng chế. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học được dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa thông thường như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Cần lưu ý rằng như được dùng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít “một”, “bất kỳ”, và “này” bao gồm cả các dạng số nhiều trừ trường hợp quy định rõ ràng khác. Cũng lưu ý rằng, các điểm yêu cầu bảo hộ có thể được soạn thảo để loại trừ yếu tố tùy chọn bất kỳ. Như vậy, tuyên bố này nhằm có tác dụng làm cơ sở viện dẫn cho việc sử dụng các thuật ngữ loại trừ như “chỉ”, “riêng” và các thuật ngữ tương tự liên quan đến việc nêu các yếu tố của các điểm yêu cầu bảo hộ, hoặc sử dụng thuật ngữ hạn chế “phủ định”.

Các tài liệu công bố bàn luận đến trong bản mô tả này được nêu chỉ nhằm bộc lộ nội dung bộc lộ của chúng trước ngày nộp đơn của đơn yêu cầu đăng ký sáng chế này. Ngoài ra, ngày công bố đã nêu có thể là khác ngày công bố thực tế, mà có thể cần được xác nhận một cách độc lập.

Khái quát

Số đối tượng được chẩn đoán bằng ung thư và số ca tử vong do ung thư tiếp tục tăng. Các hướng điều trị truyền thống bao gồm phương pháp hóa trị và phép điều trị bằng tia X thường là khó khăn đối với các bệnh nhân tiếp nhận và trở nên kém hiệu quả hơn vì các loại ung thư (ví dụ, các khối u) tiến hóa để vượt qua các cách điều trị này. Bằng chứng thử nghiệm gần đây cho thấy rằng các chất ức chế CD73 có thể là cách thức điều trị quan trọng mới để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư vú).

Các dữ liệu hứa hẹn xác nhận vai trò của các chất ức chế chức năng của CD73 để ức chế hoạt tính kháng viêm của CD73 và/hoặc ức chế miễn dịch hoạt tính của CD73, và do đó các chất ức chế CD73 có thể là hữu ích để điều trị, ví dụ, các bệnh ức chế miễn dịch (ví dụ, HIV và AID). Việc ức chế CD73 cũng có thể là cách điều trị quan trọng cho các bệnh nhân mắc các bệnh thần kinh hoặc các bệnh tâm lý thần kinh hoặc các rối loạn như chứng trầm cảm.

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất các hợp chất phân tử nhỏ có hoạt tính ức chế CD73, cũng như các dược phẩm chứa chúng, và các phương pháp sử dụng các hợp chất và các dược phẩm để điều trị và ngăn ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng đã được nêu trong bản mô tả này.

Định nghĩa

Trừ khi có quy định cụ thể khác, các thuật ngữ sau được dự định có nghĩa nêu dưới đây. Các thuật ngữ khác được định nghĩa trong toàn bộ bản mô tả này.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "alkyl", riêng rẽ hoặc là một phần của phân tử thể khác, có nghĩa là gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có số lượng nguyên tử cacbon chỉ định (tức là C₁₋₈ có nghĩa là một đến tám nguyên tử cacbon). Các ví dụ về nhóm alkyl bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ các nhân hydrocacbon có số nguyên tử trên nhân quy định (ví dụ, C₃₋₆ xycloalkyl) và là hoàn toàn no hoặc có không nhiều hơn một liên kết đôi giữa các đỉnh của nhân. Thuật ngữ "xycloalkyl" còn có nghĩa là các nhân hydrocacbon hai vòng và đa vòng, ví dụ, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, v.v..

Thuật ngữ "xycloheteroalkyl" được dùng để chỉ nhân xycloalkyl có số lượng đỉnh của nhân (hoặc thành viên) và có từ một đến năm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, mà thay thế một đến năm đỉnh trong số các đỉnh cacbon, và trong đó nitơ và các nguyên tử lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, và (các) nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn. Xycloheteroalkyl có thể là hệ nhân một vòng, hai vòng hoặc đa vòng. Các ví dụ không giới hạn về nhóm xycloheteroalkyl bao gồm pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, butyrolactam, valerolactam, imidazolidinon, hydantoin, dioxolan, phtalimit, piperidin, 1,4-dioxan, morpholin, thiomorpholin, thiomorpholin-S-oxit, thiomorpholin-S,S-oxit, piperazin, pyran, pyridon, 3-pyrolin, thiopyran, pyron, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, quinuclidin, và các nhóm tương tự. Nhóm xycloheteroalkyl có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nhân cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Khi thuật ngữ 'tùy ý được thế' được sử dụng để mô tả thuật ngữ "xycloheteroalkyl" hoặc thuật ngữ "xycloheteroalkyl-alkyl" thì có nghĩa là viện dẫn đến các nhóm mà trong đó xycloheteroalkyl hoặc phần alkyl tùy ý được thế như định nghĩa dưới đây liên quan đến phần alkyl. Ví dụ, nhóm xycloheteroalkyl-alkyl đã tùy ý được thế có thể tùy ý được thế ở một hoặc cả hai xycloheteroalkyl và phần alkyl theo như định nghĩa về các phần tử thế alkyl dưới đây.

Đường lượn sóng "~~~~" được dùng trong bản mô tả này mà cắt giao liên kết đơn, liên kết đôi hoặc liên kết ba ở công thức hóa học bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này, biểu thị điểm gắn liên kết đơn, liên kết đôi, hoặc liên kết ba vào phần còn lại của phân tử. Ngoài ra, một liên kết vươn đến phần tâm của nhân (ví dụ, nhân phenyl) nhằm để chỉ điểm gắn tại đỉnh bất kỳ trong số các đỉnh sẵn có của nhân. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng nhiều phân tử thế được thể hiện gắn vào nhân sẽ chiếm vị trí tại các đỉnh của nhân mà tạo ra các hợp chất ổn định và nói cách khác là tương thích về mặt không gian. Đối với thành phần hóa trị hai, công thức biểu diễn được dự định bao gồm cả hai định hướng (xuôi hoặc ngược). Ví dụ, nhóm "-C(O)NH-" được dự định bao gồm liên kết ở cả hai định hướng: -C(O)NH- hoặc -NHC(O)-, và tương tự, "-O-CH₂CH₂-" được dự định bao gồm cả -O-CH₂CH₂- và -CH₂CH₂-O-.

Các thuật ngữ "alkoxy", "alkylamino" và "alkylthio" (hoặc thioalkoxy) được dùng với nghĩa thông thường của chúng, và chỉ các nhóm alkyl đã được gắn vào phần còn lại của phân tử lần lượt qua nguyên tử oxy, nhóm amin, hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Ngoài ra, đối với các nhóm dialkylamino, phần alkyl có thể giống nhau hoặc khác nhau và cũng có thể được kết hợp để tạo ra nhân có 3 đến 7 cạnh với nguyên tử nitơ mà mỗi phần được gắn vào. Do đó, nhóm được biểu diễn là dialkylamino hoặc $-NR^aR^b$ được dự định bao gồm piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, azetidinyl và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ "arylalkyl" và "heteroarylalkyl" được dùng với nghĩa thông thường của chúng, và chỉ các nhóm mà trong đó nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nhóm liên kết C_1 - C_4 alkylen. Phương án làm ví dụ về "arylalkyl" là phenylmetyl (hoặc benzyl). Tương tự, phương án làm ví dụ về "heteroarylalkyl" là 3-pyridylpropyl, chẳng hạn. Khi thuật ngữ 'tùy ý được thể' được sử dụng để mô tả thuật ngữ "arylalkyl" hoặc thuật ngữ "heteroarylalkyl", thì nó nhằm để chỉ các nhóm mà trong đó phần aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thể theo như định nghĩa dưới đây, và phần alkyl tùy ý được thể theo như định nghĩa dưới đây.

Các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" bản thân chúng hoặc là một phần của phân tử thể khác, có nghĩa, trừ khi có quy định khác, là nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot. Ngoài ra, thuật ngữ như "haloalkyl" nhằm bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ " C_{1-4} haloalkyl" nhằm bao gồm triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 4-clobutyl, 3-brompropyl, và các nhóm tương tự.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "aryl" có nghĩa là nhóm hydrocarbon không no nhiều lần, thường là thơm, mà có thể là một nhân đơn nhất hoặc nhiều nhân (đến ba nhân) mà được dung hợp với nhau hoặc được liên kết cộng hóa trị. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl và biphenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ các nhóm (hoặc các nhân) aryl mà chứa từ một đến năm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, và (các) nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn. Nhóm heteroaryl có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử khác loại. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinnolinyl, phtalazinyl, benzotriazinyl, purinyl, benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, isobenzofuryl, isoindolyl,

indolizinyl, benzotriazinyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridin, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, indazolyl, pteridinyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, furyl, thienyl và các nhóm tương tự. Các phần tử thế cho nhân heteroaryl có thể được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế chấp nhận được được bộc lộ dưới đây.

Các thuật ngữ nêu trên (ví dụ, "alkyl," "aryl" và "heteroaryl"), theo một số phương án, sẽ tùy ý được thế. Các phần tử thế chọn lọc đối với mỗi loại gốc được nêu dưới đây.

Các phần tử thế tùy ý cho các gốc alkyl (kể cả các nhóm mà được gọi là alkylen, alkenyl, alkynyl và xycloalkyl) có thể là nhiều loại nhóm được chọn từ: halogen, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-CN$ và $-NO_2$ với số nằm trong khoảng từ không đến $(2m'+1)$, trong đó m' là tổng số nguyên tử cacbon ở mỗi gốc này. Mỗi R' , R'' và R''' độc lập là hydro, C_{1-8} alkyl không được thế, aryl không được thế, aryl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, C_{1-8} alkyl không được thế, các nhóm C_{1-8} alkoxy hoặc C_{1-8} thioalkoxy, hoặc các nhóm aryl- C_{1-4} alkyl không được thế. Khi R' và R'' được gắn vào cùng một nguyên tử nitơ, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ để tạo ra nhân có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh. Ví dụ, $-NR'R''$ được dự định bao gồm 1-pyrrolidinyl và 4-morpholinyl.

Tương tự, các phần tử thế tùy ý cho nhóm aryl và nhóm heteroaryl thay đổi và nói chung được chọn từ: $-halogen$, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, perflo(C_1-C_4)alkoxy, và perflo(C_1-C_4)alkyl, với số nằm trong khoảng từ không đến tổng hóa trị mở trên hệ nhân thơm; và trong đó R' , R'' và R''' độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-8} alkenyl và C_{2-8} alkynyl. Các phần tử thế thích hợp khác bao gồm từng phần tử thế aryl trong số các phần tử thế aryl nêu trên đã được gắn vào nguyên tử trên nhân bằng dây alkylen có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Hai phần tử thế trong số các phần tử thế trên các nguyên tử cạnh nhau của nhân aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế có công thức $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, trong đó T và

U độc lập là -NH-, -O-, -CH₂- hoặc liên kết đơn, và q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2. Theo cách khác, hai trong số các phần tử thể trên các nguyên tử cạnh nhau của nhân aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng phần tử thể có công thức -A-(CH₂)_r-B-, trong đó A và B độc lập là -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- hoặc liên kết đơn, và r là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Một trong số các liên kết đơn của nhân mới được tạo thành bằng cách đó có thể tùy ý được thế bằng liên kết đôi. Theo cách khác, hai trong số các phần tử thể trên các nguyên tử cạnh nhau của nhân aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng phần tử thể có công thức -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, trong đó s và t là các số nguyên độc lập nằm trong khoảng từ 0 đến 3, và X là -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, hoặc -S(O)₂NR'-. Phần tử thể R' trong -NR'- và -S(O)₂NR'- được chọn từ hydro hoặc C₁₋₆ alkyl không được thế.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" được dùng trong bản mô tả này dự định bao gồm oxy (O), nitơ (N), lưu huỳnh (S) và silic (Si).

Thuật ngữ "các muối được dụng" được dự định bao gồm các muối của các hoạt chất mà được điều chế bằng các axit hoặc các bazơ tương đối không độc, tùy theo các phần tử thể cụ thể tìm thấy trên các hợp chất theo sáng chế. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức tương đối axit, thì các muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng vừa đủ của bazơ mong muốn, nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về muối thu được từ các bazơ vô cơ được dụng bao gồm nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (III), mangan, kali, natri, kẽm và các kim loại tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ được dụng bao gồm các muối của các amin bậc nhất, các amin bậc hai và các amin bậc ba, kể cả các amin được thế, các amin vòng, các amin có trong tự nhiên và các amin tương tự, như arginin, betain, cafein, cholin, N,N'-đibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminopropanol, 2-dimetylaminopropanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, methylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, các nhựa polyamin, procain, purin, theobrom, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, tromethamin và các loại tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức tương đối kiềm, thì các muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng vừa đủ của axit mong muốn, ở dạng nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về muối cộng axit được dụng bao gồm

các loại thu được từ các axit vô cơ như các axit clohydric, bromhydric, nitric, carbonic, monohydrocarbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydro-sulfuric, iodohydric, hoặc phospho và các axit tương tự, cũng như các muối thu được từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axit axetic, propionic, isobutyric, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, phtalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartric, metansulfonic, và các axit tương tự. Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là các muối của các axit amin như arginat và axit amin tương tự, và các muối của các axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc axit galactunoric và axit tương tự (ví dụ, xem tài liệu: Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Một số hợp chất cụ thể theo sáng chế chứa cả nhóm chức kiềm và nhóm chức axit mà cho phép các hợp chất được chuyển hóa thành muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit.

Dạng trung tính của các hợp chất có thể được tạo ra bằng cách cho muối này tiếp xúc với bazơ hoặc axit và phân tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất này khác các dạng muối khác nhau ở một số tính chất vật lý, như độ hòa tan trong các dung môi phân cực, nhưng về các khía cạnh khác thì các muối này là tương đương với dạng gốc của hợp chất này nhằm các mục đích của sáng chế.

Ngoài các dạng muối, sáng chế đề xuất các hợp chất mà ở dạng tiền dược chất. Các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất mà dễ trải qua các thay đổi về mặt hóa học trong các điều kiện sinh lý để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế theo phương pháp hóa học hoặc phương pháp sinh hóa trong môi trường *ex vivo*. Ví dụ, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa từ từ thành các hợp chất theo sáng chế khi được đặt trong miếng dán da với enzym thích hợp hoặc chất phản ứng hóa học.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa được cũng như dạng đã được solvat hóa, kể cả các dạng đã được hydrat hóa. Nói chung, các dạng đã được solvat hóa là tương đương với các dạng không solvat hóa được và được dự tính đến trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý là tương đương cho các ứng dụng được dự tính theo sáng chế và được dự tính đến trong phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử cacbon không đối xứng (các tâm quay quang) hoặc các liên kết đôi; các chất triệt quang, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân dị hình, các chất đồng phân dị cấu và tất cả mọi chất đồng phân (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ) đều được dự tính đến trong phạm vi của sáng chế. Khi được thể hiện ở dạng hóa học lập thể, dạng thể hiện đó có nghĩa là hợp chất mà trong đó có một trong số các chất đồng phân và hầu như không chứa chất đồng phân khác. Thuật ngữ ‘hầu như không chứa’ chất đồng phân khác biểu thị tỷ lệ của hai chất đồng phân ít nhất là 80/20, tốt hơn nữa là 90/10, hoặc 95/5 hoặc cao hơn. Theo một số phương án, một trong số các chất đồng phân sẽ có mặt với lượng ít nhất là 99%.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn chứa các tỷ phần không tự nhiên giữa các đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử mà cấu thành các hợp chất này. Các tỷ phần không tự nhiên của một đồng vị có thể được xác định trong khoảng từ lượng tìm thấy trong tự nhiên đến lượng bao gồm 100% nguyên tử này. Ví dụ, các hợp chất có thể kết hợp các đồng vị phóng xạ, ví dụ triti (^3H), iốt-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C), hoặc các đồng vị không có tính phóng xạ, như đơteri (^2H) hoặc cacbon-13 (^{13}C). Các biến thể đồng vị này có thể mang lại các ứng dụng bổ sung cho các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm các chất phản ứng chẩn đoán và/hoặc hiện hình, hoặc làm các tác nhân có độc tính đối với tế bào/độc tính phóng xạ dùng để điều trị bệnh. Ngoài ra, các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi các đặc tính dược động học và dược lực học mà chúng có thể góp phần vào độ an toàn, khả năng dung nạp hoặc hiệu quả cao hơn trong quá trình điều trị. Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, dù là đồng vị phóng xạ hay không, đều được dự tính đến trong phạm vi của sáng chế.

Các thuật ngữ “bệnh nhân” hoặc “đối tượng” được sử dụng thay thế nhau để chỉ người hoặc động vật không phải là người (ví dụ, động vật có vú).

Các thuật ngữ “dùng”, “cho dùng” và các thuật ngữ tương tự, như khi được áp dụng, ví dụ, cho đối tượng, tế bào, mô, cơ quan, hoặc dịch sinh học, chỉ sự tiếp xúc, ví dụ, của chất ức chế CD73, dược phẩm chứa nó, hoặc tác nhân chẩn đoán với đối tượng, tế bào, mô, cơ quan, hoặc dịch sinh học. Ở phạm vi tế bào, việc dùng bao gồm sự tiếp xúc (ví dụ, *in vitro* hoặc *ex vivo*) của chất phản ứng với tế bào, cũng như tiếp xúc của chất phản ứng với dịch lỏng, khi dịch lỏng tiếp xúc với tế bào.

Các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị”, “quá trình điều trị” và thuật ngữ tương tự chỉ tiến trình của hoạt động (như dùng chất ức chế CD73 hoặc dược phẩm chứa nó) bắt đầu sau khi bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc triệu chứng của nó, được chẩn đoán, quan sát, và tương tự để loại bỏ, làm giảm, ngăn chặn, giảm nhẹ, hoặc làm thuyên giảm, tạm thời hoặc lâu dài, ít nhất là một trong số nguyên nhân cơ bản của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý tác động đến đối tượng, hoặc ít nhất là một trong số các triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn, tình trạng tác động đến đối tượng. Do đó, quá trình điều trị bao gồm việc ức chế một bệnh (ví dụ, ngăn chặn sự phát triển hoặc phát triển tiếp của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý hoặc các triệu chứng lâm sàng kết hợp).

Thuật ngữ “có nhu cầu điều trị” được dùng trong bản mô tả này để chỉ phán quyết bởi bác sỹ hoặc người chăm sóc khác rằng đối tượng cần hoặc sẽ có lợi khi được điều trị. Phán quyết này được đưa ra trên cơ sở nhiều yếu tố thuộc phạm vi kinh nghiệm của bác sỹ hoặc người chăm sóc.

Các thuật ngữ “phòng ngừa”, “tránh”, “ngăn ngừa” và thuật ngữ tương tự được dùng để chỉ tiến trình hoạt động (như dùng chất ức chế CD73 hoặc dược phẩm chứa nó) được bắt đầu theo cách (ví dụ, trước khi bắt đầu bệnh, rối loạn, tình trạng hoặc triệu chứng của nó) để ngăn ngừa, ngăn chặn, ức chế hoặc làm giảm, tạm thời hoặc lâu dài, nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn, tình trạng hoặc sự kiện tương tự (như được xác định, ví dụ, bằng sự không có mặt của các triệu chứng lâm sàng) hoặc trì hoãn sự khởi phát của chúng, thường trong phạm vi đối tượng có khả năng mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể ở đối tượng đó. Trong một số trường hợp nhất định, các thuật ngữ này còn được dùng để chỉ tiến triển từ từ của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý hoặc ức chế diễn tiến của chúng đến tình trạng có hại hoặc tình trạng không mong muốn khác.

Thuật ngữ “có nhu cầu phòng ngừa” được dùng trong bản mô tả này để chỉ phán quyết bởi bác sỹ hoặc người chăm sóc khác rằng đối tượng cần hoặc sẽ có lợi khi được chăm sóc phòng ngừa. Phán quyết này được đưa ra trên cơ sở nhiều yếu tố thuộc phạm vi kinh nghiệm của bác sỹ hoặc người chăm sóc.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” để chỉ việc dùng tác nhân cho đối tượng, ở dạng riêng lẻ hoặc là một phần của dược phẩm và thành một liều hoặc là một phần của một loạt liều, với lượng có khả năng có bất kỳ tác dụng tích cực để phát hiện đối với bất kỳ triệu chứng, khía cạnh, hoặc đặc trưng cho bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý khi được cho đối tượng dùng. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh có thể được xác nhận bằng cách đo các tác dụng sinh lý liên quan,

và nó có thể được điều chỉnh liên quan đến phác đồ liều dùng và phân tích chẩn đoán tình trạng của đối tượng, và các hiệu quả tương tự. Ví dụ, phép đo nồng độ trong huyết thanh của chất ức chế CD73 (hoặc, ví dụ, chất chuyển hóa của nó) tại thời điểm nhất định sau khi dùng có thể là dấu hiệu chỉ báo về việc lượng hữu hiệu để điều trị bệnh đã được sử dụng hay chưa.

Thuật ngữ “với lượng đủ để gây ra thay đổi” có nghĩa là có khác biệt phát hiện được giữa mức độ của dấu hiệu chỉ báo đo được trước (ví dụ, mức gốc) và sau khi áp dụng điều trị cụ thể. Các dấu hiệu chỉ báo bao gồm bất kỳ thông số khách quan (ví dụ, nồng độ trong huyết thanh) hoặc thông số chủ quan (ví dụ, cảm giác dễ chịu của đối tượng).

Thuật ngữ “các phân tử nhỏ” được dùng để chỉ các hợp chất hóa học có phân tử lượng thấp hơn khoảng 10kDa, thấp hơn khoảng 2kDa, hoặc thấp hơn khoảng 1kDa. Các phân tử nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phân tử vô cơ, các phân tử hữu cơ, các phân tử hữu cơ chứa thành phần vô cơ, các phân tử chứa nguyên tử đồng vị phóng xạ, và các phân tử tổng hợp. Về mặt điều trị, phân tử nhỏ có thể là dễ thấm hơn vào tế bào, khó bị thoái biến hơn, và có thể ít thể hiện đáp ứng miễn dịch hơn các phân tử lớn.

Thuật ngữ “phối tử” được dùng để chỉ, ví dụ, peptit, polypeptit, phân tử liên kết màng hoặc nối với màng, hoặc phức của chúng, mà có thể hoạt động ở dạng chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể. Phối tử bao hàm cả phối tử tự nhiên và phối tử tổng hợp, ví dụ, các xytokin, các biến thể xytokin, các chất tương tự, các mutein, và các dược phẩm liên kết thu được từ các kháng thể, cũng như các phân tử nhỏ. Thuật ngữ này còn bao hàm cả tác nhân mà không là chất chủ vận cũng không là chất đối kháng, nhưng có thể liên kết với thụ thể mà không ảnh hưởng ở mức độ đáng kể đến các tính chất sinh học của nó, ví dụ, mức độ phát tín hiệu hoặc bám dính. Hơn thế nữa, thuật ngữ này bao gồm phối tử liên kết với màng mà đã được thay đổi, ví dụ, theo phương pháp hóa học hoặc phương pháp tái tổ hợp, thành dạng hòa tan của phối tử liên kết màng này. Phối tử hoặc thụ thể có thể hoàn toàn là nội bào, tức là chúng có thể trú ngụ trong dung dịch bào tương, nhân, hoặc một số khoang nội bào khác. Phức của phối tử và thụ thể được gọi là “phức phối tử-thụ thể”.

Các thuật ngữ “chất ức chế” và “chất đối kháng”, hoặc “chất hoạt hóa” và “chất chủ vận” được dùng lần lượt để chỉ phân tử ức chế hoặc phân tử hoạt hóa, ví dụ, để hoạt hóa phối tử, thụ thể, đồng yếu tố, gen, tế bào, mô, hoặc cơ quan chẳng hạn. Các chất ức chế là các phân tử mà làm giảm, phong bế, ngăn ngừa, trì hoãn hoạt hóa, làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều tiết giảm, ví dụ, gen, protein, phối tử, thụ thể, hoặc tế bào. Các chất hoạt hóa là các phân tử mà làm tăng, hoạt hóa,

tạo điều kiện, nâng cao mức độ hoạt hóa, tăng nhạy, hoặc điều tiết tăng, ví dụ, gen, protein, phối tử, thụ thể, hoặc tế bào. Chất ức chế còn có thể được xác định là phân tử mà làm giảm, phong bế, hoặc làm bất hoạt hoạt tính cơ định. “Chất chủ vận” là phân tử mà tương tác với đích để gây ra hoặc thúc đẩy hiện tượng tăng mức độ hoạt hóa đích. “Chất đối kháng” là phân tử mà chống lại hoạt động của chất chủ vận. Chất đối kháng ngăn ngừa, làm giảm, ức chế, hoặc trung hòa hoạt tính của chất chủ vận, và chất đối kháng còn có thể ngăn chặn, ức chế, hoặc làm giảm hoạt tính cơ định của đích, ví dụ, thụ thể đích, thậm chí cả khi không có chất chủ vận xác định.

Các thuật ngữ “điều biến”, “sự điều biến” và thuật ngữ tương tự được dùng để chỉ khả năng của phân tử (ví dụ, chất hoạt hóa hoặc chất ức chế) làm tăng hoặc làm giảm chức năng hoặc hoạt tính của CD73, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp. Tác nhân điều biến có thể hoạt động riêng lẻ, hoặc nó có thể sử dụng đồng yếu tố, ví dụ, protein, ion kim loại, hoặc phân tử nhỏ. Các ví dụ về chất điều biến bao gồm các hợp chất phân tử nhỏ và các phân tử sinh học hữu cơ khác. Nhiều thư viện hóa chất phân tử nhỏ (ví dụ, các thư viện tổ hợp) có thể mua được trên thị trường và có thể dùng làm điểm khởi đầu để xác định chất điều biến. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có khả năng phát triển một hoặc nhiều thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm sinh hóa hoặc thử nghiệm trên cơ sở tế bào) trong đó các thư viện hợp chất này có thể được sàng lọc để xác định một hoặc nhiều hợp chất có các tính chất mong muốn; nhờ đó, nhà hóa học trong lĩnh vực y học có thể tối ưu hóa một hoặc nhiều hợp chất, ví dụ, bằng cách tổng hợp và đánh giá các chất tương tự và các chất dẫn xuất của chúng. Các nghiên cứu tổng hợp và/hoặc dựng mô hình phân tử cũng có thể được áp dụng trong việc xác định chất hoạt hóa.

Thuật ngữ “hoạt tính” của phân tử có thể mô tả hoặc chỉ liên kết của phân tử với phối tử hoặc với thụ thể; hoạt tính xúc tác; khả năng kích thích sự biểu hiện gen hoặc phát tín hiệu tế bào, biệt hóa, hoặc thành thực; chỉ hoạt tính của kháng nguyên; chỉ việc điều biến hoạt tính của các phân tử khác; và các hoạt tính tương tự. Thuật ngữ “hoạt tính tăng sinh” bao hàm hoạt tính mà thúc đẩy, mà là cần thiết cho, hoặc đặc biệt liên quan đến, ví dụ, quá trình phân chia thông thường của tế bào, cũng như ung thư, khối u, chứng loạn sản, biến nạp tế bào, di căn, và tạo mạch.

Các thuật ngữ “có thể so sánh được”, “hoạt tính có thể so sánh được”, “hoạt tính tương đương với”, “tác dụng có thể so sánh được”, “tác dụng tương đương”, và các thuật ngữ tương tự được dùng trong bản mô tả này là các thuật ngữ tương đối mà có thể được xem xét về mặt định tính và/hoặc về mặt định lượng. Nghĩa của các thuật ngữ thường tùy thuộc vào trường hợp mà

trong đó chúng được sử dụng. Ví dụ, hai tác nhân mà cả hai cùng hoạt hóa một thụ thể có thể được xem là có tác dụng tương đương dưới góc độ định lượng, nhưng hai tác nhân này có thể được xem là không có tác dụng tương đương dưới góc độ định tính nếu một tác nhân chỉ có thể đạt được 20% hoạt tính của tác nhân còn lại như xác định được theo thử nghiệm được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, thử nghiệm liều lượng - đáp ứng) hoặc ở mẫu động vật được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này. Khi so sánh một kết quả với kết quả khác (ví dụ, một kết quả so với chuẩn tham chiếu), “có thể so sánh được” thường (dù không phải trong mọi trường hợp) có nghĩa là một kết quả chênh lệch so với chuẩn tham chiếu ít hơn 35%, ít hơn 30%, ít hơn 25%, ít hơn 20%, ít hơn 15%, ít hơn 10%, ít hơn 7%, ít hơn 5%, ít hơn 4%, ít hơn 3%, ít hơn 2%, hoặc ít hơn 1%. Theo các phương án cụ thể, một kết quả là tương đương với chuẩn tham chiếu nếu nó chênh lệch ít hơn 15%, ít hơn 10%, hoặc ít hơn 5% so với chuẩn tham chiếu. Ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt tính hoặc tác dụng có thể là hiệu quả, mức ổn định, độ hòa tan, hoặc mức sinh miễn dịch.

Thuật ngữ “hầu như tinh khiết” biểu thị rằng thành phần chiếm đến nhiều hơn khoảng 50% tổng hàm lượng của chế phẩm này, và thường nhiều hơn khoảng 60% tổng hàm lượng. Thông thường hơn, thuật ngữ “hầu như tinh khiết” được dùng để chỉ các chế phẩm mà trong đó ít nhất 75%, ít nhất 85%, ít nhất là 90% hoặc nhiều hơn của tổng chế phẩm là thành phần đáng quan tâm. Trong một số trường hợp, thành phần đáng quan tâm chiếm nhiều hơn khoảng 90%, hoặc nhiều hơn khoảng 95% tổng hàm lượng của chế phẩm này.

Các thuật ngữ “liên kết đặc hiệu” hoặc “liên kết một cách chọn lọc”, khi đề cập đến phối tử/thụ thể, kháng thể/kháng nguyên, hoặc cặp liên kết khác, biểu thị phản ứng liên kết mà có tính quyết định về sự có mặt của protein trong quần thể không đồng nhất của các protein và các sản phẩm sinh học khác. Do đó, trong các điều kiện chỉ định, phối tử đã được chỉ định liên kết với thụ thể cụ thể và không liên kết với lượng đáng kể với các protein khác có mặt trong mẫu đó. Kháng thể, hoặc chế phẩm liên kết thu được từ vị trí liên kết với kháng nguyên của kháng thể, theo phương pháp được dự tính liên kết với kháng nguyên của nó, hoặc biến thể hoặc mutein của nó, với ái lực mà là lớn hơn ít nhất là hai lần, lớn hơn ít nhất là mười lần, lớn hơn ít nhất là 20 lần, hoặc lớn hơn ít nhất là 100 lần ái lực với kháng thể bất kỳ khác, hoặc chế phẩm liên kết có nguồn gốc từ đó. Theo một phương án cụ thể, kháng thể sẽ có ái lực mà là cao hơn khoảng 10^9 lit/mol, như đã xác định được, ví dụ, theo phân tích Scatchard (Munsen, *et al.* 1980 *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

Thuật ngữ “đáp ứng”, ví dụ, của tế bào, mô, cơ quan, hoặc sinh vật, bao hàm thay đổi về sinh hóa hoặc tập tính sinh lý, ví dụ, nồng độ, mật độ, mức độ bám dính, hoặc mức độ di trú trong khoang sinh học, tỷ lệ biểu hiện gen, hoặc trạng thái của biệt hóa, trong đó thay đổi này tương quan với mức độ hoạt hóa, kích thích, hoặc điều trị, hoặc với các cơ chế nội bộ như lập trình di truyền. Trong một số trường hợp nhất định, các thuật ngữ “hoạt hóa”, “kích thích”, và các thuật ngữ tương tự được dùng để chỉ quá trình hoạt hóa tế bào như được điều tiết bởi các cơ chế nội bộ, cũng như bởi các yếu tố bên ngoài hoặc các yếu tố của môi trường; trong đó các thuật ngữ “ức chế”, “điều biến giảm” và thuật ngữ tương tự được dùng để chỉ tác dụng ngược lại.

Các thuật ngữ “polypeptit”, “peptit”, và “protein”, được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này, để chỉ dạng polyme của các axit amin có độ dài bất kỳ, mà có thể bao gồm axit amin đã được ghi mã về mặt di truyền và axit amin không được ghi mã về mặt di truyền, axit amin đã được cải biến hoặc được tạo dẫn xuất về mặt hóa học hoặc sinh hóa, và các polypeptit có khung polypeptit đã được cải biến. Các thuật ngữ này bao gồm protein dung hợp, kể cả, nhưng không chỉ giới hạn ở, các protein dung hợp với trình tự axit amin khác loại, các protein dung hợp với trình tự dẫn đầu khác loại hoặc trình tự dẫn đầu tương đồng, có hoặc không có gốc methionin ở đầu tận cùng N; các protein đã được gắn thẻ về mặt miễn dịch; và các loại tương tự.

Các thuật ngữ “biến thể” và “thể tương đồng” được dùng trong bản mô tả này thay thế nhau để chỉ axit amin hoặc các trình tự ADN mà là tương tự lẫn lộn với trình tự axit amin hoặc trình tự axit nucleic tham chiếu. Thuật ngữ này bao hàm các biến thể có trong tự nhiên và các biến thể không có trong tự nhiên. Các biến thể có trong tự nhiên bao gồm các thể tương đồng (các polypeptit và các axit nucleic mà khác nhau lẫn lộn về trình tự axit amin hoặc trình tự nucleotit, từ một loài so với loài khác), và các biến thể alen (các polypeptit và các axit nucleic mà khác nhau lẫn lộn về trình tự axit amin hoặc trình tự nucleotit, từ một cá thể so với cá thể khác trong cùng một loài). Do đó, các biến thể và các thể tương đồng bao gồm các trình tự ADN có trong tự nhiên và các protein được ghi mã bởi chúng và các dạng đồng chức năng của chúng, cũng như các biến thể ghép nối của protein hoặc gen. Các thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit nucleic mà thay đổi ở một hoặc nhiều bazơ so với trình tự ADN có trong tự nhiên nhưng vẫn dịch mã thành trình tự axit amin mà tương ứng với protein có trong tự nhiên do sự thoái hóa của mã di truyền. Các biến thể không có trong tự nhiên và các dạng tương đồng bao gồm các polypeptit và các axit nucleic mà chứa thay đổi lẫn lộn về trình tự axit amin hoặc nucleotit, trong đó thay đổi về trình tự được đưa vào một

cách không tự nhiên (ví dụ, mutein); ví dụ, thay đổi được tạo ra trong phòng thí nghiệm nhờ sự can thiệp của con người (“bàn tay con người”). Do đó, các biến thể và các thể tương đồng không có trong tự nhiên còn có thể được dùng để chỉ các loại mà khác biệt so với các trình tự có trong tự nhiên ở một hoặc nhiều thay thế bảo toàn và/hoặc thể đánh dấu và/hoặc các thể tiếp hợp.

Thuật ngữ “mutein” được dùng trong bản mô tả này nói chung chỉ các protein tái tổ hợp đột biến. Các protein này thường mang một hoặc nhiều axit amin thay thế và thường thu được từ gen đã được tách dòng mà đã được đưa đến đột biến vị trí hoặc ngẫu nhiên, hoặc từ gen hoàn toàn tổng hợp.

Các thuật ngữ “ADN”, “axit nucleic”, “phân tử axit nucleic”, “polynucleotit” và các thuật ngữ tương tự được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này để chỉ dạng polyme của các nucleotit có độ dài bất kỳ, là deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit, hoặc các dạng tương tự của chúng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về polynucleotit bao gồm các axit nucleic mạch thẳng và mạch vòng, ARN thông tin (mRNA), ADN bổ trợ (cDNA), các polynucleotit tái tổ hợp, vật truyền, các mẫu, các đoạn môi và các loại tương tự.

5'-Nucleotidaza, ecto và ức chế chúng

CD73 của người (còn được gọi là 5'-nucleotidaza, ecto; NT5E; hoặc 5NT) là protein gồm 574 gốc axit amin (số hiệu gửi lưu AAH6593). CD73 có nhân chuẩn thực hiện chức năng như homodime không cộng hóa trị với hai miền cấu trúc, trong đó các miền ở đầu tận cùng N và C được nối bằng vùng bản lề mà cho phép enzym trải qua sự dịch chuyển miền rộng và chuyển đổi giữa cấu hình mở và cấu hình đóng (Knapp, K. *et al.* (2012) *Structure* 20:2161-73).

Các thuật ngữ “chất ức chế CD73”, “chất phong bế CD73”, “adenosin bởi 5'-nucleotidaza, chất ức chế ecto”, “chất ức chế NT5E”, “chất ức chế 5NT” và tất cả các thuật ngữ khác có liên quan được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này được dùng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất có khả năng điều biến, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, thụ thể CD73 trong thử nghiệm *in vitro*, mô hình *in vivo*, và/hoặc các cách khác làm dấu hiệu chỉ báo về hiệu quả điều trị bệnh. Các thuật ngữ này còn được dùng để chỉ các hợp chất thường thể hiện ít nhất một số lợi ích điều trị bệnh ở đối tượng là người. Chất ức chế CD73 có thể là chất ức chế CD73 cạnh tranh, không cạnh tranh, hoặc không thuận nghịch. “Chất ức chế CD73 cạnh tranh” là hợp chất mà ức chế một cách thuận nghịch hoạt tính enzym CD73 tại vị trí xúc tác; “chất ức chế CD73 không cạnh tranh” là hợp chất

mà ức chế một cách thuận nghịch hoạt tính enzym của CD73 tại vị trí không xúc tác; và “chất ức chế CD73 không thuận nghịch” là hợp chất mà loại bỏ một cách không thuận nghịch hoạt tính enzym của CD73 bằng cách tạo ra liên kết cộng hóa trị (hoặc cách ổn định khác để ức chế chức năng của enzym) bằng enzym.

Các chất ức chế CD73 có thể điều biến quá trình phát tín hiệu purinergic, một loại phát tín hiệu ngoại bào gián tiếp nhờ các nucleotit và các nucleosit của purin như ATP và adenosin. Quá trình phát tín hiệu purinergic bao gồm việc hoạt hóa các thụ thể purinergic trong tế bào và/hoặc ở các tế bào lân cận, dẫn đến sự điều chỉnh các chức năng của tế bào. Hoạt tính enzym của CD73 đóng vai trò chiến lược trong việc định cỡ khoảng thời gian, cường độ, và bản chất hóa học của các tín hiệu purinergic đã được phân phối đến các tế bào khác nhau (ví dụ, tế bào miễn dịch). Sự sửa đổi các hoạt tính enzym này có thể làm thay đổi tiến trình hoặc quy định kết quả của vài hiện tượng sinh lý bệnh, bao gồm ung thư, bệnh tự miễn dịch và các bệnh viêm, nhiễm khuẩn, chứng xơ vữa động mạch, và tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái truyền, cho thấy rằng các enzym ngoại này là các đích điều trị mới để kiểm soát nhiều loại rối loạn.

Các nghiên cứu bằng cách sử dụng các mô mà biểu hiện quá mức CD73 và bằng cách sử dụng chuột bị mất hoạt tính gen CD73 đã cung cấp bằng chứng cho thấy rằng các chất ức chế CD73 có ứng dụng tiềm năng đối với u hắc tố, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, và ung thư vú (ví dụ, xem tài liệu: Sadej R. (2006) *Melanoma Res* 16:213-22). Vì mức độ biểu hiện của CD73 cao hơn liên quan đến sự tạo mạch ở khối u mới, mức độ xâm lấn, mức kháng phương pháp hóa trị, và di căn, các chất ức chế CD73 có thể được dùng để kiểm soát sự phát triển của khối u và di căn. Các ứng dụng tiềm năng khác được bàn luận trong bản mô tả này.

Như đã nêu trên, mặc dù tin rằng các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính của chúng bằng cách ức chế CD73, hiểu biết chính xác về cơ chế hoạt động cơ bản của các hợp chất là không cần thiết để thực hiện sáng chế. Ví dụ, các hợp chất cũng có thể thể hiện hoạt tính của chúng, ít nhất là một phần, thông qua việc điều biến (ví dụ, ức chế) các thành phần khác của chu trình phát tín hiệu purinergic (ví dụ, CD39). Hệ phát tín hiệu purinergic bao gồm các tác nhân vận chuyển, các enzym và các thụ thể chịu trách nhiệm về quy trình tổng hợp, giải phóng, hoạt động, và làm bất hoạt ngoại bào (chủ yếu) ATP và sản phẩm phân hủy ngoại bào của nó adenosin (Sperlagh, B. *et al.* (Dec 2012) *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 14(4):231-38). Hình 1 là dạng thể hiện đã được đơn giản hóa của quá trình phát tín hiệu purinergic ngoại bào (ví dụ, xem tài liệu: *North*

RA (Oct 2002) Physiological Reviews 82(4):1013-67). Như được thể hiện trong bản mô tả này, có vài cơ hội tiềm năng để điều biến quá trình phát tín hiệu. Tuy nhiên, như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, một vài trong số các cơ hội này là dễ kiểm soát hơn các cơ hội khác.

Xác định các chất ức chế CD73 có các đặc tính mong muốn

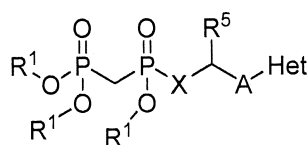
Sáng chế dựa, một phần, vào việc xác định các chất ức chế của CD73 theo ít nhất là một tính chất hoặc đặc tính mà liên quan đến tác dụng điều trị. Các chất ức chế ứng viên có thể được xác định bằng cách áp dụng, ví dụ, thử nghiệm hoặc mẫu đã được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này, các ví dụ về chúng là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thử nghiệm này được dùng để xác định hoạt tính ức chế CD73 của các hợp chất theo sáng chế được nêu trong phần thử nghiệm.

Sau khi xác định, các chất ức chế ứng viên có thể được đánh giá tiếp bằng cách áp dụng các kỹ thuật mà cung cấp dữ liệu về các đặc tính của các chất ức chế (ví dụ, các thông số được động học). Việc so sánh các chất ức chế ứng viên với chất chuẩn tham chiếu (mà có thể là “tốt nhất” trong số các chất ức chế hiện có) là dấu hiệu của khả năng tiềm năng của các ứng viên này.

Các chất ức chế CD73 mà có thể dùng làm hợp chất tham chiếu hoặc hợp chất làm dấu chuẩn bao gồm α,β -metylen-ADP (AOPCP) và các chất dẫn xuất của nó và các chất tương tự được mô tả bởi Bhattarai *et al.* ((2015) *J Med Chem* 58:6248-63) và các chất dẫn xuất purin CD73 đã thông báo trong công bố đơn PCT số 2015/164573. Tiếp theo, các hợp chất quy chiếu được xác định theo người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể được dùng để đánh giá khả năng của các chất ức chế ứng viên CD73.

Các hợp chất theo sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc solvat của chúng, trong đó,

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$, hoặc hai nhóm R^1 tùy ý được kết hợp để tạo ra nhân có 5 đến 7 cạnh;

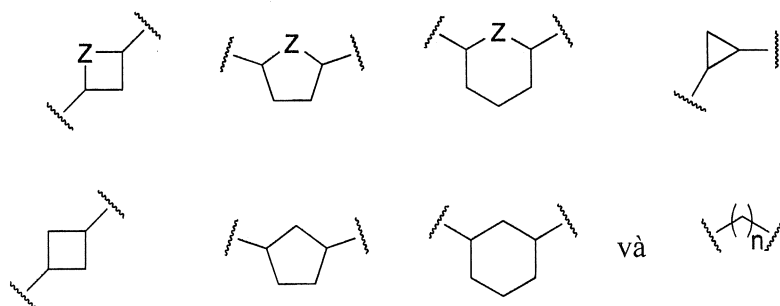
mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, và aryl tùy ý được thế;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2 , và S;

A được chọn từ nhóm bao gồm:

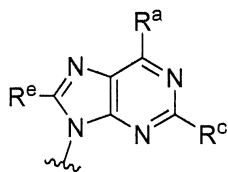


mỗi mà tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phân tử thế R^6 , và trong đó chỉ số dưới dòng n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

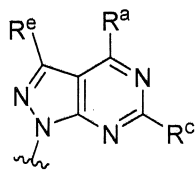
Z được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^6 , NR^6 , và O;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , OH, CN, F, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, và $OC(O)-C_1-C_6$ alkyl; và tùy ý hai nhóm R^6 trên các đỉnh cạnh nhau của nhân được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là một nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân; và

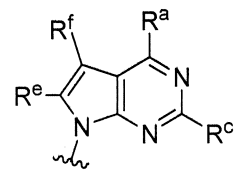
Het được chọn từ nhóm bao gồm:



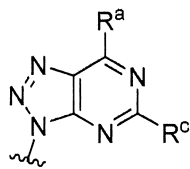
a1



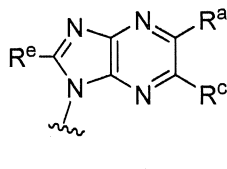
a2



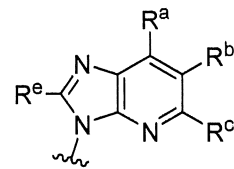
a3



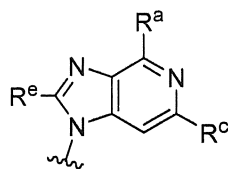
a4



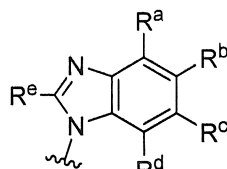
a5



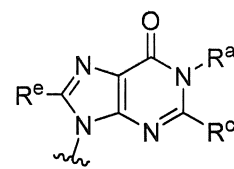
a6



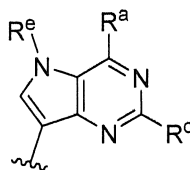
a7



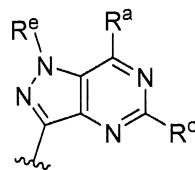
a8



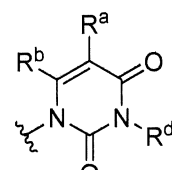
a9



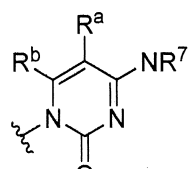
a10



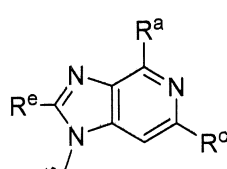
a11



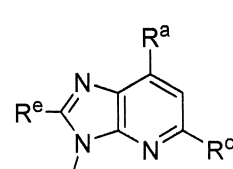
a12



a13

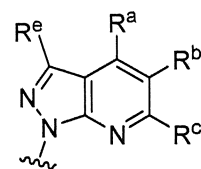


a14



a15

và



a16

trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất này, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

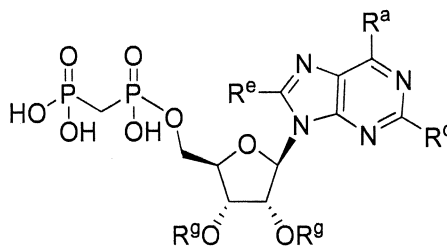
R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-X^1-NH_2$, $-X^1-NHR^7$, $-X^1-NR^7R^7$, $-X^1-OH$, $-X^1-OR^7$, $-X^1-SR^7$ và $-X^1-SO_2R^7$;

R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế; mỗi X^1 là C_1 - C_4 alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_{10} alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{10} alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{10} alkynyl tùy ý được thế, C_3 - C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_7 xycloalkyl C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, xycloheteroalkyl C_1 - C_4 alkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế, aryl C_2 - C_4 alkenyl tùy ý được thế, aryl C_2 - C_4 alkynyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroaryl C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế, heteroaryl C_1 - C_4 alkenyl tùy ý được thế, heteroaryl C_2 - C_4 alkynyl tùy ý được thế, và tùy ý, hai nhóm R^7 đã được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, tùy ý ngưng tụ với nhân aryl;

với điều kiện các hợp chất không là các hợp chất mà trong đó kết hợp X, A, và Het dẫn đến



trong đó R^g là H hoặc hai nhóm R^g được kết hợp để tạo ra axetonit; và

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, -OCH₂Ph, -SCH₂Ph, -NH₂, metylamino, etylamino, đimetylamin, dietylamin, N-metyl-N-etylamin, phenylamin, benzylamin, 2-phenyletylamin, N-benzyl-N-etylamin, dibenzylamin, 4-aminobenzylamin, 4-clobenzylamin, 4-nitrobenzylamin, hoặc 4-sulfamoylbenzylamin; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là -NH₂, và R^e là bromo, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamin, và R^e là bromo.

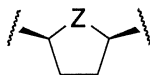
Đối với công thức trên, thuật ngữ 'tùy ý được thế' được sử dụng liên quan đến các nhóm alkyl, các nhóm xycloalkyl, các nhóm xycloheteroalkyl, các nhóm aryl và các nhóm heteroaryl. Ở từng nhóm trong số các nhóm này, một số phần tử thế tùy ý được chọn là như sau:

Các nhóm alkyl: halogen, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-CN$ và $-NO_2$. R' , R'' và mỗi R''' độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl không được thế, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Khi R' và R'' được gắn vào cùng một nguyên tử nitơ, hoặc khi R'' và R''' được gắn vào cùng một nguyên tử nitơ, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ đó để tạo ra nhân có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh. Ví dụ, $-NR'R''$ được dự định bao gồm 1-pyrrolidinyl và 4-morpholinyl.

Các nhóm xycloalkyl và các nhóm xycloheteroalkyl: các phần tử thế chọn lọc nêu trên cho 'các nhóm alkyl' cũng có thể áp dụng được với các nhóm xycloalkyl và các nhóm xycloheteroalkyl. Ngoài ra, mỗi nhóm xycloalkyl và nhóm xycloheteroalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo ($=O$).

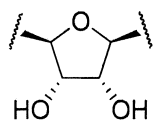
Các nhóm aryl và các nhóm heteroaryl: -halogen, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, và perflo(C_{1-4})alkyl, trong đó R' , R'' và R''' độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một nhóm phương án chọn lọc, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) có công thức dưới đây:

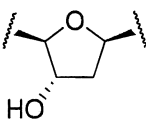


mà tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^6 .

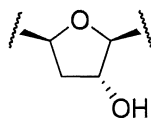
Theo một nhóm phương án chọn lọc khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) có công thức được chọn từ nhóm bao gồm:



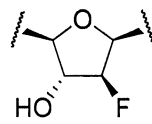
b1



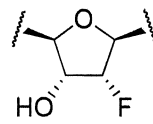
b2



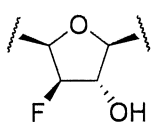
b3



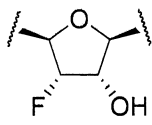
b4



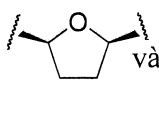
b5



b6

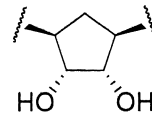


b7



b8

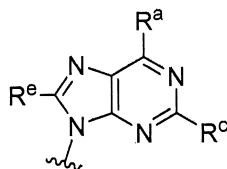
and



b9

Theo một số phương án chọn lọc, công thức bất kỳ trong số a1 đến a16 có thể độc lập kết hợp với công thức bất kỳ trong số b1 đến b9, để tạo ra các phương án chọn lọc có công thức (I). Ví dụ, với điều kiện nêu trong bản mô tả này là các hợp chất có công thức (I) có sự kết hợp Het-A- như sau: a1/b1; a1/b2; a1/b3; a1/b4; a1/b5; a1/b6; a1/b7; a1/b8; a1/b9; a2/b1; a2/b2; a2/b3; a2/b4; a2/b5; a2/b6; a2/b7; a2/b8; a2/b9; a3/b1; a3/b2; a3/b3; a3/b4; a3/b5; a3/b6; a3/b7; a3/b8; a3/b9; a4/b1; a4/b2; a4/b3; a4/b4; a4/b5; a4/b6; a4/b7; a4/b8; a4/b9; a5/b1; a5/b2; a5/b3; a5/b4; a5/b5; a5/b6; a5/b7; a5/b8; a5/b9; a6/b1; a6/b2; a6/b3; a6/b4; a6/b5; a6/b6; a6/b7; a6/b8; a6/b9; a7/b1; a7/b2; a7/b3; a7/b4; a7/b5; a7/b6; a7/b7; a7/b8; a7/b9; a8/b1; a8/b2; a8/b3; a8/b4; a8/b5; a8/b6; a8/b7; a8/b8; a8/b9; a9/b1; a9/b2; a9/b3; a9/b4; a9/b5; a9/b6; a9/b7; a9/b8; a9/b9; a10/b1; a10/b2; a10/b3; a10/b4; a10/b5; a10/b6; a10/b7; a10/b8; a10/b9; a11/b1; a11/b2; a11/b3; a11/b4; a11/b5; a11/b6; a11/b7; a11/b8; a11/b9; a12/b1; a12/b2; a12/b3; a12/b4; a12/b5; a12/b6; a12/b7; a12/b8; a12/b9; a13/b1; a13/b2; a13/b3; a13/b4; a13/b5; a13/b6; a13/b7; a13/b8; a13/b9; a14/b1; a14/b2; a14/b3; a14/b4; a14/b5; a14/b6; a14/b7; a14/b8; a14/b9; a15/b1; a15/b2; a15/b3; a15/b4; a15/b5; a15/b6; a15/b7; a15/b8; a15/b9; a16/b1; a16/b2; a16/b3; a16/b4; a16/b5; a16/b6; a16/b7; a16/b8; hoặc a16/b9.

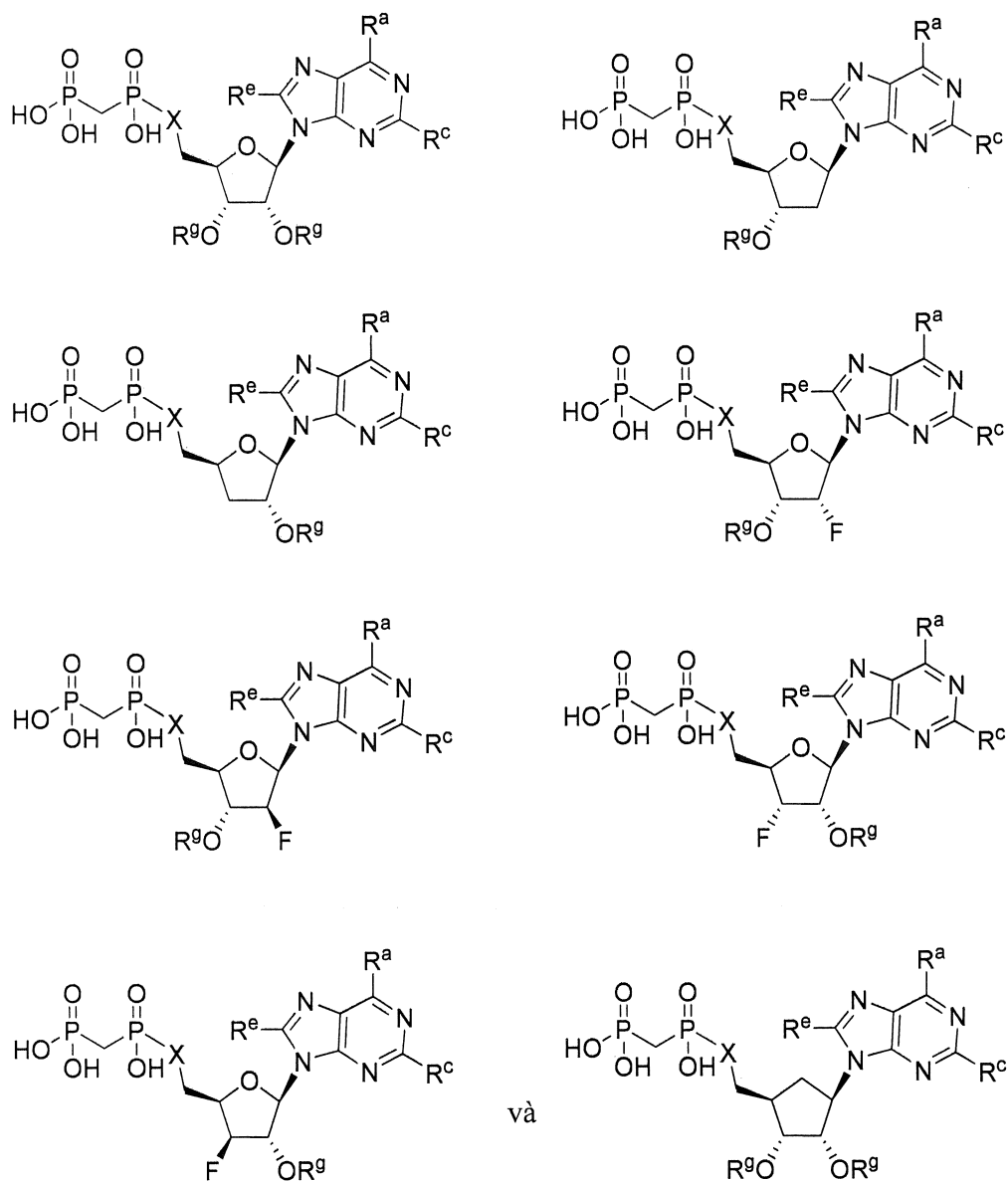
Theo các phương án chọn lọc khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó Het có công thức dưới đây:



(a1).

Theo một số phương án chọn lọc, R^c không là H.

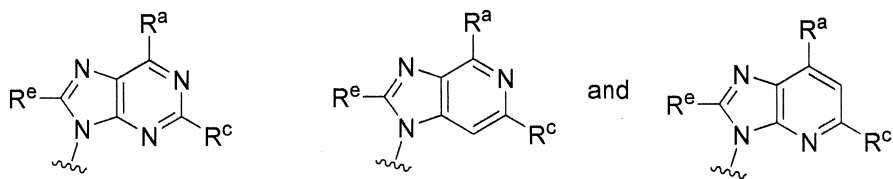
Theo các phương án chọn lọc khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) được thể hiện bởi một trong số công thức dưới đây phụ:



trong đó mỗi R^g độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C(O)-C₁-C₆ alkyl. Theo các phương án chọn lọc khác nữa, công thức phụ nêu trên là công thức, trong đó X là oxy. Theo các phương án chọn lọc khác về công thức phụ nêu trên, X là oxy và R^e là hydro. Theo các phương án chọn lọc khác nữa về công thức phụ nêu trên, X là oxy, R^e là hydro, và mỗi R^g là hydro.

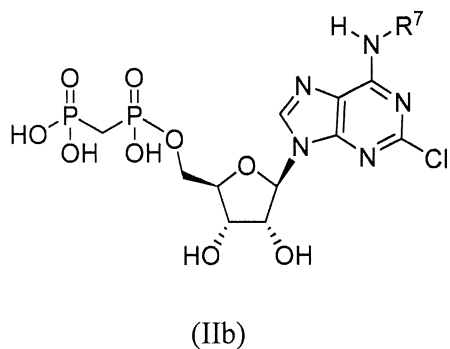
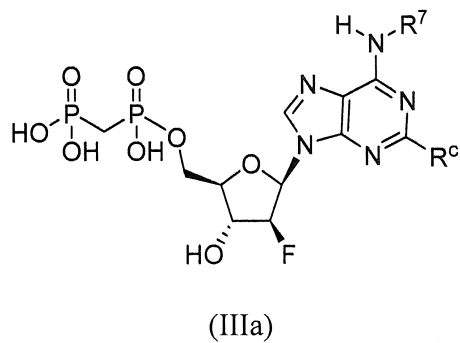
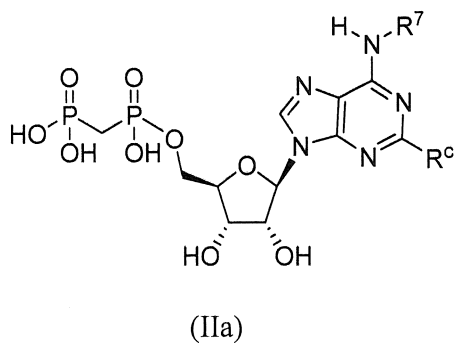
Trong nhóm bao gồm các phương án chọn lọc, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó Het được chọn từ:

và

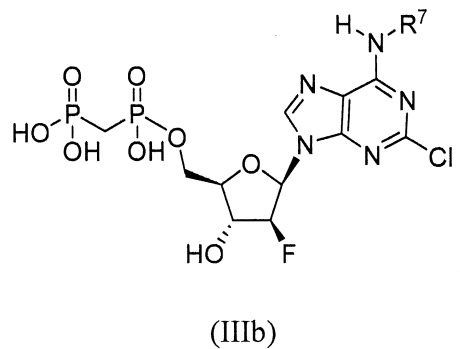


trong đó R^a , R^c và R^e có nghĩa đã nêu đối với công thức (I) nêu trên. Theo một số phương án chọn lọc khác nữa, R^5 là H, X là O, và mỗi R^1 là H. Theo các phương án chọn lọc khác nữa, R^5 là H, X là O, mỗi R^1 là H, R^e là H, và R^a được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 , NHR^7 và $N(R^7)_2$. Theo các phương án chọn lọc khác nữa, R^5 là H, X là O, mỗi R^1 là H, R^e là H, R^c là khác H, và R^a là NHR^7 .

Theo các phương án chọn lọc khác nữa về công thức (I), là các hợp chất có công thức phụ được chọn từ các công thức dưới đây:

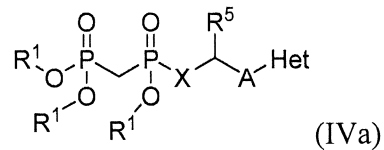


và



trong đó R^7 và R^c có nghĩa đã nêu đối với công thức (I), và một số phương án chọn lọc cụ thể như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một nhóm phương án, sáng chế còn đề xuất các hợp chất có công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc solvat của chúng, trong đó, mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và $-\text{C}(\text{R}^2\text{R}^2)\text{-O-C(O)-OR}^3$, hoặc hai nhóm R^1 tùy ý được kết hợp để tạo ra nhân có 5 đến 7 cạnh;

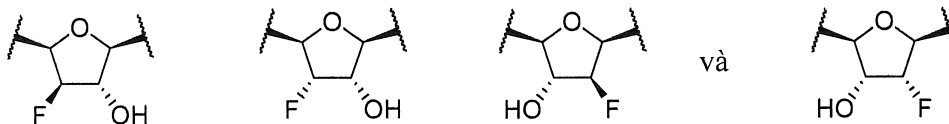
mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, và aryl tùy ý được thế;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế;

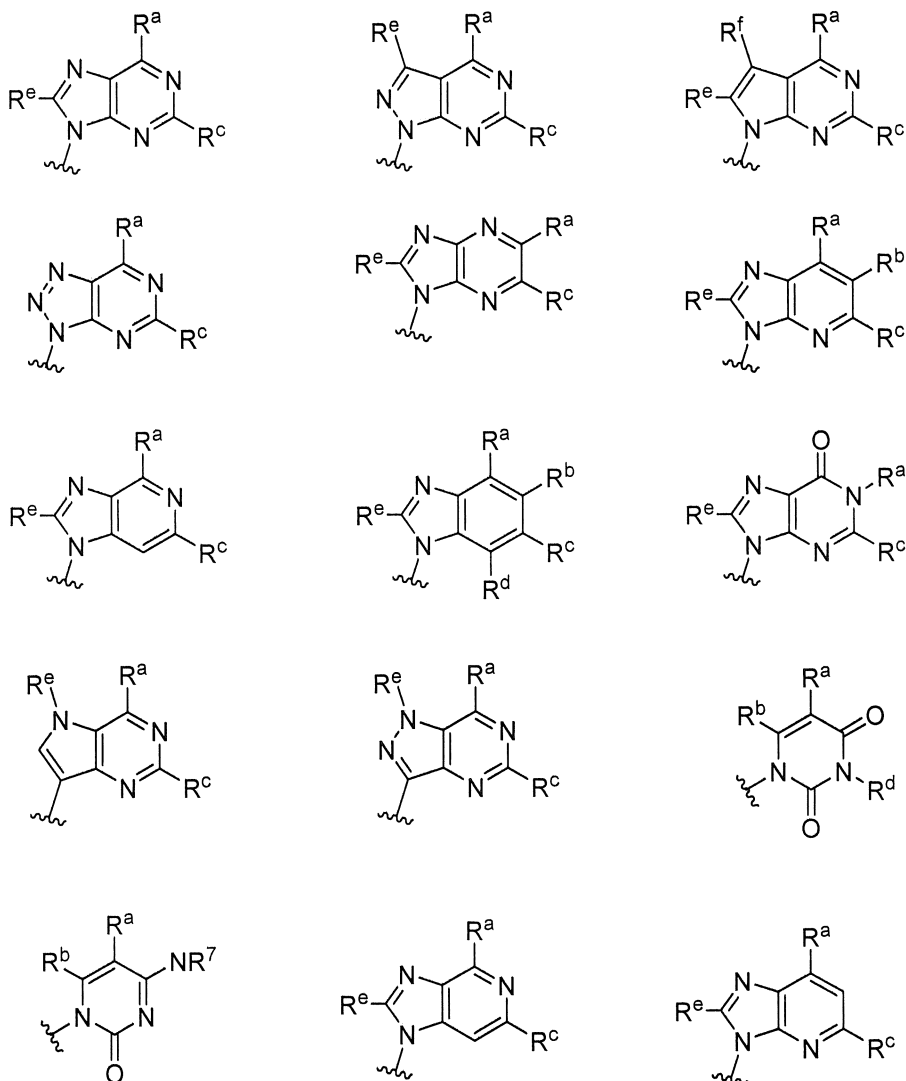
X là O;

A được chọn từ nhóm bao gồm:



và

Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất này, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$;

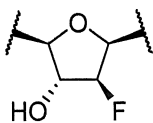
R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế;

mỗi X^1 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylen; và

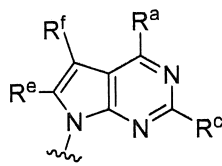
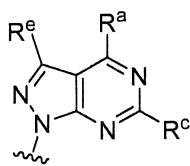
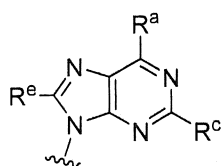
mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl tùy ý được thế, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế,

xycloheteroalkylC₁-C₄alkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, arylC₁-C₄alkyl tùy ý được thế, arylC₂-C₄alkenyl tùy ý được thế, arylC₂-C₄alkynyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroarylC₁-C₄alkyl tùy ý được thế, heteroarylC₁-C₄alkenyl tùy ý được thế, heteroarylC₂-C₄alkynyl tùy ý được thế, và tùy ý, hai nhóm R⁷ đã được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, tùy ý ngưng tụ với nhân aryl.

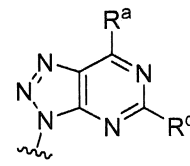
Theo một nhóm phương án chọn lọc, các hợp chất có công thức (IVa) là các hợp chất mà trong đó A là



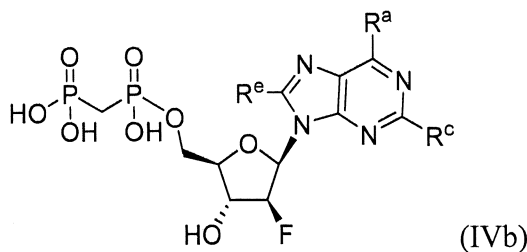
Theo một nhóm phương án chọn lọc khác, các hợp chất có công thức (IVa) là các hợp chất mà trong đó Het được chọn từ nhóm bao gồm:



và



Theo một nhóm phương án chọn lọc khác, các hợp chất có công thức:



(IVb)

hoặc muối được dung, hydrat, hoặc solvat của chúng.

Theo một nhóm phương án chọn lọc, các hợp chất có công thức (IVb) là các hợp chất mà trong đó R^a được chọn từ nhóm bao gồm NH₂, NHR⁷, NR⁷R⁷, SR⁷ và OR⁷. Theo một nhóm phương án chọn lọc, các hợp chất có công thức (Ib) là các hợp chất mà trong đó R^c được chọn từ nhóm bao gồm halogen, R⁷, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, -X¹-NH₂, -X¹-NHR⁷, -X¹-NR⁷R⁷, -X¹-OH, -X¹-OR⁷, -X¹-SR⁷ và -X¹-SO₂R⁷.

Theo một nhóm phương án chọn lọc khác nữa, các hợp chất có công thức (IVb) là các hợp chất mà trong đó R^e là H.

Phương pháp tổng hợp

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường như được bộc lộ trong các ví dụ dưới đây.

Cải biến nâng cao các đặc tính của chất ức chế

Thường là có lợi, và đôi khi là bắt buộc, để cải thiện một trong số nhiều tính chất lý học của các cách thức điều trị được bộc lộ trong bản mô tả này và/hoặc cách áp dụng chúng. Sự cải thiện của các tính chất lý học bao gồm, ví dụ, các phương pháp làm tăng độ hòa tan trong nước, độ sinh khả dụng, thời gian bán rã trong huyết thanh, và/hoặc thời gian bán rã trong điều trị; và/hoặc điều biến hoạt tính sinh học.

Các cải biến đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm gắn gốc glycol bằng cách hóa học, dung hợp Fc và dung hợp albumin. Mặc dù thường liên quan đến các tác nhân phân tử lớn (ví dụ, các polypeptit), gần đây các cải biến này được đánh giá với các phân tử nhỏ cụ thể. Ví dụ, tài liệu của Chiang, M. và các đồng tác giả (*J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136(9):3370-73) bộc lộ chất chủ vận phân tử nhỏ của thụ thể adenosin 2a đã tiếp hợp với miền Fc của globulin miễn dịch. Thụ thể tiếp hợp phân tử nhỏ-Fc vẫn giữ các tương tác hiệu nghiệm giữa thụ thể Fc và thụ thể adenosin 2a và thể hiện các tính chất ưu việt hơn so với phân tử nhỏ không tiếp hợp. Sự gắn công hóa trị các phân tử PEG vào các tác nhân dùng để điều trị phân tử nhỏ cũng đã được bộc lộ (Li, W. et al., *Progress in Polymer Science*, 2013 38:421-44).

Ứng dụng điều trị và ứng dụng phòng bệnh

Sáng chế dự tính sử dụng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh một khoảng rộng bao gồm các bệnh, các rối loạn và/hoặc các tình trạng, và/hoặc các triệu chứng của chúng. Trong khi các ứng dụng cụ thể được bộc lộ một cách chi tiết dưới đây, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn trong phạm vi này. Hơn thế nữa, mặc dù các loại bệnh, rối loạn và tình trạng chung cụ thể được nêu dưới đây, một số bệnh, rối loạn và tình trạng có thể là thành viên của nhiều hơn một loại, và các bệnh, rối loạn và tình trạng khác có thể không là thành viên của loại bất kỳ nào đã được bộc lộ.

Các rối loạn liên quan đến ung thư. Theo sáng chế, chất ức chế CD73 có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn tăng sinh, kể cả ung thư, ví dụ, ung thư của tử cung, cổ tử cung, vú, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, đại dạ dày-ruột (ví dụ, thực quản, họng

miệng, dạ dày, ruột non hoặc ruột già, ruột kết, hoặc trực tràng), thận, tế bào thận, bàng quang, xương, tủy xương, da, đầu hoặc cổ, gan, túi mật, tim, phổi, tụy, tuyến nước bọt, tuyến thượng thận, tuyến giáp, não (ví dụ, u thần kinh đệm), hạch, hệ thần kinh trung ương (CNS) và hệ thần kinh ngoại biên (PNS), và các ung thư của hệ tạo huyết và hệ miễn dịch (ví dụ, lá lách hoặc tuyến ức). Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh lý khác liên quan đến ung thư, bao gồm, ví dụ, các khối u sinh miễn dịch, các khối u không có tính sinh miễn dịch, các khối u tiềm ẩn, ung thư do virus gây ra (ví dụ, ung thư tế bào biểu mô, ung thư tế bào nội mô, ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy và virus gây u nhú sinh dục), ung thư tuyến, u bạch huyết, ung thư biểu mô, u hắc tố, các bệnh bạch cầu, u tủy, sacôm, u biểu mô quái, ung thư có nguyên nhân hóa học, di căn, và tạo mạch. Sáng chế dự tính làm giảm mức độ dung nạp đối với tế bào của khối u hoặc kháng nguyên của tế bào ung thư, ví dụ, bằng cách điều biến hoạt tính của T tế bào T điều biến và/hoặc tế bào CD8⁺ T (ví dụ, xem tài liệu: Ramirez-Montagut, *et al.* (2003) *Oncogene* 22:3180-87; và Sawaya, *et al.* (2003) *New Engl. J. Med.* 349:1501-09). Theo các phương án cụ thể, khối u hoặc ung thư là ung thư ruột, ung thư buồng trứng, ung thư vú, u hắc tố, ung thư phổi, u nguyên bào đệm, hoặc bệnh bạch cầu. Việc sử dụng (các) thuật ngữ các bệnh, các rối loạn và các tình trạng liên quan đến ung thư có nghĩa rộng bao trùm các tình trạng mà liên quan, trực tiếp hoặc gián tiếp, với ung thư, và bao gồm, ví dụ, sự tạo mạch và các tình trạng tiền ung thư như chứng loạn sản.

Theo các phương án nhất định, ung thư có thể có tính di căn hoặc có nguy cơ trở thành di căn, hoặc có thể xảy ra ở mô lan tỏa, kể cả ung thư ở máu hoặc tủy xương (ví dụ, bệnh bạch cầu). Theo một số phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để vượt qua sự dung nạp tế bào T.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh, ung thư, khối u, hoặc tình trạng tiền ung thư bằng chất ức chế CD73 và ít nhất là một tác nhân điều trị hoặc tác nhân chẩn đoán bổ sung, các ví dụ về chúng được nêu dưới đây trong bản mô tả này.

Các rối loạn liên quan đến miễn dịch và các rối loạn có thành phần viêm. Các thuật ngữ “bệnh miễn dịch”, “tình trạng miễn dịch”, “rối loạn miễn dịch”, “bệnh viêm”, “tình trạng viêm”, “rối loạn viêm” và các thuật ngữ tương tự được dùng trong bản mô tả này nói chung nhằm để chỉ tình trạng bất kỳ liên quan đến miễn dịch (ví dụ, bệnh tự miễn) hoặc rối loạn có thành phần viêm mà có thể điều trị được bằng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này sao cho đạt

được lợi ích điều trị. Các tình trạng này thường liên quan chặt chẽ với các bệnh, các rối loạn và các tình trạng khác. Ví dụ, “tình trạng miễn dịch” có thể chỉ các tình trạng tăng sinh, như ung thư, các khối u, và tạo mạch; kể cả viêm nhiễm (cấp tính và mạn tính), các khối u, và các ung thư mà khó bị loại trừ bởi hệ miễn dịch.

Các chất ức chế CD73 theo sáng chế có thể được dùng để tăng hoặc gia tăng đáp ứng miễn dịch; để cải thiện gây miễn dịch, bao gồm làm tăng hiệu quả của vaccin; và để tăng viêm. Suy giảm miễn dịch liên quan đến bệnh suy giảm miễn dịch, điều trị y học ức chế miễn dịch, lây nhiễm cấp tính và/hoặc mạn tính, và lão hóa có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Các chất ức chế CD73 cũng có thể được dùng để kích thích hệ miễn dịch của các bệnh nhân mắc ức chế miễn dịch do sử dụng thuốc, kể cả các bệnh nhân đã trải qua ghép tủy xương, hóa trị, hoặc xạ trị bằng tia X.

Theo các phương án cụ thể về bản mô tả này, các chất ức chế CD73 được dùng để tăng hoặc gia tăng đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên bằng cách cung cấp hoạt tính tá được. Theo một phương án cụ thể, ít nhất là một kháng nguyên hoặc vaccin được dùng cho đối tượng kết hợp với ít nhất là một chất ức chế CD73 theo sáng chế để kéo dài đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên hoặc vaccin. Các dược phẩm điều trị cũng được cung cấp mà bao gồm ít nhất là một tác nhân có tính kháng nguyên hoặc thành phần vaccin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, virut, vi khuẩn, và nấm mốc, hoặc các phần của chúng, các protein, các peptit, các kháng nguyên đặc hiệu với khối u, và các vaccin axit nucleic, kết hợp với ít nhất là một chất ức chế CD73 theo sáng chế.

Các rối loạn liên quan đến vi khuẩn. Bằng cách ức chế hoạt tính ức chế miễn dịch và kháng viêm của CD73, sáng chế dự tính sử dụng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý do nhiễm virut, vi khuẩn, nấm, vật ký sinh hoặc dạng lây nhiễm khác mà đối với chúng việc điều trị bằng chất ức chế CD73 có thể là có lợi. Các ví dụ về các bệnh và các rối loạn này bao gồm nhiễm HIV và bệnh AIDS, nhiễm tụ cầu khuẩn và khuẩn cầu chuỗi (ví dụ, lần lượt là *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus sanguinis*), *leishmania*, *toxoplasma*, động vật nguyên sinh có chân mao, động vật nguyên sinh hình trái lê ký sinh trong ruột non ở người, *candida albicans*, *bacillus anthracis*, và *pseudomonas aeruginosa*. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị hiện tượng

nhễm trùng, làm giảm hoặc ức chế sinh trưởng của vi khuẩn, và làm giảm hoặc ức chế xytokin viêm.

Các rối loạn liên quan đến hệ thần kinh trung ương (CNS) và các rối loạn thần kinh. Việc ức chế CD73 cũng có thể là chiến lược điều trị quan trọng đối với các bệnh nhân mắc các bệnh, các rối loạn và các tình trạng thần kinh, tâm-thần kinh, thoái hóa thần kinh hoặc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng khác có liên quan đến hệ thần kinh trung ương, kể cả các rối loạn liên quan đến suy giảm chức năng nhận thức và chức năng vận động. Các ví dụ bao gồm bệnh Parkinson, hội chứng ngoại tháp (extra pyramidal syndrome - EPS), loạn trương lực cơ, chứng ngồi nằm không yên, chứng loạn vận động chậm, hội chứng chân không nghỉ (RLS), chứng động kinh, rối loạn vận động chi chu kỳ trong giấc ngủ (PLMS), rối loạn tăng động giảm chú ý, chứng trầm cảm, lo âu, mất trí, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác, thiếu máu cục bộ não, đột quỵ xuất huyết, chứng xuất huyết dưới màng nhện, và tổn thương do chấn thương ở não.

Các rối loạn khác. Các phương án theo sáng chế dự định dùng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này cho đối tượng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh trường hợp khác bất kỳ rối loạn mà có thể có lợi từ sự ức chế CD73 ít nhất ở mức độ nhất định. Các bệnh, các rối loạn và các tình trạng này bao gồm, ví dụ, các rối loạn tim mạch (ví dụ, thiếu máu cục bộ ở tim), dạ dày-ruột (ví dụ, bệnh Crohn), chuyển hóa (ví dụ, bệnh đái tháo đường), gan (ví dụ, chứng xơ hóa gan, NASH, và NAFLD), phổi (ví dụ, COPD và bệnh hen), nhãn khoa (ví dụ, bệnh võng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra), và thận (ví dụ, suy thận).

Theo một số phương án, các chất ức chế CD73 theo sáng chế có thể được dùng để ức chế quá trình sản sinh adenossin do statin gây ra, hoặc giảm hoặc làm giảm mức tăng glucoza huyết gây ra bởi statin ở đối tượng dùng statin (ví dụ, lovastatin và pravastatin)

Dược phẩm

Các chất ức chế CD73 theo sáng chế có thể ở dạng chế phẩm thích hợp để dùng cho đối tượng. Nói chung, các dược phẩm này là “các dược phẩm” chứa (các) chất ức chế CD73 và một hoặc nhiều chất pha loãng, chất mang hoặc tá dược được dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Theo các phương án nhất định, các chất ức chế CD73 có mặt với lượng chấp nhận được về mặt điều trị. Các dược phẩm có thể được dùng trong các phương pháp theo sáng chế; do đó, ví dụ, các

được phẩm có thể được dùng *ex vivo* hoặc *in vivo* cho đối tượng để thực hiện các phương pháp và các ứng dụng điều trị và phòng bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất để là tương thích với phương pháp hoặc đường dùng dự kiến; đường dùng làm ví dụ được nêu trong bản mô tả này. Hơn thế nữa, các dược phẩm có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất hoặc các hợp chất điều trị khác như được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng như được dự tính theo sáng chế.

Các dược phẩm chứa hoạt chất (ví dụ, chất ức chế chức năng của CD73) có thể là ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, như viên nén, viên nang, viên dẹt, viên ngậm, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc siro, dung dịch, vi hạt hoặc cốm ngọt. Các dược phẩm nhằm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm, và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân, ví dụ, các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo vị, các tác nhân tạo màu và các chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm dễ chịu và dễ dùng làm dược phẩm. Các viên nén, các viên nang và dạng tương tự chứa hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược không độc dược dụng mà là thích hợp để sản xuất các viên nén. Các tá dược này có thể, ví dụ, là các chất pha loãng, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các tác nhân nghiền hạt và các chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các tác nhân liên kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia, và các tác nhân làm trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc talc.

Các viên nén, các viên nang và dạng tương tự thích hợp để dùng qua đường miệng có thể không được bao hoặc được bao theo các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong dải dạ dày-ruột non và bằng cách đó tạo ra tác động bị trì hoãn. Ví dụ, nguyên liệu trì hoãn theo thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chúng còn có thể được bao theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các viên nén thẩm thấu dùng để điều trị bệnh nhằm giải phóng có kiểm soát. Các tác nhân bổ sung bao gồm để bị vi sinh vật phân hủy hoặc các phân tử tương thích về mặt sinh học hoặc chất polyme như các polyeste, các poly axit amin, hydrogel, polyvinyl pyrrolidon, các polyanhydrit, axit polyglycolic, etylen-vinylaxetat, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, protamin sulfat, hoặc các copolyme lactit/glycolit, các copolyme polylactit/glycolit, hoặc các copolyme etylenvinylaxetat để kiểm soát

sự phân phối của dược phẩm được dùng. Ví dụ, tác nhân để dùng qua đường miệng có thể được bẫy vào viên vi nang điều chế được theo các kỹ thuật giọt tụ hoặc bằng cách polyme hóa bề mặt, bằng cách sử dụng lần lượt hydroxymethylxenluloza hoặc vi nang gelatin hoặc viên vi nang poly (methylmethacrolat), hoặc trong hệ phân phối thuốc keo. các hệ phân tán keo bao gồm các phức đại phân tử, các viên nang nano, các vi cầu, các vi hạt, và các hệ trên cơ sở lipit, kể cả nhũ tương dầu trong nước, mixen, mixen hỗn hợp, và liposom. Các phương pháp bào chế các chế phẩm nêu trên là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chế phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể ở dạng viên nang gelatin, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat, cao lanh hoặc xenluloza vi tinh thể, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu ô liu.

Các loại huyền phù trong nước chứa các chất liệu hoạt tính trong hỗn hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất chúng. Các tá dược này có thể là các tác nhân tạo huyền phù, ví dụ, natri carboxymethylxenluloza, methylxenluloza, hydroxy-propylmethylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacan và gôm acaxia; các tác nhân phân tán hoặc các tác nhân thẩm ướt, ví dụ, phosphatit có trong tự nhiên (ví dụ, lexitin), hoặc các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo (ví dụ, polyoxy-etylen stearat), hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài (ví dụ, đối với heptadecaetylenoxycetanol), hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este bán phần thu được từ các axit béo và hexitol (ví dụ, polyoxyetylen sorbitol monooleat), hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este bán phần thu được từ các axit béo và các hexitol anhydrit (ví dụ, polyetylen sorbitan monooleat). Các loại huyền phù nước còn có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản.

Các loại huyền phù trong dầu có thể được điều chế bằng cách tạo huyền phù hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ, dầu lạc, dầu ô liu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Các loại huyền phù dầu có thể chứa tác nhân làm đặc, ví dụ, sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetylic. Các chất tạo ngọt như các loại đã nêu trên, và các tác nhân tạo vị có thể được bổ sung vào để tạo ra chế phẩm dễ dùng qua đường miệng.

Các loại bột và hạt dễ phân tán thích hợp để điều chế huyền phù trong nước bằng cách bổ sung nước vào tạo ra hoạt chất trong hỗn hợp với phân tán hoặc tác nhân thẩm ướt, tác nhân tạo

huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc chất thấm ướt hoặc chất tạo huyền phù thích hợp được minh họa bằng ví dụ trong bản mô tả này.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, ví dụ, dầu oliu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ, parafin lỏng, hoặc hỗn hợp của chúng. Các tác nhân nhũ hóa thích hợp có thể là các loại gồm có trong tự nhiên, ví dụ, gồm acaxia hoặc gồm tragacan; các phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, đồ tương, lexitin, và các este hoặc các este bán phần thu được từ các axit béo; các hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của các este bán phần với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat.

Các dược phẩm thường bao gồm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của chất ức chế CD73 được dự tính theo sáng chế và một hoặc nhiều các tác nhân bào chế được dụng và chấp nhận được về mặt sinh lý. thích hợp được dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý các chất pha loãng, các chất mang hoặc các tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất chống oxy hóa (ví dụ, axit ascorbic và natri bisulfat), chất bảo quản (ví dụ, rượu benzylic, metyl paraben, etyl hoặc n-propyl, p-hydroxybenzoat), các tác nhân nhũ hóa, các tác nhân tạo huyền phù, các tác nhân phân tán, các dung môi, các chất độn, các chất độn, các chất tẩy rửa, các dung dịch đệm, các chất dẫn, các chất pha loãng, và/hoặc các tá dược. Ví dụ, chất dẫn thích hợp có thể là dung dịch nước muối sinh lý hoặc nước muối đã được đệm xitrat, có thể được bổ sung các nguyên liệu khác thường có ở các dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa. Nước muối đã được đệm trung tính hoặc nước muối đã được trộn với albumin huyết thanh cũng là các chất dẫn làm ví dụ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại dung dịch đệm mà có thể được dùng trong các dược phẩm và các dạng liều được dự tính theo sáng chế. Các dung dịch đệm điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit yếu, các bazơ yếu được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, các thành phần đệm có thể là nguyên liệu hòa tan trong nước như axit phosphoric, axit tartric, axit lactic, axit succinic, axit citric, axit axetic, axit ascorbic, axit aspartic, axit glutamic, và các muối của chúng. Các chất đệm chấp nhận được bao gồm, ví dụ, dung dịch đệm Tris, N-(2-hydroxyetyl)piperazin-N'-(axit 2-etansulfonic) (HEPES), axit 2-(N-morpholino)etan-sulfonic (MES), muối natri của axit 2-(N-morpholino)etan-sulfonic (MES), axit 3-(N-morpholino)propansulfonic (MOPS), và axit N-tris[hydroxymetyl]metyl-3-aminopropansulfonic (TAPS).

Sau khi được bào chế, dược phẩm có thể được bảo quản trong các lọ vô trùng ở dạng dung dịch, huyền phù, gel, nhũ tương, rắn, bột hoặc đã được loại nước hoặc được làm đông khô nhanh. Các hỗn hợp này có thể được bảo quản ở dạng sẵn sàng để dùng ngay, dạng đã được làm đông khô nhanh cần được hoàn nguyên trước khi sử dụng, dạng lỏng cần được pha loãng trước khi sử dụng, hoặc dạng chấp nhận được khác. Theo một số phương án, dược phẩm được cung cấp trong vật chứa dùng một lần (ví dụ, lọ dùng một lần, ống thuốc tiêm, bơm tiêm, hoặc bơm tiêm tự động (tương tự như EpiPen® chẳng hạn)), trong khi vật chứa dùng nhiều lần (ví dụ, lọ dùng nhiều lần) được đề xuất theo các phương án khác.

Các hỗn hợp còn có thể bao gồm các chất mang để bảo vệ dược phẩm này chống lại sự thoái biến hoặc đào thải nhanh ra khỏi cơ thể, như hỗn hợp giải phóng có kiểm soát, bao gồm các liposom, các hydrogel, các tiền dược chất và các hệ phân phối đã được bao vi nang. Ví dụ, chất giải phóng chậm dược chất như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl stearat riêng rẽ, hoặc kết hợp với sáp, có thể được sử dụng. Thiết bị phân phối thuốc bất kỳ có thể được dùng để phân phối chất ức chế CD73, bao gồm cấy dưới da (ví dụ, bơm cấy vào) và các hệ ống thông, bơm và thiết bị tiêm chậm, tất cả đều là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tiêm tác dụng chậm, mà thường được dùng qua đường dưới da hoặc tiêm bắp, cũng có thể được áp dụng để giải phóng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này trong một khoảng thời gian. Các chế phẩm tiêm tác dụng chậm thường là rắn hoặc dầu và thường chứa ít nhất là một trong số các thành phần của hỗn hợp đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là quen thuộc với các chế phẩm có thể và ứng dụng của các chế phẩm tiêm tác dụng chậm.

Các dược phẩm có thể ở dạng nước vô trùng để tiêm hoặc huyền phù có dầu. Huyền phù này có thể được sản xuất theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất thấm ướt hoặc chất tạo huyền phù thích hợp nêu trong bản mô tả này. Dược phẩm vô trùng để tiêm còn có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc chấp nhận được qua đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butan diol. Các chất pha loãng, các dung môi và môi trường phân tán chấp nhận được mà có thể sử dụng được bao gồm nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) hoặc nước muối đệm phosphat (PBS), etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng), và hỗn hợp thích hợp của chúng. Ngoài ra,

dầu vô trùng không bay hơi thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu nhẹ không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm monoglycerit hoặc diglycerit tổng hợp. Hơn thế nữa, các axit béo như axit oleic, có thể được dùng trong quá trình sản xuất thuốc tiêm. Tác dụng hấp thụ kéo dài các thuốc cụ thể để tiêm có thể đạt được nhờ bao gồm tác nhân mà trì hoãn sự hấp thụ (ví dụ, nhôm monostearat hoặc gelatin).

Sáng chế dự tính việc dùng các chất ức chế CD73 ở dạng viên đặt hậu môn để dùng qua đường trực tràng. Viên đặt hậu môn có thể được bào chế bằng cách trộn thuốc với tá dược thích hợp không kích ứng mà là rắn ở nhiệt độ thường nhưng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Các nguyên liệu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao và các polyetylen glycol.

Các chất ức chế CD73 được dự tính theo sáng chế có thể ở dạng dược phẩm thích hợp bất kỳ khác (ví dụ, thuốc xịt để dùng cho mũi hoặc khí dung) hiện đã biết hoặc được phát triển trong tương lai.

Đường dùng

Sáng chế dự tính việc dùng các chất ức chế CD73, và các dược phẩm chứa chúng, theo cách thích hợp bất kỳ. Đường dùng thích hợp bao gồm qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, tiêm bắp, qua đường tĩnh mạch, dưới da (ví dụ, tiêm hoặc cấy dưới da), trong khoang màng bụng, trong bể não, trong khớp, trong khoang màng bụng, trong não (trong nhu mô) và trong não thất), mũi, âm đạo, dưới lưỡi, trong mắt, trực tràng, khu trú (ví dụ, qua da), đặt trong má và xông/khí dung. Các chế phẩm tiêm tác dụng chậm, mà thường được dùng qua đường dưới da hoặc tiêm bắp, cũng có thể được dùng để giải phóng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này trong một khoảng thời gian.

Các phương án cụ thể theo sáng chế dự tính việc dùng qua đường miệng.

Phép điều trị kết hợp

Sáng chế dự tính sử dụng các chất ức chế CD73 kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất điều trị bệnh (ví dụ, các tác nhân hóa trị liệu) hoặc các cách thức khác để phòng và điều trị bệnh (ví dụ, bức xạ). Ở các phép điều trị kết hợp này, các hoạt chất khác nhau thường có các cơ chế hoạt động hỗ trợ khác nhau. Phép điều trị kết hợp này có thể là đặc biệt có lợi ở chỗ cho phép giảm liều lượng của một hoặc nhiều tác nhân, nhờ đó làm giảm hoặc loại bỏ tác dụng phụ liên quan đến một hoặc

nhiều tác nhân. Hơn thế nữa, phép điều trị kết hợp này có thể có tác dụng hiệp đồng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa đối với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cơ bản.

Thuật ngữ “tổ hợp” được dùng trong bản mô tả này được dự định bao gồm các phép điều trị mà có thể được áp dụng riêng rẽ, ví dụ, được bào chế riêng rẽ để dùng riêng rẽ (ví dụ, như có thể được tạo ra trong kit), và các phép điều trị mà có thể được áp dụng cùng với nhau trong một chế phẩm duy nhất (tức là “đồng chế phẩm”).

Theo các phương án nhất định, các chất ức chế CD73 được dùng hoặc áp dụng liên tục, ví dụ, khi một tác nhân được dùng trước một hoặc nhiều tác nhân khác. Theo các phương án khác, các chất ức chế CD73 được dùng đồng thời, ví dụ, khi hai hoặc nhiều tác nhân được dùng tại cùng hoặc gần cùng một thời điểm; hai hoặc nhiều tác nhân có thể có mặt trong hai hoặc nhiều hỗn hợp riêng rẽ hoặc được kết hợp vào một chế phẩm (tức là đồng chế phẩm). Cho dù hai hoặc nhiều tác nhân được dùng liên tục hoặc đồng thời, chúng được xem là sẽ được dùng kết hợp nhằm các mục đích của sáng chế.

Các chất ức chế CD73 theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất là một tác nhân (có hoạt tính) khác theo cách bất kỳ thích hợp trong các điều kiện này. Theo một phương án, việc điều trị bệnh bằng ít nhất là một hoạt chất và ít nhất là một chất ức chế CD73 theo sáng chế được duy trì suốt một khoảng thời gian. Theo một phương án khác, việc điều trị bệnh bằng ít nhất là một hoạt chất được giảm hoặc dừng (ví dụ, khi đối tượng ổn định), trong khi việc điều trị bệnh bằng chất ức chế CD73 theo sáng chế được duy trì với phác đồ dùng liều không đổi. Theo một phương án khác nữa, việc điều trị bệnh bằng ít nhất là một hoạt chất được giảm hoặc dừng (ví dụ, khi đối tượng ổn định), trong khi việc điều trị bệnh bằng chất ức chế CD73 theo sáng chế được giảm (ví dụ, liều thấp hơn, dùng liều thưa hơn hoặc phác đồ điều trị bệnh ngắn hơn). Theo một phương án khác nữa, việc điều trị bệnh bằng ít nhất là một hoạt chất được giảm hoặc dừng (ví dụ, khi đối tượng là ổn định), và việc điều trị bệnh bằng chất ức chế CD73 theo sáng chế được tăng (ví dụ, liều cao hơn, dùng liều mau hơn hoặc phác đồ điều trị bệnh dài hơn). Theo một phương án khác nữa, việc điều trị bệnh bằng ít nhất là một hoạt chất được duy trì và việc điều trị bệnh bằng chất ức chế CD73 theo sáng chế được giảm hoặc dừng (ví dụ, liều thấp hơn, dùng liều thưa hơn hoặc phác đồ điều trị bệnh ngắn hơn). Theo một phương án khác nữa, việc điều trị bệnh bằng ít nhất là một hoạt chất và việc điều trị bệnh bằng chất ức chế CD73 theo sáng chế bị giảm hoặc dừng (ví dụ, liều thấp hơn, dùng liều thưa hơn hoặc phác đồ điều trị bệnh ngắn hơn).

Các rối loạn liên quan đến ung thư. Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh và/hoặc phòng ngừa tình trạng tăng sinh, ung thư, khối u, hoặc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh tiền ung thư bằng chất ức chế CD73 và ít nhất là một tác nhân điều trị hoặc tác nhân chẩn đoán bổ sung.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp ngăn chặn sự sinh trưởng của khối u bao gồm việc dùng chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với chất ức chế tải nạp tín hiệu (STI) để đạt được tác dụng ngăn chặn cộng hợp hoặc hiệp đồng đối với sự sinh trưởng của khối u. Thuật ngữ “chất ức chế tải nạp tín hiệu” được dùng trong bản mô tả này để chỉ tác nhân mà ức chế một cách chọn lọc một hoặc nhiều bước của chu trình phát tín hiệu. Các chất ức chế tải nạp tín hiệu (STI) theo sáng chế bao gồm: (i) chất ức chế bcr/abl kinaza (ví dụ, GLEEVEC); (ii) các chất ức chế thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGF), kể cả chất ức chế kinaza và các kháng thể; (iii) các chất ức chế thụ thể her-2/neu (ví dụ, HERCEPTIN); (iv) các chất ức chế của các kinaza thuộc họ Akt hoặc chu trình Akt (ví dụ, rapamycin); (v) chất ức chế kinaza của chu kỳ tế bào (ví dụ, flavopiridol); và (vi) các chất ức chế phosphatidyl inositol kinaza. Các tác nhân tham gia vào việc điều biến miễn dịch cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này để ngăn chặn sự sinh trưởng của khối u ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Các ví dụ về tác nhân hóa trị liệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tác nhân alkyl hóa như thiotepa và xyclophosphamit; alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin kể cả altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphoramit và trimetylolomelamin; mù tạt nitơ như chiorambuxil, clornaphazin, cholophosphamit, estramustin, ifosfamid, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamid, mù tạt uraxil; các nitrosure như carmustin, clozotocin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; chất kháng sinh như aclaxinomycin, actinomycin, authramycin, azaserin, các bleomycin, cactinomycin, calicheamixin, carabixin, caminomycin, carzinophilin, chromomycins, dactinomycin, daunorubixin, detorubixin, 6-điazo-5-oxo-L-norleuxin, doxorubixin, epirubixin, esorubixin, idarubixin, marcellomycin, các mitomycin, axit mycophenolic, nogalamycin, các olivomycin, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tuberixidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin;

các chất chống chuyển hóa như metotrexat và 5-floraxil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetxat; các chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; các chất tương tự pyrimidin như anxitabin, azaxitidin, 6-azauridin, carmofur, xytarabin, dideoxyuridin, doxneuluridin, enoxitabin, floxuridin, 5-FU; androgens như calusteron, đromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; các tác nhân kháng thượng thận như aminogluthimit, mitotan, trilostan; chất độn axit folic như axit frolinic; axeglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziqun; elformithin; eliptini axetat; etoglucit; gali nitrat; hydroxyurê; lentinan; lonidamin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamol; nitracrin; pentostatin; phanamet; pirarubixin; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; razoxan; sizofiran; spirogermani; axit tenuazonic; triaziqun; 2,2',2''-triclortrietylamin; uretan; vindesin; đacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit (Ara-C); xyclophosphamit; thiotepa; taxoit, ví dụ, paclitaxel và doxetaxel; clorambuxil; gemxitabin; 6-thioguanin; mercaptopurin; metotrexat; platin và các phức phối trí platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; etoposit (VP-16); ifosfamid; mitomyxin C; mitoxantron; vincristin; vinorelbin; navelbin; novantron; teniposit; daunomyxin; aminopterin; xeloda; ibandronat; CPT11; các chất ức chế topoisomeraza; điflometylornithin (DMFO); axit retinoic; esperamixin; capexitabin; và các muối, các axit hoặc các chất dẫn xuất được dùng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Các tác nhân hóa trị liệu còn bao gồm các tác nhân kháng hormon mà hoạt động để điều tiết hoặc ức chế tác động của hormon đến các loại u như các kháng estrogen, kể cả ví dụ tamoxifen, raloxifen, aromataza ức chế 4(5)-imidazol, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, onapriston, và toremifen; và các kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; và các muối, các axit hoặc các chất dẫn xuất được dùng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên. Theo các phương án nhất định, phép điều trị kết hợp bao gồm việc dùng hormon hoặc tác nhân liên quan có tính hormon.

Các các thức điều trị bổ sung mà có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế CD73 bao gồm phép điều trị bằng tia X, kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên của khối u, phức gồm kháng thể đơn dòng và độc tố, tá dược của tế bào T, ghép tủy xương, hoặc các tế bào thể hiện kháng nguyên (ví dụ, tế bào tua điều trị).

Các chất ức chế điểm miễn dịch. Sáng chế dự tính sử dụng các chất ức chế chức năng của CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

Vô số thay đổi di truyền và thay đổi biểu sinh mà là đặc trưng của tất cả các ung thư tạo ra bộ kháng nguyên đa dạng mà hệ miễn dịch có thể sử dụng để phân biệt các tế bào của khối u với các tế bào đó khi bình thường. Trong trường hợp của tế bào T, biên độ tối đa (ví dụ, mức độ sản sinh hoặc tăng sinh xytokin) và chất lượng (ví dụ, loại đáp ứng miễn dịch sinh ra, như kiểu sản sinh xytokin) của đáp ứng này, mà được khởi đầu thông qua nhận biết kháng nguyên bằng thụ thể tế bào T (TCR), điều tiết bởi sự cân bằng giữa tín hiệu đồng kích thích và tín hiệu ức chế (các điểm miễn dịch). Trong các điều kiện sinh lý bình thường, điểm kiểm soát miễn dịch có tính chất quyết định đối với việc ngăn ngừa cơ chế tự miễn dịch (tức là việc duy trì khả năng tự dung nạp) và đối với cả việc bảo vệ mô khỏi hư hại khi hệ miễn dịch đáp ứng lại hiện tượng nhiễm gây bệnh. Sự biểu hiện của các protein kiểm soát miễn dịch có thể bị rối loạn bởi các loại u là cơ chế kháng miễn dịch quan trọng.

Các ví dụ về điểm kiểm soát miễn dịch (các phối tử và các thụ thể), một vài trong số đó được điều tiết tăng một cách chọn lọc trong các loại tế bào u khác nhau, mà là các ứng viên cho sự phong bế bao gồm PD1 (protein của quá trình tế bào chết theo lập trình 1); PDL1 (phối tử PD1); BTLA (vùng suy giảm tế bào lympho B và T); CTLA4 (kháng nguyên kết hợp tế bào lympho T độc đối với tế bào 4); TIM3 (protein màng tế bào T 3); LAG3 (gen hoạt hóa tế bào lympho 3); A2aR (thụ thể adenosin A2a A2aR); và các thụ thể có tính ức chế diệt, mà có thể chia thành hai nhóm trên cơ sở dấu hiệu cấu trúc của chúng: i) các thụ thể kiểu globulin miễn dịch của tế bào tiêu diệt (KIR), và ii) các thụ thể lectin loại C (thành viên thuộc họ thụ thể liên màng loại II). Các điểm kiểm soát miễn dịch chưa được xác định rõ khác đã được bộc lộ trong tài liệu chuyên ngành, kể cả các thụ thể (ví dụ, thụ thể 2B4 (còn được gọi là CD244)) và các phối tử (ví dụ, một số phối tử ức chế nhất định thuộc họ B7 như B7-H3 (còn được gọi là CD276) và B7-H4 (còn được gọi là B7-S1, B7x và VCTN1)). [xem tài liệu: Pardoll, (April 2012) *Nature Rev. Cancer* 12:252-64].

Sáng chế dự tính sử dụng các chất ức chế chức năng của CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với các chất ức chế của các thụ thể và các phối tử kiểm soát miễn dịch nêu trên, cũng như các thụ thể và các phối tử kiểm soát miễn dịch chưa được bộc lộ. Một số chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch hiện là sẵn có, trong khi các chất khác vẫn đang ở giai đoạn phát triển cuối. Để minh họa, khi được cấp phép để dùng trong điều trị u hắc tố trong 2011, kháng thể đơn

dòng CTLA4 đã được làm giống hoàn toàn như kháng thể của người ipilimumab (YERVOY; do Bristol-Myers Squibb cung cấp) trở thành chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đầu tiên nhận được cấp phép lưu hành ở Mỹ. Các protein dung hợp chứa CTLA4 và kháng thể (CTLA4-Ig; abatcept (ORENCIA; do Bristol-Myers Squibb cung cấp)) đã được dùng để điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp, và các protein khác dung hợp đã được thấy là có hiệu quả ở các bệnh nhân ghép thận mà được gây miễn cảm đối với virus Epstein Barr. Các kháng thể PD1 hiện đang được phát triển (ví dụ, nivolumab (do Bristol-Myers Squibb cung cấp) và lambrolizumab (do Merck cung cấp)), và các kháng thể kháng PDL1 cũng đang được đánh giá (ví dụ, MPDL3280A (do Roche cung cấp)). Nivolumab thể hiện hứa hẹn ở các bệnh nhân có u hắc tố, phổi và ung thư thận.

Sáng chế bao hàm các muối, các axit hoặc các chất dẫn xuất được dụng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Các bệnh chuyển hóa và các bệnh tim mạch. Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa một số bệnh, rối loạn và, tình trạng liên quan đến tim mạch và/hoặc chuyển hóa, cũng như các rối loạn liên quan đến chúng, bằng chất ức chế CD73 và ít nhất là một tác nhân điều trị hoặc tác nhân chẩn đoán bổ sung.

Các ví dụ về tác nhân dùng để điều trị hữu dụng trong phép điều trị kết hợp để điều trị hiện tượng tăng cholesterol trong máu (và cả chứng xơ vữa động mạch) bao gồm statin (ví dụ, CRESTOR, LESCOL, LIPITOR, MEVACOR, PRAVACOL, và ZOCOR), mà ức chế quá trình tổng hợp cholesterol nhờ enzym; nhựa axit mật (ví dụ, COLESTID, LO-CHOLEST, PREVALITE, QUESTRAN, và WELCHOL), mà tách cholesterol và ngăn chặn sự hấp thụ nó; ezetimibe (ZETIA), mà phong bế sự hấp thụ cholesterol; axit fibric (ví dụ, TRICOR), mà làm giảm triglyxerit và có thể làm tăng nhẹ HDL; niacin (ví dụ, NIACOR), mà làm giảm nhẹ cholesterol LDL và triglyxerit; và/hoặc kết hợp các chất nêu trên (ví dụ, VYTORIN (ezetimibe với simvastatin)). Các cách khác để điều trị cholesterol mà có thể được áp dụng kết hợp với các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các chất bổ sung khác nhau và các loại thảo mộc (ví dụ, tỏi, policosanol, và guggul).

Sáng chế bao hàm các muối, các axit hoặc các chất dẫn xuất được dụng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Các rối loạn liên quan đến miễn dịch và các rối loạn có yếu tố viêm. Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan, các rối loạn và các tình trạng đến miễn dịch; và các bệnh, các rối loạn và các tình trạng có yếu tố viêm; bằng chất ức chế CD73 và ít nhất là một tác nhân điều trị hoặc tác nhân chẩn đoán bổ sung.

Các ví dụ về tác nhân dùng để điều trị bệnh hữu dụng trong phép điều trị kết hợp là đặc hiệu với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cơ bản, và là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các bệnh do vi khuẩn. Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng do virus, vi khuẩn, nấm mốc và vật ký sinh, cũng như các rối loạn liên quan đến chúng, bằng chất ức chế CD73 và ít nhất là một tác nhân điều trị hoặc tác nhân chẩn đoán bổ sung (ví dụ, một hoặc các tác nhân khác kháng virus và/hoặc một hoặc nhiều tác nhân không liên quan đến việc điều trị virus).

Các phép điều trị kết hợp này bao gồm các tác nhân kháng virus hướng đích đến các giai đoạn khác nhau của chu kỳ sống của virus và có các cơ chế hoạt động khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các cơ chế dưới đây: các chất ức chế không bao virus (ví dụ, amantadin và rimantidin); các chất ức chế transcriptaza nghịch (ví dụ, axyclovir, zidovudin, và lamivudin); các tác nhân mà hướng đích integrase; các tác nhân mà phong bế sự gắn các yếu tố phiên mã vào ADN của virus; các tác nhân (ví dụ, các phân tử đối nghĩa) mà tác động đến quá trình dịch mã (ví dụ, fomivirsen); các tác nhân mà điều biến quá trình dịch mã/chức năng của ribozym; các chất ức chế proteaza; các tác nhân điều biến lắp ráp virus (ví dụ, rifampixin); các tác nhân kháng retrovirus, ví dụ, các chất ức chế transcriptaza nghịch tương tự nucleosit (ví dụ, azidothymidin (AZT), ddI, ddC, 3TC, d4T); các chất ức chế transcriptaza nghịch phi nucleosit (ví dụ, efavirenz, nevirapin); các chất ức chế transcriptaza nghịch tương tự nucleotit; và các tác nhân mà ngăn chặn sự giải phóng các phân tử virus (ví dụ, zanamivir và oseltamivir). Việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiễm một số virus (ví dụ, HIV) thường đưa đến một nhóm (“hỗn hợp”) gồm các tác nhân kháng virus.

Các tác nhân khác kháng virus được dự tính để sử dụng kết hợp với chất ức chế CD73 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tác nhân dưới đây: abacavir, adefovir, amantadin, amprenavir, ampliten, arbidol, atazanavir, atipla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdin, didanosin, docosanol, edoxudin, emtricitabine, enfuvirtin, entecavir, famciclovir, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_inhibitor ganciclovir,

ibaxitabin, imunovir, idoxuridin, imiquimod, indinavir, inosin, various interferons (ví dụ, peginterferon alfa-2a), lopinavir, loviride, maraviroc, moroxydine, methisazone, nelfinavir, nexavir, penciclovir, peramivir, pleconaril, podophyllotoxin, raltegravir, ribavirin, ritonavir, pyrimidin, saquinavir, stavudin, telaprevir, tenofovir, tipranavir, trifluridin, trizivir, tromantadin, trovada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabin, viraquin, và zalcitabin.

Sáng chế dự tính sử dụng các chất ức chế chức năng của CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với các tác nhân chống vật ký sinh. Các tác nhân này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiabendazol, pyrantel pamoat, mebendazol, praziquantel, niclosamid, bithionol, oxamniquin, metrifonat, ivermectin, albendazol, eflornithin, melarsoprol, pentamidin, benznidazol, nifurtimox, và nitroimidazol. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận biết của các tác nhân khác mà có thể có ứng dụng trong việc điều trị các rối loạn do ký sinh trùng gây ra.

Các phương án theo sáng chế dự tính sử dụng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với các tác nhân hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn do vi khuẩn gây ra. Các tác nhân diệt vi khuẩn có thể được phân loại theo nhiều cách khác nhau, bao gồm trên cơ sở cơ chế hoạt động, trên cơ sở công thức hóa học, và trên cơ sở phổ hoạt tính. Các ví dụ về tác nhân diệt vi khuẩn bao gồm các tác nhân mà hướng đích thành của tế bào vi khuẩn (ví dụ, các xephalosporin và các penicilin) hoặc màng tế bào (ví dụ, các polymyxin), hoặc cản trở các enzym cơ bản của vi khuẩn (ví dụ, các sulfonamid, các rifamycin, và các quinolin). Hầu hết các tác nhân diệt vi khuẩn mà hướng đích quy trình tổng hợp protein (ví dụ, các tetracyclin và các phân tử vòng lớn) đều có tính kháng khuẩn, trong khi các tác nhân như aminoglycosit có tính diệt khuẩn. Các cách khác để phân loại các tác nhân diệt vi khuẩn là dựa trên cơ sở tính đặc hiệu đích của chúng; các tác nhân “phổ hẹp” tấn công các loại vi khuẩn cụ thể (ví dụ, vi khuẩn Gram dương như *Streptococcus*), trong khi các tác nhân “phổ rộng” có hoạt tính đối với khoảng vi khuẩn rộng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận biết loại của các tác nhân kháng khuẩn mà là thích hợp để dùng trong nhiễm khuẩn cụ thể.

Các phương án theo sáng chế dự tính việc sử dụng các chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với các tác nhân hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn do nấm mốc gây ra. Các tác nhân diệt nấm bao gồm các polyen (ví dụ, amphotericin, nystatin, và pimaficin); các azol (ví dụ, fluconazol, itraconazol, và ketoconazol); các alkyamin (ví dụ, naftifin,

và terbinafin) và các morpholin (ví dụ, amorolfi); và các tác nhân chống chuyển hóa (ví dụ, 5-floxytosin).

Sáng chế bao hàm các muối, các axit hoặc các chất dẫn xuất được dụng của các tác nhân (và các thành viên của các nhóm tác nhân) nêu trên.

Phân liều

Các chất ức chế CD73 theo sáng chế có thể được cho đối tượng dùng với lượng mà phụ thuộc vào, ví dụ, mục đích của việc dùng (ví dụ, mức độ việc phân giải mong muốn); lứa tuổi, thể trọng, giới tính, và sức khỏe và tình trạng thể chất của đối tượng dùng hỗn hợp; đường dùng; và bản chất của bệnh, rối loạn, tình trạng hoặc triệu chứng của chúng. Phác đồ liều dùng còn có thể xem xét đến sự tồn tại, bản chất, và mức độ của tác dụng phụ bất kỳ liên quan đến (các) tác nhân được dùng. Liều lượng hữu hiệu và chế độ liều lượng có thể dễ dàng được xác định từ, ví dụ, mức độ an toàn và thử nghiệm tăng dần liều lượng, các nghiên cứu *in vivo* (ví dụ, các mẫu động vật), và các phương pháp khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Nói chung, các thông số phân liều quyết định liều lượng ít hơn lượng mà có thể chắc chắn là độc đối với đối tượng (liều tối đa dung nạp được (MTD)) và không ít hơn lượng cần thiết để tạo ra tác dụng đo được đối với đối tượng. Các lượng này được xác định, ví dụ, theo các thông số được động học và dược lực học liên quan đến ADME, có xem xét đến đường dùng và các yếu tố khác.

Liều hữu hiệu (ED) là liều hoặc lượng của tác nhân mà gây ra đáp ứng điều trị hoặc tác dụng mong muốn ở một số đối tượng dùng nó. Thuật ngữ “liều lượng hữu hiệu trung bình” hay ED50 của tác nhân là liều hoặc lượng của tác nhân mà gây ra đáp ứng điều trị hoặc tác dụng mong muốn ở 50% quần thể dùng nó. Mặc dù ED50 thường được dùng làm số đo về mức độ hy vọng hợp lý về tác dụng của một tác nhân, nó không nhất thiết là liều mà thầy thuốc có thể xem là thích hợp khi xem xét đến toàn bộ các yếu tố liên quan. Do đó, trong một số tình huống, lượng hữu hiệu là cao hơn ED50 đã được tính, trong các tình huống khác, lượng hữu hiệu là thấp hơn ED50 đã được tính, và trong các tình huống khác nữa, lượng hữu hiệu bằng ED50 đã được tính.

Ngoài ra, liều lượng hữu hiệu của các chất ức chế CD73 theo sáng chế có thể là lượng mà khi được dùng thành một hoặc nhiều liều cho đối tượng thì đem lại kết quả mong muốn so với đối tượng khỏe mạnh. Ví dụ, đối với đối tượng đang trải qua rối loạn cụ thể, thì liều lượng hữu hiệu có thể là liều lượng mà cải thiện thông số, số đo, dấu chuẩn chẩn đoán và các loại tương tự của rối

loại đó ít nhất là khoảng 5%, ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 25%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 40%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 90%, hoặc nhiều hơn 90%, trong đó 100% được xác định là thông số, số đo, dấu chuẩn chẩn đoán và các loại tương tự thể hiện bởi đối tượng bình thường.

Theo các phương án nhất định, các chất ức chế CD73 được dự tính theo sáng chế có thể được dùng (ví dụ, qua đường miệng) ở mức liều lượng nằm trong khoảng 0,01mg/kg đến 50mg/kg, hoặc nằm trong khoảng 1mg/kg đến 25mg/kg thể trọng của đối tượng hằng ngày, một hoặc nhiều lần mỗi ngày, để đạt được tác dụng điều trị bệnh mong muốn.

Để dùng tác nhân qua đường miệng, các dược phẩm có thể được cung cấp ở dạng viên nén, viên nang và dạng tương tự chứa từ 1,0 miligam đến 1000 miligam hoạt chất, đặc biệt là 1,0 miligam, 3,0 miligam, 5,0 miligam, 10,0 miligam, 15,0 miligam, 20,0 miligam, 25,0 miligam, 50,0 miligam, 75,0 miligam, 100,0 miligam, 150,0 miligam, 200,0 miligam, 250,0 miligam, 300,0 miligam, 400,0 miligam, 500,0 miligam, 600,0 miligam, 750,0 miligam, 800,0 miligam, 900,0 miligam, và 1000,0 miligam hoạt chất.

Theo các phương án nhất định, liều lượng của chất ức chế CD73 mong muốn được chứa trong “dạng liều đơn vị”. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý, mỗi đơn vị chứa lượng đã định trước của chất ức chế CD73, riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung, đủ để đạt được tác dụng mong muốn. Có thể thấy rằng các thông số của dạng liều đơn vị sẽ phụ thuộc vào tác nhân cụ thể và tác dụng cần đạt được.

Kit

Sáng chế còn dự định cả các kit chứa chất ức chế CD73, và các dược phẩm chứa chúng. Các kit này thường ở dạng cấu trúc vật lý chứa nhiều thành phần khác nhau, như được bộc lộ dưới đây, và có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc thực hiện các phương pháp nêu trên.

Kit có thể bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế CD73 được bộc lộ trong bản mô tả này (được cung cấp trong, ví dụ, vật chứa vô trùng), mà có thể ở dạng dược phẩm thích hợp để dùng cho đối tượng. các chất ức chế CD73 có thể được cung cấp ở dạng mà sẵn sàng để sử dụng (ví dụ, viên nén hoặc viên nang) hoặc ở dạng cần, ví dụ, hoàn nguyên hoặc pha loãng (ví dụ, bột) trước khi dùng. Khi các chất ức chế CD73 ở dạng mà cần được hoàn nguyên hoặc được pha loãng bởi

người sử dụng, thì kit này có thể còn bao gồm các chất pha loãng (ví dụ, nước vô trùng), các dung dịch đệm, các tá dược được dụng, và các loại tương tự, được đóng gói với hoặc riêng rẽ khỏi các chất ức chế CD73. Khi phép điều trị kết hợp được dự tính, thì kit có thể chứa vài tác nhân riêng rẽ hoặc chúng có thể được kết hợp trong kit. Mỗi thành phần của kit có thể được bao trong vật chứa riêng lẻ, và tất cả các vật chứa khác nhau có thể nằm trong một gói. Kit theo sáng chế có thể là được thiết kế cho các điều kiện cần giữ các thành phần chứa bên trong một cách thích hợp (ví dụ, làm lạnh hoặc làm đông lạnh).

Kit có thể chứa nhãn hoặc phần cài vào bao gói bao gồm thông tin xác định về các thành phần chứa bên trong và hướng dẫn sử dụng chúng (ví dụ, các thông số phân liều, dược lý lâm sàng của (các) hoạt chất, bao gồm cơ chế hoạt động, dược động học và dược lực học, tác dụng phụ, chống chỉ định, v.v.). Các nhãn hoặc phần cài xen có thể bao gồm thông tin của nhà sản xuất như số lô hàng và hạn sử dụng. Nhãn hoặc phần cài vào bao gói có thể, ví dụ, được tích hợp vào cấu trúc vật lý chứa đựng các thành phần, chứa riêng rẽ trong cấu trúc vật lý, hoặc gắn vào thành phần của kit này (ví dụ, ống tiêm, ống nghiệm hoặc bình).

Nhãn hoặc phần cài xen có thể còn bao gồm, hoặc được kết hợp vào, vật ghi đọc được bằng máy tính, như đĩa (ví dụ, ổ cứng, thẻ nhớ, đĩa nhớ), đĩa quang như đĩa CD hoặc DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, băng từ, hoặc môi trường lưu giữ điện tử như RAM và ROM hoặc dạng lai giữa các dạng này như môi trường lưu giữ từ tính/quang học, môi trường FLASH hoặc thẻ nhớ. Theo một số phương án, hướng dẫn cụ thể không có ở trong kit, nhưng bộ phận để nhận hướng dẫn từ nguồn ở xa, ví dụ, thông qua internet, được đề xuất.

Thử nghiệm

Các ví dụ sau được nêu nhằm để cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bộc lộ và mô tả đầy đủ về cách tạo ra và áp dụng sáng chế, và không nhằm để giới hạn phạm vi mà các tác giả sáng chế xác định là sáng chế của họ, hoặc là phạm vi mà các tác giả sáng chế dự định thể hiện mà các thử nghiệm dưới đây được thực hiện hoặc tất cả về các thử nghiệm mà có thể được thực hiện. Cần phải hiểu rằng phần mô tả làm ví dụ được thể hiện ở thời hiện tại không nhất thiết được thực hiện, mà nội dung được mô tả đó có thể được thực hiện để tạo ra các dữ liệu và các loại tương tự được bộc lộ trong bản mô tả này. Cố gắng đã được thực hiện để đảm bảo tính chính xác về số lượng được sử dụng (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v.), nhưng có thể có một vài sai số và độ lệch thử nghiệm.

Trừ khi có quy định khác, các phần là phần theo trọng lượng, phân tử lượng trong trọng lượng trung bình của phân tử, nhiệt độ được tính theo độ Bách phân ($^{\circ}\text{C}$), và áp suất là bằng hoặc gần bằng áp suất khí quyển. Tiêu chuẩn các chữ viết tắt được sử dụng, bao gồm dưới đây: wt = dạng bình thường; bp = (các) cặp bazơ; kb = kilobazơ; nt = (các) nucleotit; aa = (các) axit amin; s hoặc sec = giây; min = phút; h hoặc hr = giờ; ng = nanogam; μg = microgam; mg = milligam; g = gam; kg = kilogam; dl hoặc dL = dexilit; μl hoặc μL = microlit; ml hoặc mL = mililit; l hoặc L = lit; μM = micromol; mM = milimol; M = mol; kDa = kilodalton; i.m. = tiêm bắp; i.p. = trong khoang màng bụng; SC hoặc SQ = dưới da; QD = hằng ngày; BID = mỗi ngày hai lần; QW = hằng tuần; QM = hằng tháng; HPLC = phương pháp sắc ký lỏng cao áp; BW = thể trọng; U = đơn vị; ns = không đáng kể về mặt thống kê; PBS = nước muối đệm phosphat; IHC = hóa mô miễn dịch; DMEM = môi trường Eagle đã được cải biến theo Dulbeco; EDTA = axit etylenđiamintetraaxetic.

LC: seri Agilent 1100; khối lượng quang phổ kế: Agilent G6120BA, một bộ tứ phương pháp LC-MS: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, $4,6 \times 100\text{mm}$, $3,5\mu\text{M}$, 35°C , $1,5\text{ml/phút}$ lưu tốc, gradien 2,5 phút nằm trong khoảng 0% đến 100% B với 0,5 phút rửa ở nhiệt độ 100% B; A = 0,1% axit formic / 5% axetonitril / 94,9% nước; B = 0,1% axit formic / 5% nước / 94,9% axetonitril

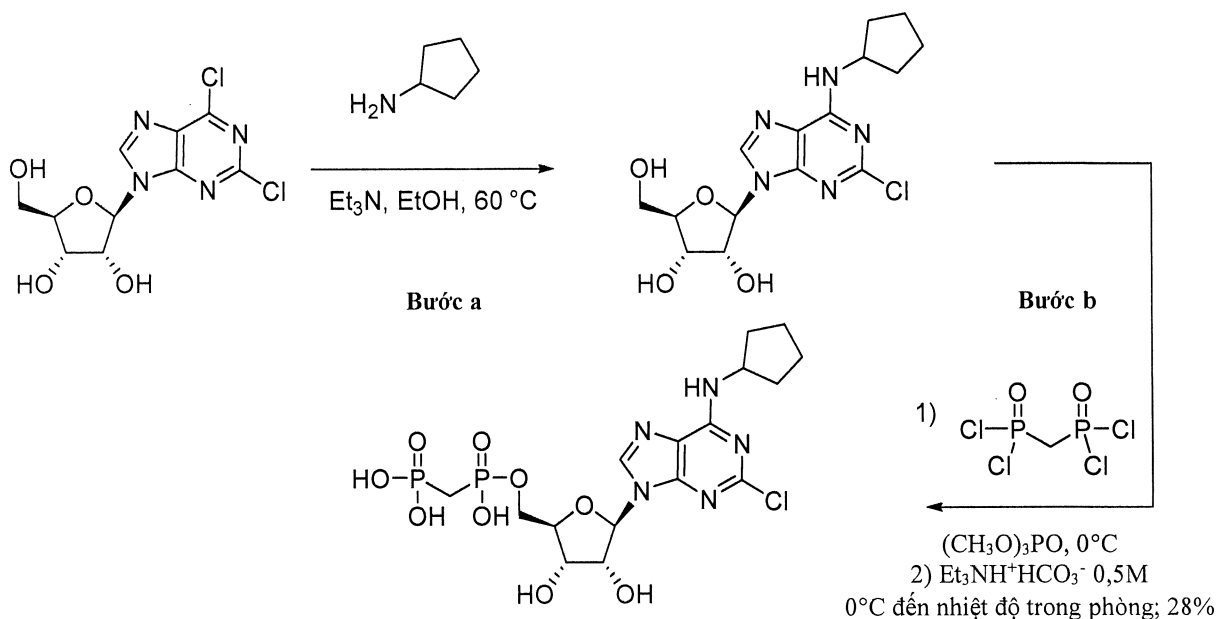
Cột nhanh: ISCO Rf+

Sắc ký lỏng cao áp pha đảo: ISCO-EZ; Cột: Kinetex $5\mu\text{m}$ EVO C18 100 A; $250 \times 21,2\text{mm}$ (do Phenomenex cung cấp)

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tổng hợp axit $[(\{(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(\text{cyclopentylamino})-2-\text{clo-}9H\text{-purin-}9\text{-yl})-3,4\text{-đihydrox-yoxolan-}2\text{-yl}\}]\text{metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{phosphoryl})\text{metyl}]\text{phosphonic}$

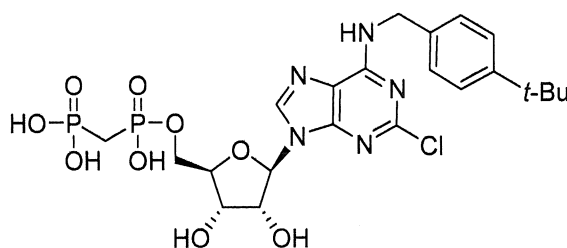


Bước a: Hỗn hợp gồm 2,6-điclopurin ribosit (321mg, 1mmol), xyclopentylamin (103μl, 1,05mmol, 1,05 đương lượng), và trietylamin (146μl, 1,05mmol, 1,05 đương lượng) trong EtOH khan (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_4$, theo tính toán 370,8, theo thử nghiệm 370,2

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (370mg, 1mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (5ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic diclorua) (1,25g, 5mmol, 5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, và lúc đó được tôi một cách cẩn thận bằng dung dịch trietylamon bicacbonat 0,5M (7ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, và sau đó 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 30% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 28% (181mg): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8,45 – 8,32 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,55 – 4,36 (m, 2H), 4,23 – 4,07 (m, 4H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,04 – 1,85 (m, 2H), 1,77 – 1,46 (m, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 528,8, theo thử nghiệm 528,1

Ví dụ 2

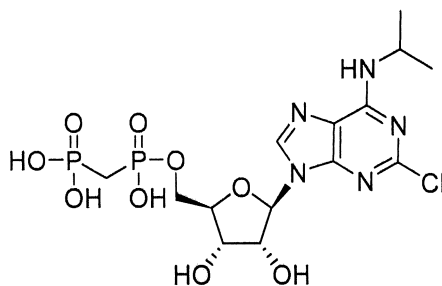
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-((4-(*tert*-butyl)benzyl)amino)-2-clo-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-*tert*-butylbenzylamin thay cho xyclopentylamin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,86 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 2H), 4,52 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,23 – 4,03 (m, 4H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,25 (s, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 606,1, theo thử nghiệm 606,2.

Ví dụ 3

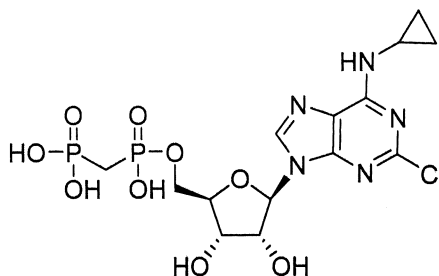
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-clo-6-(isopropylamino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4 dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng isopropylamin thay cho xyclopentylamin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,24 – 4,03 (m, 4H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,21 (dd, $J = 6,6, 2,0$ Hz, 5H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 502,1, theo thử nghiệm 502,1

Ví dụ 4

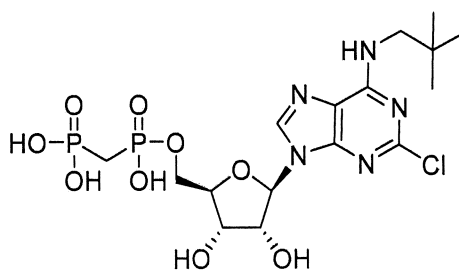
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng xyclopropylamin thay cho xyclopentylamin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 5,86 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,28 – 4,03 (m, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 0,75 (s, 2H), 0,64 (s, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 500,1, theo thử nghiệm 500,1

Ví dụ 5

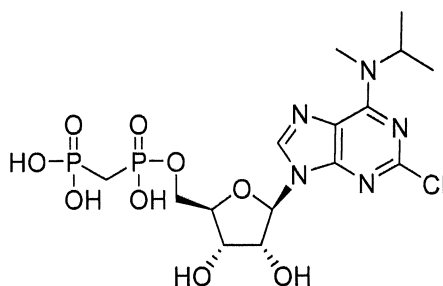
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-clo-6-(neopentylamino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng neopentylamin thay cho xyclopentylamin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,31 – 4,04 (m, 4H), 3,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,42 – 3,17 (m, 2H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 0,91 (s, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 530,1, theo thử nghiệm 530,2

Ví dụ 6

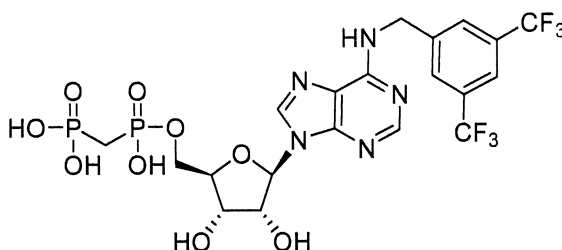
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-clo-6-(isopropyl(metyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-di-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng *N*-metylisopropylamin thay cho xyclopentylamin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,22 – 4,17 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,23 (s, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 516,1, theo thử nghiệm 516,1

Ví dụ 7

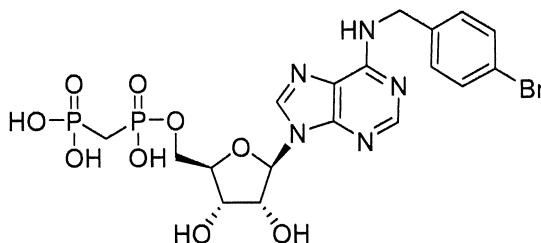
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-((3,5-bis(triflometyl)benzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-di-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 6-clopurin ribosit và 3,5-bis(triflometyl)benzylamin ở bước a: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 5,94 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,20 – 4,04 (m, 3H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 650,1, theo thử nghiệm 650,2.

Ví dụ 8

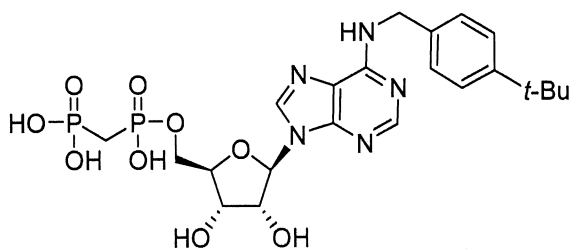
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-((4-bromobenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 6-clopurin ribosit và amin tương ứng ở bước a: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,94 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 3H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 592,0, theo thử nghiệm 592,1.

Ví dụ 9

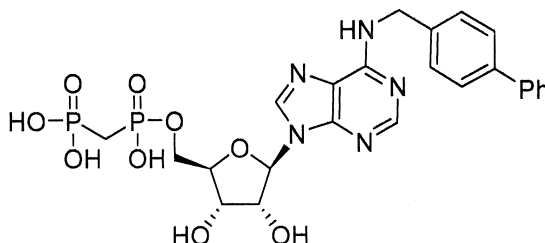
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-((4-(*tert*-butyl)benzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 6-clopurin ribosit và amin tương ứng ở bước a: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 – 7,22 (m, 4H), 5,94 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,60 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 3H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,24 (s, 9H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 570,1, theo thử nghiệm 570,3.

Ví dụ 10

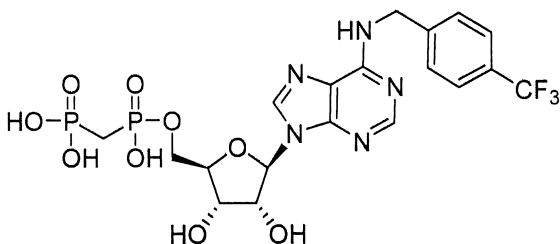
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-((1,1'-biphenyl)-4-ylmetyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihiđroxytetrahiđrofuran-2-yl)methoxy)(hiđroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 6-clopin purin ribosit và amin tương ứng ở bước a: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 4H), 7,49 – 7,40 (m, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 3H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 590,1, theo thử nghiệm 590,2.

Ví dụ 11

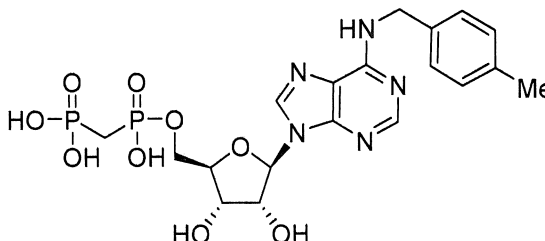
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihiđroxy-5-(6-((4-(triflometyl)benzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)tetrahiđrofuran-2-yl)methoxy)(hiđroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 6-clopin purin ribosit và amin tương ứng ở bước a: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,95 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 3H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,2.

Ví dụ 12

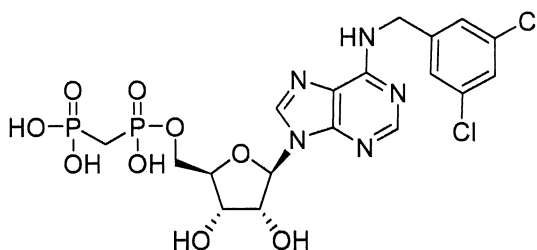
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(6-((4-methylbenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 6-clopurin ribosit và amin tương ứng ở bước a: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,94 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,60 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 3H), 2,31 – 2,18 (m, 5H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 528,1, theo thử nghiệm 528,2.

Ví dụ 13

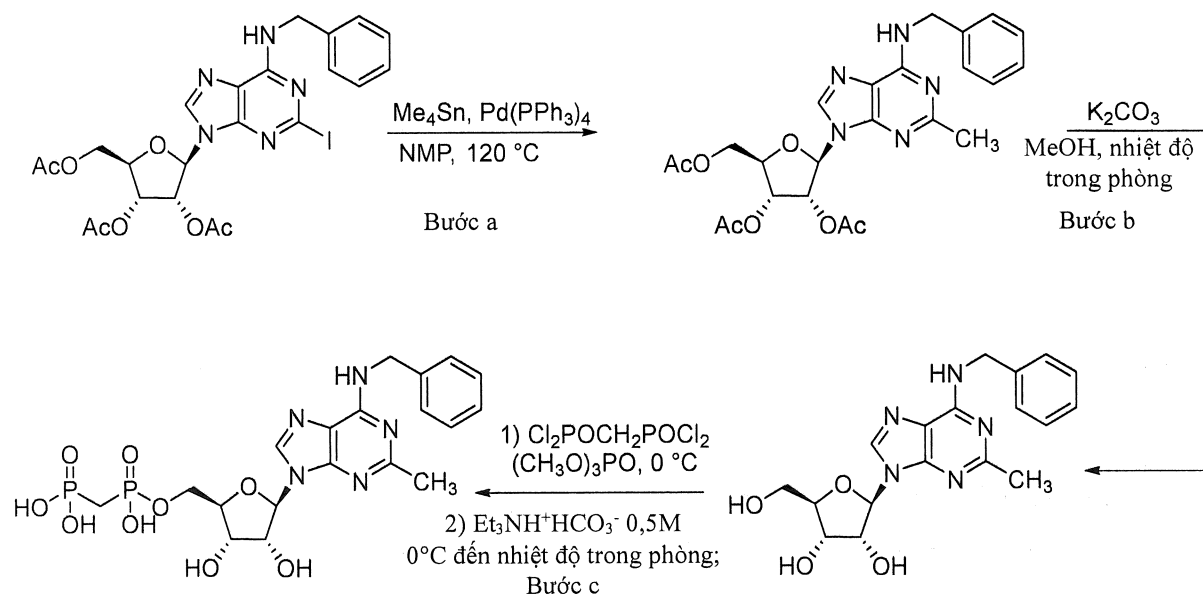
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-((3,5-điclobenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 6-clopurin ribosit và amin tương ứng ở bước a: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 5,95 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 3H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,2.

Ví dụ 14

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-metyl-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



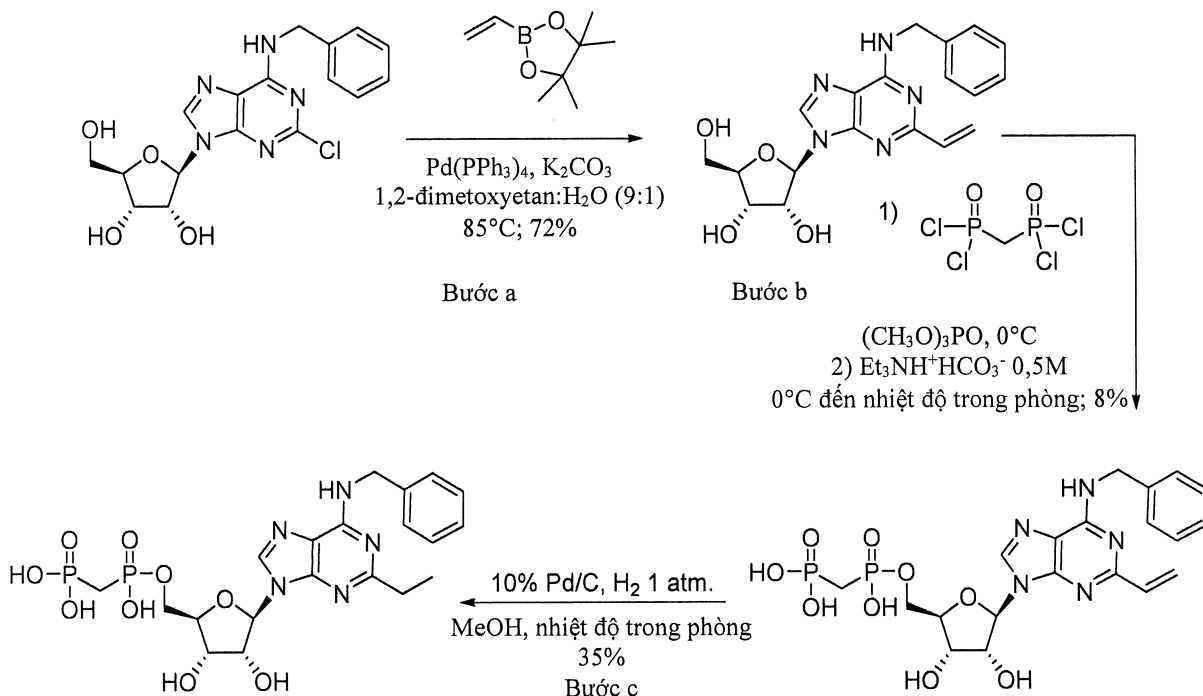
Bước a: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (196mg, 0,17mmol, 10 mol%) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã được sục nitơ chứa chất dẫn xuất của iot (1,03g, 1,7mmol) và tetrametyltin (470 μl , 3,34mmol) trong NMP (10ml) và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Phân tích LCMS chỉ thị việc tạo ra sản phẩm. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, chiết bằng etyl axetat, làm khô (MgSO_4), lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cột cực nhanh để nhận được sản phẩm (1g). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7$, theo tính toán 498,2, theo thử nghiệm 498,3

Bước b: K_2CO_3 (276mg, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa chất dẫn xuất axetat thu được theo bước a (1g, 2,01 mmol) trong metanol (5ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, nó được pha loãng bằng điclorometan, lọc qua đệm silic đioxit. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng cột cực nhanh (ISCO, cột 40g, 0% đến 20% metanol trong điclorometan, 20 phút) để nhận được hợp chất ở dạng rắn màu trắng đục (450mg, 60%) ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$, theo tính toán 372,2, theo thử nghiệm 372,2

Bước c: Sản phẩm thu được theo bước b (150mg, 0,4mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (3ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa metylenbis(phosphonic điclơua) (504mg, 2mmol, 5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, và lúc đó được tôi một cách cẩn thận bằng dung dịch trietylamoni bicacbonat 0,5M (8ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, và sau đó 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 30% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 – 8,32 (m, 2H), 7,38 – 7,18 (m, 5H), 5,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,19 – 3,98 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (t, J = 20,5 Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 528,1, theo thử nghiệm 528,2.

Ví dụ 15

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-vinyl-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Bước a: Hỗn hợp gồm N^6 -benzyl-2-clopurin ribosit (783mg, 2mmol), este pinacol của axit vinylboic (462mg, 3mmol, 1,5 đương lượng), K_2CO_3 (828mg, 6mmol, 3 đương lượng) và

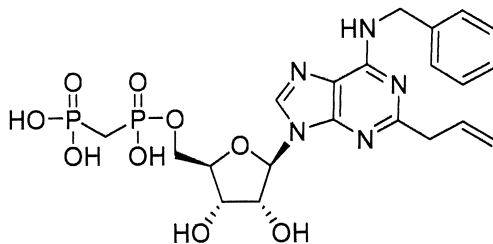
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ trong 1,2-đimetoxyetan: H_2O (theo tỷ lệ 9:1, 10ml) được khuấy trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (100ml) và rửa bằng H_2O (50ml). Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được rửa bằng MTBE (50ml) và sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo (550mg, 72%).

Bước b : Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,39 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 6,64 (dd, $J = 17,2, 10,4$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 17,2, 2,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,63 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,28 – 4,00 (m, 4H), 2,25 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 542,1, theo thử nghiệm 542,2.

Bước c: Sản phẩm thu được theo bước b (40mg, 0,06mmol) được hòa tan trong MeOH (10ml), được sục N_2 và 10% Pd/C (50% ướt, 30mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong khí quyển H_2 (quả bóng) trong thời gian 2 giờ và sau khi lọc sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp RP18 ($\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ TFA/axetonitril+ 0,1% TFA) để tạo ra chất rắn màu trắng (14mg, 35%): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 – 8,18 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,55 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,19 – 3,98 (m, 4H), 2,70 – 2,61 (m, 2H), 2,16 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 544,1, theo thử nghiệm 544,2.

Ví dụ 16

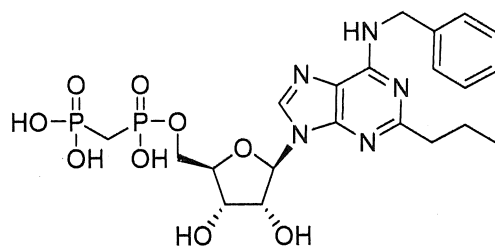
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-allyl-6-(benzylamino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 15: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,17 – 6,03 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,28 – 5,00 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,27 – 4,02 (m, 4H), 3,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 556,1, theo thử nghiệm 556,3.

Ví dụ 17

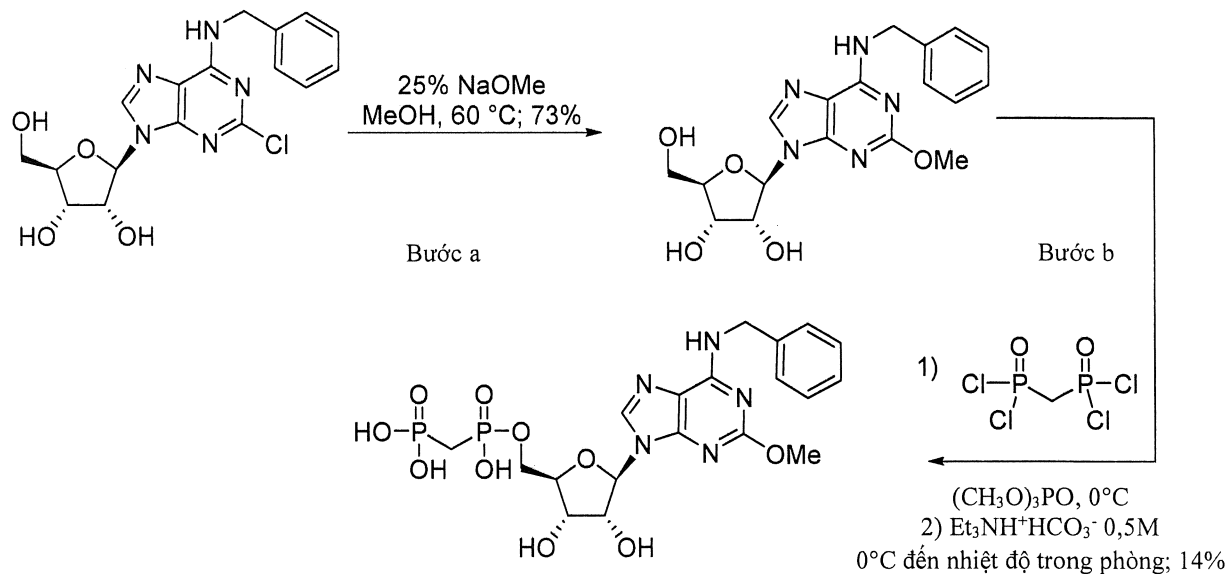
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-propyl-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như bước c của Ví dụ 15: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,40 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,19 – 3,94 (m, 4H), 2,71 – 2,55 (m, 2H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,66 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,93 – 0,70 (m, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 558,1, theo thử nghiệm 558,2.

Ví dụ 18

Tổng hợp axit [({[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-(benzylamino)-2-methoxy-9*H*-purin-9-yl]-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]methoxy})(hydroxy)phosphoryl)methyl]phosphonic

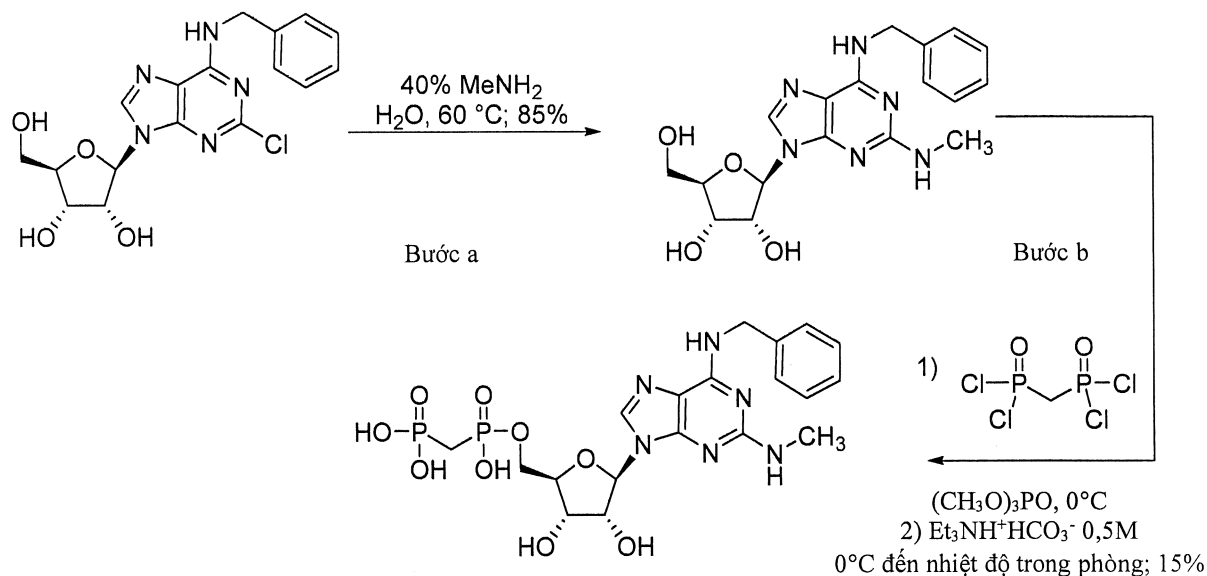


Bước a: Ribosit đã biết (250mg, 0,64mmol) được hòa tan trong 25% NaOMe trong dung dịch MeOH (2ml) và khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn sau đó được pha loãng bằng H₂O (15ml) và axit axetic cho đến độ trung tính. Sản phẩm được gom bằng cách lọc (rắn màu trắng, 180mg, 73%). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₈H₂₂N₅O₅, theo tính toán 388,4, theo thử nghiệm 388,1.

Bước b: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình tương tự như theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng (37mg, 14%): ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 5H), 5,82 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 4,28 – 4,00 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 20,5 Hz, 2H). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₉H₂₆N₅O₁₀P₂, theo tính toán 546,4, theo thử nghiệm 546,1.

Ví dụ 19

Tổng hợp axit [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-(benzylamino)-2-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl]-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic

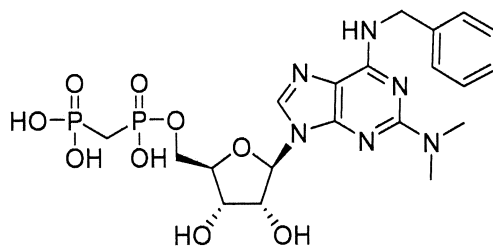


Bước a: Ribosit đã biết (250mg, 0,64mmol) được hòa tan trong 40% MeNH₂ trong dung dịch H₂O (2ml) và khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cạn được pha loãng bằng H₂O (15ml). Sản phẩm được gom bằng cách lọc (rắn màu trắng, 210mg, 85%). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₈H₂₃N₆O₄, theo tính toán 387,4, theo thử nghiệm 387,3.

Bước b: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình tương tự như theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng (38mg, 15%): ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,42 – 7,19 (m, 5H), 5,79 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,75 – 4,45 (m, 3H), 4,24 – 4,02 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,22 (t, *J* = 20,4 Hz, 2H). ESI MS [M-H]⁻ đối với C₁₉H₂₆N₆O₉P₂, theo tính toán 543,4, theo thử nghiệm 543,2.

Ví dụ 20

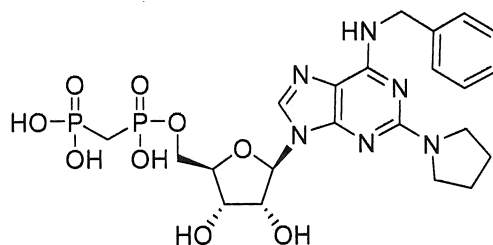
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 19 nhưng bằng cách sử dụng dimethylamin ở bước a: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 3H), 4,26 – 4,20 (m, 1H), 4,20 – 4,00 (m, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,24 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 559,1, theo thử nghiệm 559,2.

Ví dụ 21

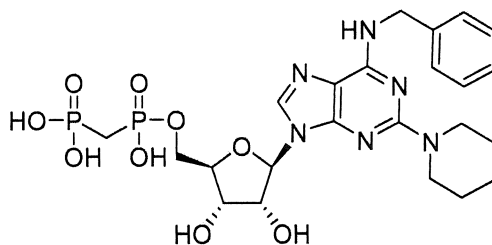
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-(pyrrolidin-1-yl)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 19 nhưng bằng cách sử dụng pyrrolidin ở bước a: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 2H), 7,42 – 7,14 (m, 5H), 5,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,71 – 4,51 (m, 3H), 4,26 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,21 – 4,00 (m, 3H), 3,46 (s, 4H), 2,23 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 1,89 (s, 4H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 585,1, theo thử nghiệm 585,2.

Ví dụ 22

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-(piperidin-1-yl)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic

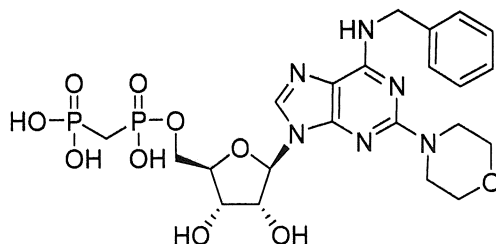


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 19 nhưng bằng cách sử dụng piperidin ở bước a: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 5,81 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,66 – 4,52 (m,

3H), 4,20 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 3H), 3,74 – 3,62 (m, 4H), 2,24 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,64 – 1,38 (m, 6H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{23}H_{31}N_6O_9P_2$, theo tính toán 597,2, theo thử nghiệm 597,3.

Ví dụ 23

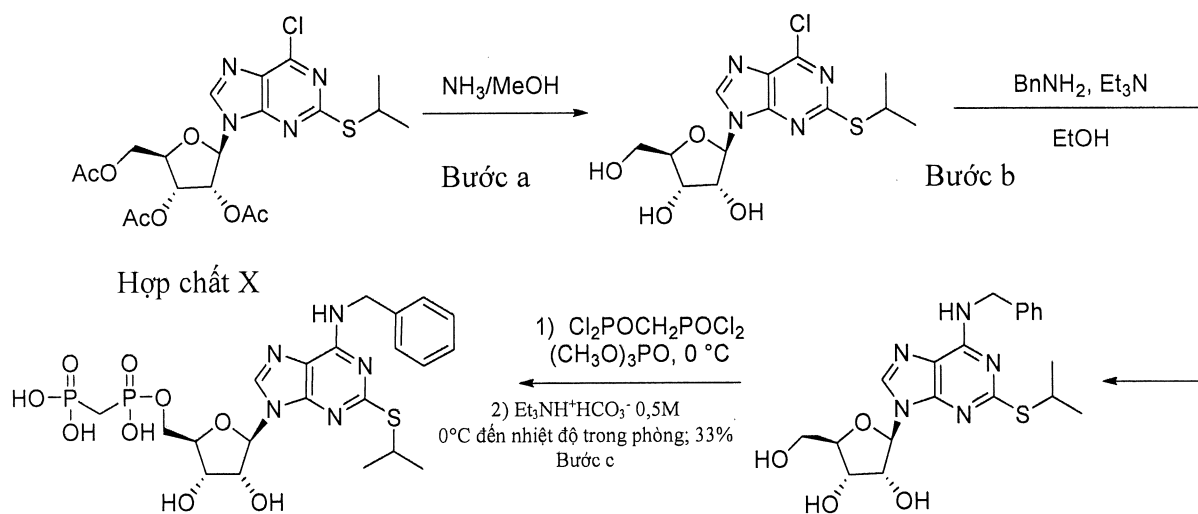
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-morpholino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 19 nhưng bằng cách sử dụng morpholin ở bước a: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 – 8,02 (m, 2H), 7,37 – 7,17 (m, 5H), 5,79 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,72 – 4,51 (m, 3H), 4,23 – 3,99 (m, 4H), 3,61 (s, 8H), 2,23 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{22}H_{29}N_6O_{10}P_2$, theo tính toán 599,2, theo thử nghiệm 599,3

Ví dụ 24

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-(isopropylthio)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



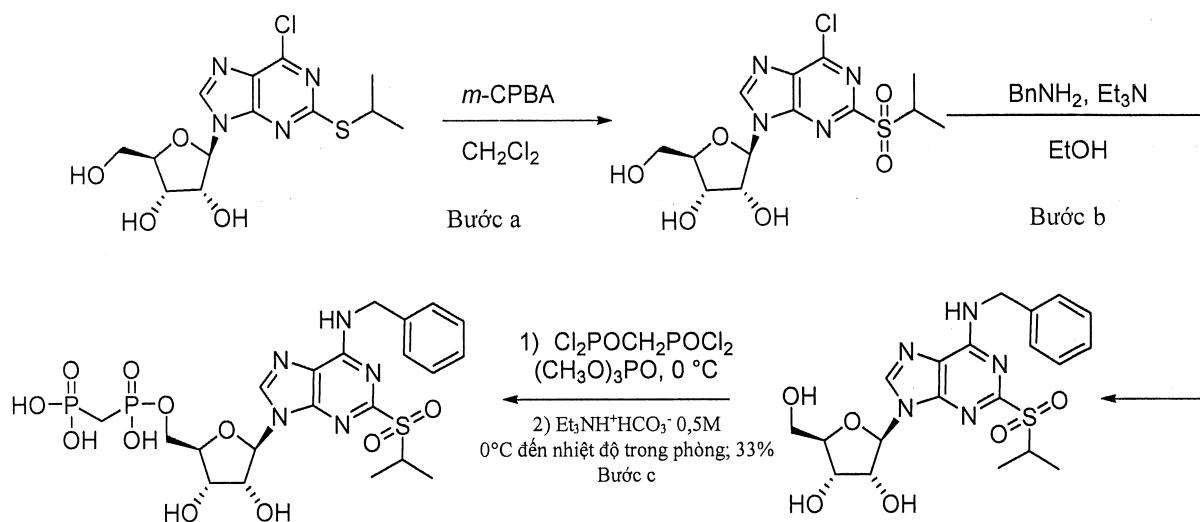
Bước a: Dung dịch chứa hợp chất X (5g, 10,2mmol) trong MeOH (60ml) được xử lý bằng khí amoniac trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ -20°C . Sau đó, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy cho đến phản ứng hoàn thành. Tiếp đó, nitơ được sục qua hỗn hợp phản ứng để loại bỏ khí amoniac dư. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (750mg, 20%).

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (0,36g, 1mmol), benzyl amin (0,115ml, 1,05mmol, 1,05 đương lượng), và Et_3N (0,15ml, 1,1mmol, 1,1 đương lượng) trong EtOH khan (3,3ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, cô và sử dụng được mà không cần tinh chế thêm.

Bước c: Sản phẩm thu được theo bước b được hòa tan trong trimetyl phosphat (5ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic diclorua) (1,2g, 15mmol, 5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (3ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, và lúc đó được tôi một cách cẩn thận bằng dung dịch triethylamoni bicacbonat 0,5M (6ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, và sau đó 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 40% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 6% (38mg): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 5H), 5,84 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 3H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 2,24 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2\text{S}$, theo tính toán 590,1, theo thử nghiệm 590,2

Ví dụ 25

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-(isopropylsulfonyl)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Bước a: Sản phẩm thu được theo bước a của Ví dụ 24 (4,5g, 12,5mmol) trong metylen clorua (50ml) được xử lý từng phần bằng *m*-CPBA (2,2g, 38,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua (200ml), rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHSO_3 , làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng (780mg, 16%).

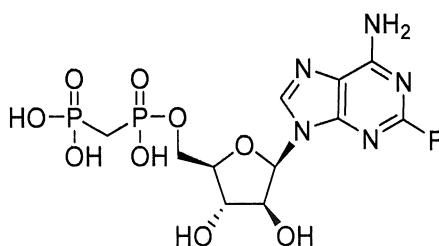
Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (0,393g, 1mmol), benzyl amin (0,115ml, 1,05mmol, 1,05 đương lượng), và Et_3N (0,15ml, 1,1mmol, 1,1 đương lượng) trong EtOH khan (3,3ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, cô và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước c: Sản phẩm thu được theo bước b được hòa tan trong trimetyl phosphat (4ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic điclơua) (1,2g, 5mmol, 5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, và lúc đó được tôi một cách cẩn thận bằng dung dịch triethylamoni bicacbonat 0,5M (6ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, và sau đó 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 40% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 22% (50mg): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,42 – 7,15 (m, 5H), 5,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,74 – 4,66 (m, 2H), 4,60 (dd, $J = 6,1, 5,0$ Hz, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 4,19 – 4,07 (m,

4H), 3,78 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,12 (dd, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 6H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{21}H_{29}N_5O_{11}P_2S$, theo tính toán 622,1, theo thử nghiệm 622,2

Ví dụ 26

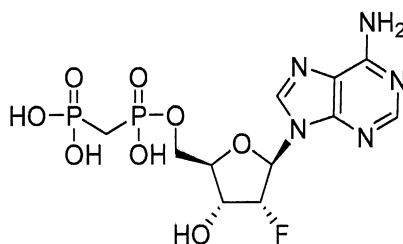
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(6-amino-2-flu-9*H*-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như bước B của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng rượu tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,02 – 7,72 (m, 2H), 6,15 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 4H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 2,24 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{11}H_{17}FN_5O_9P_2$, theo tính toán 444,0, theo thử nghiệm 444,1.

Ví dụ 27

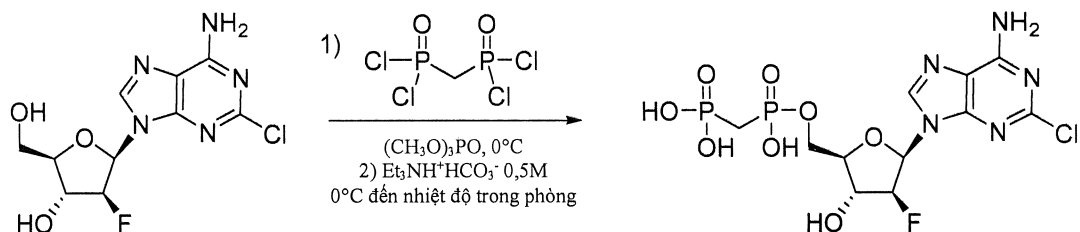
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4-flu-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như bước b của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng rượu tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 6,27 (dd, $J = 17,2, 2,8$ Hz, 1H), 5,50 (ddd, $J = 52,5, 4,5, 2,8$ Hz, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 2,25 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{11}H_{16}FN_5O_8P_2$, theo tính toán 428,1, theo thử nghiệm 428,1.

Ví dụ 28

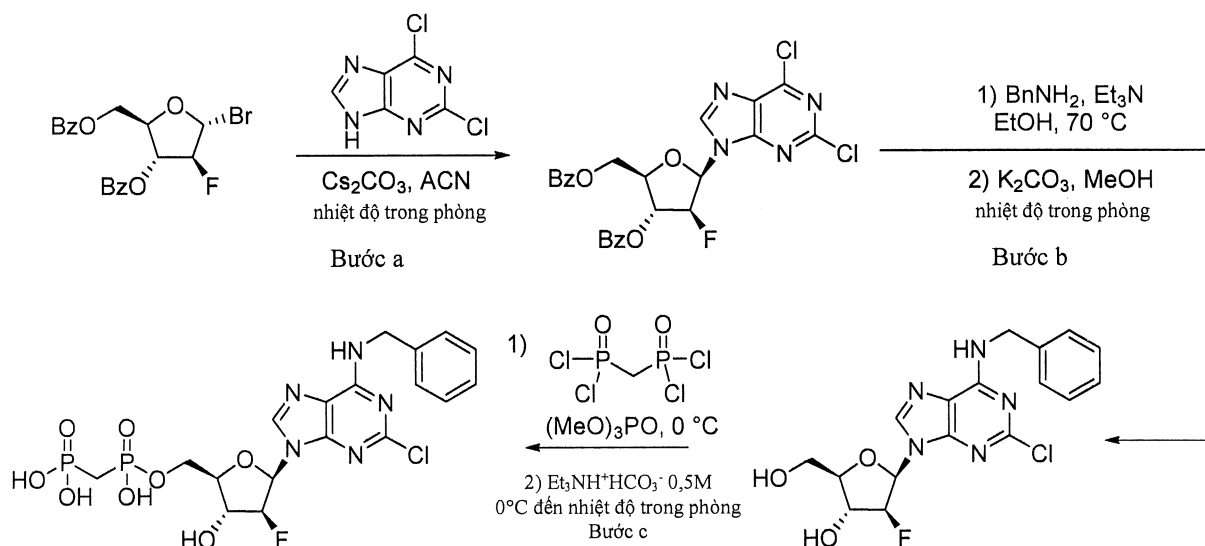
Tổng hợp axit [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-amino-2-clo-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng rượu có bán trên thị trường. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 6,36 (dd, *J* = 14,3, 4,6 Hz, 1H), 5,26 (dt, *J* = 52,5, 4,3 Hz, 1H), 4,51 (dt, *J* = 18,6, 4,7 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,26 (t, *J* = 20,5 Hz, 2H); MS: (ES) *m/z* theo tính toán cho C₁₁H₁₅ClFN₅O₈P₂ [M-H]⁻ 460,1, theo thử nghiệm 460,1.

Ví dụ 29

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-clo-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Bước a: 2,6-điclopurin (3,6g, 18,8mmol) được hòa tan trong 90ml axetonitril và xử lý bằng Cs₂CO₃ (7,5g, 23mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Chất dẫn xuất bromo đã biết (8,75g, 21mmol, 1,1 đương lượng) được hòa tan trong 100ml

axetonitril và bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp này vào qua phễu cấp liệu. Hỗn hợp này được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc trên đệm silicagel và cô. Cặn được hấp phụ vào silic đioxit và tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (hexan / etyl axetat) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 77% (7,72g). ^1H NMR (400MHz, cloroform- d) δ 8,39 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,10 (ddt, $J = 8,5, 3,1, 0,9$ Hz, 4H), 7,74 – 7,36 (m, 6H), 6,64 (dd, $J = 21,8, 2,8$ Hz, 1H), 5,83 – 5,69 (m, 1H), 5,40 (ddd, $J = 49,9, 2,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 2H), 4,62 (q, $J = 4,0$ Hz, 1H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_5$, theo tính toán 531,1, theo thử nghiệm 531,1.

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (9,0g, 17mmol), benzyl amin (3ml, 26mmol, 1,5 đương lượng), và Et_3N (5ml, 34mmol, 2,0 đương lượng) trong EtOH khan (60ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm được gom bằng cách lọc và sử dụng được mà không cần tinh chế thêm (rắn màu trắng, 8,9g, 87%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, theo tính toán 602,2, theo thử nghiệm 602,0.

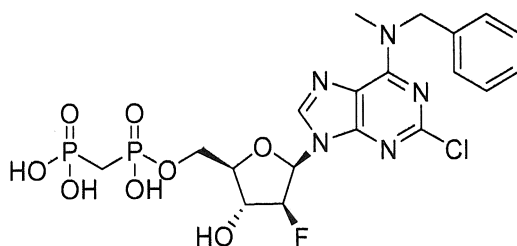
Sản phẩm nêu trên (10,2g, 17mmol) và K_2CO_3 (7g, 51mmol, 3 đương lượng) được hòa tan trong 170ml metanol và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trên đệm silicagel. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (metylen clorua / metanol) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng với hiệu suất 80% (5,3g): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 5H), 6,34 (dd, $J = 13,6, 4,7$ Hz, 1H), 5,23 (dt, $J = 52,6, 4,3$ Hz, 1H), 4,66 (q, $J = 7,3, 5,7$ Hz, 2H), 4,43 (dt, $J = 19,0, 4,8$ Hz, 1H), 3,84 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,65 (tq, $J = 12,0, 6,2, 5,2$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, theo tính toán 394,1, theo thử nghiệm 394,1.

Bước c: Sản phẩm thu được theo bước b (800mg, 2mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (15ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic điclorua) (2,5g, 10mmol, 5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, và lúc đó được tôi một cách cẩn thận bằng dung dịch triethylamoni bicarbonat 0,5M (15ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, và sau đó 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 40% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu

suất 22% (290mg): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,99 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 5H), 6,38 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,45 – 5,04 (m, 1H), 4,65 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,54 – 4,42 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 550,8, theo thử nghiệm 550,2.

Ví dụ 30

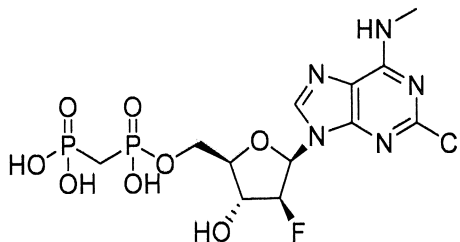
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzyl(metyl)amino)-2-clo-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hình học δ 8,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 5H), 6,42 (dd, $J = 14,5, 4,6$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,27 (dt, $J = 52,4, 4,2$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,50 (dt, $J = 18,4, 4,5$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 566,1, theo thử nghiệm 566,2

Ví dụ 31a

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(metylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic

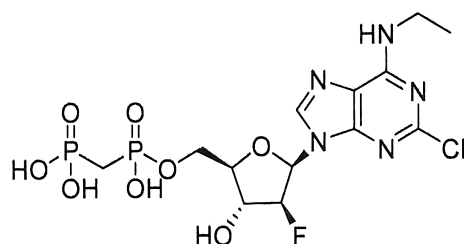


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

8,36 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,45 (brs, 2H), 6,37 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 18,6, 4,6$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,33 (brs, 1H), 2,93 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,26 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{12}H_{17}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 474,7, theo thử nghiệm 474,1.

Ví dụ 31b

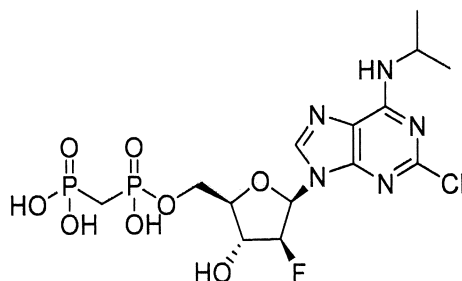
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(etyl-amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,28 (brs, 2H), 6,37 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 18,5, 4,6$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,87 (brs, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{13}H_{19}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 490,7, theo thử nghiệm 490,1.

Ví dụ 32

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(isopropyl-amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic

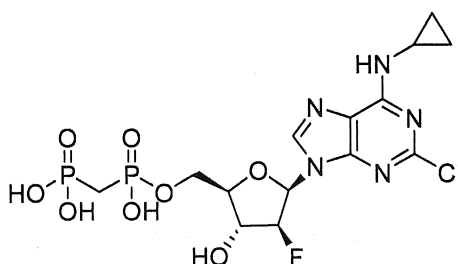


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ

8,27 (m, 2H), 6,37 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,28 (brs, 2H), 5,25 (d, $J = 52,1$ Hz, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,51 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 4,35 (sept, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 2,26 (t, $J = 20$ Hz, 2H), 1,21 (dd, $J = 6,6, 2,1$ Hz, 6H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{14}H_{21}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 502,7, theo thử nghiệm 502,2.

Ví dụ 33

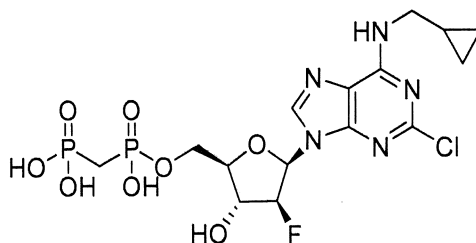
Axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 14,2, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (ddd, $J = 52,5, 4,3, 4,3$ Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 18,5, 4,5$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,36 – 2,15 (m, 2H), 0,82 – 0,48 (m, 4H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{14}H_{18}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 500,03, theo thử nghiệm 500,0.

Ví dụ 34

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((xyclopropylmethyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic

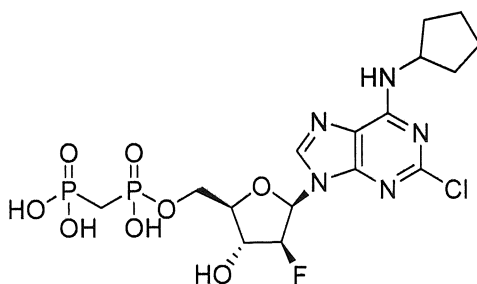


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ

8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,37 (dd, $J = 14,2, 4,6$ Hz, 1H), 5,25 (ddd, $J = 52,5, 4,3, 4,3$ Hz, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,05 – 4,01 (m, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,26 (dd, $J = 20,5, 20,5$ Hz, 2H), 1,1 – 1,3 (m, 1H), 0,48 – 0,37 (m, 2H), 0,28 – 0,26 (m, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{15}H_{20}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 514,1, theo thử nghiệm 514,0.

Ví dụ 35

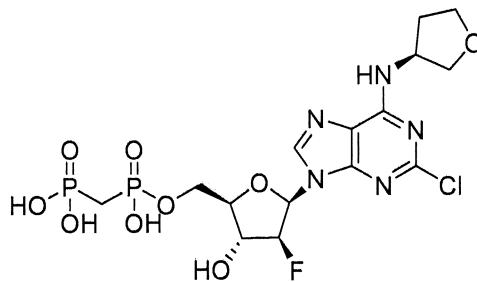
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,37 (dd, $J = 14,4, 4,6$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,55 – 4,37 (m, 2H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,64 (d, $J = 62,5$ Hz, 6H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{16}H_{23}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 530,1, theo thử nghiệm 530,2

Ví dụ 36

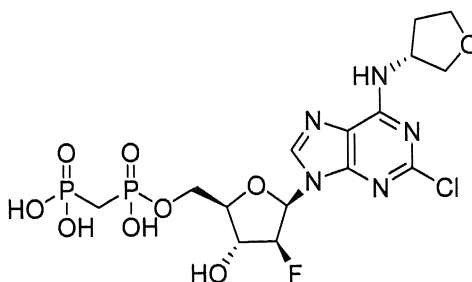
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(((*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,38 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (ddd, $J = 52,4, 4,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,61 – 4,67 (m, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,89 (dt, $J = 15,3, 7,8$ Hz, 2H), 3,73 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 2,36 – 1,99 (m, 4H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 530,04, theo thử nghiệm 530,1.

Ví dụ 37

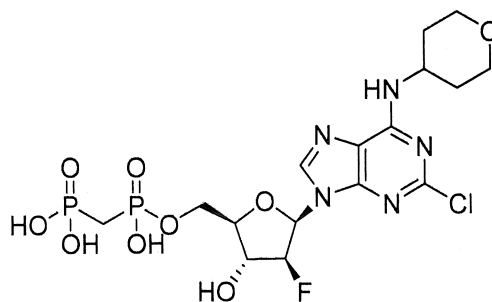
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(((*R*)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,39 (dd, $J = 14,2, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (ddd, $J = 52,4, 4,3, 4,3$ Hz, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 1H), 4,51 (dt, $J = 18,6, 4,6$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,89 (dt, $J = 18,6, 7,9$ Hz, 2H), 3,74 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 2,35 – 1,90 (m, 4H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 530,04, theo thử nghiệm 530,1.

Ví dụ 38

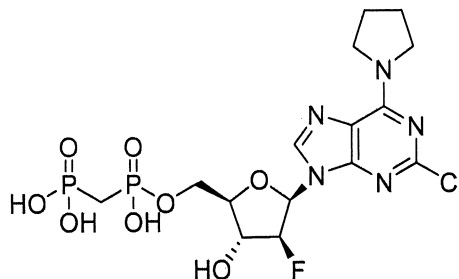
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 – 8,34 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,37 (dd, $J = 14,1, 4,8$ Hz, 1H), 5,25 (ddd, $J = 52,4, 4,3, 4,3$ Hz, 1H), 4,92 – 4,65 (m, 1H), 4,59 – 4,39 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,26 (dd, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,92 – 1,45 (m, 4H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 544,06, theo thử nghiệm 544,1.

Ví dụ 39

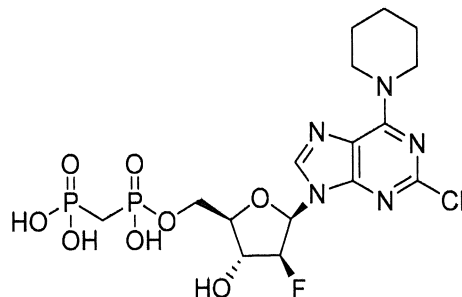
Tổng hợp axit ((((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 14,1, 4,7$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 52,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 18,5, 4,6$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J = 5,3, 4,1$ Hz, 3H), 3,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,01 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,92 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 516,1, theo thử nghiệm 516,1

Ví dụ 40

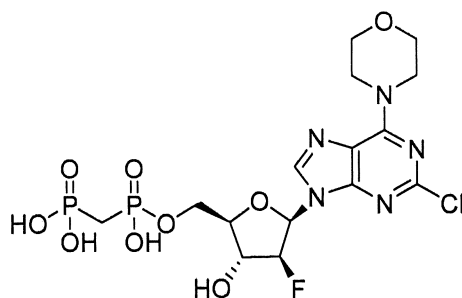
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(piperidin-1-yl)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 18,4, 4,6$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,64 (d, $J = 31,0$ Hz, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 530,1, theo thử nghiệm 530,2

Ví dụ 41

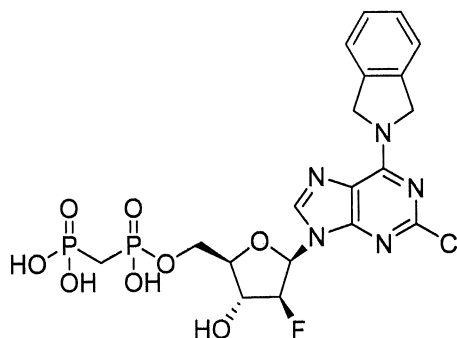
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-morpholino-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 13,9, 4,6$ Hz, 1H), 5,27 (dt, $J = 52,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 18,5, 4,6$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 5H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 532,1, theo thử nghiệm 532,1

Ví dụ 42

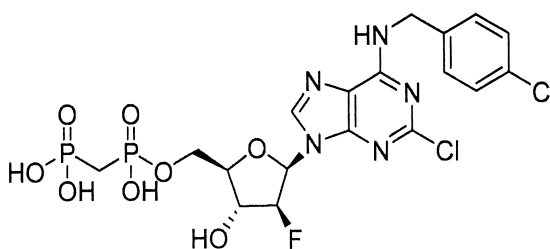
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(isoindolin-2-yl)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (dt, $J = 9,9, 4,7$ Hz, 2H), 7,43 – 7,28 (m, 2H), 6,44 (dd, $J = 13,8, 4,7$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,29 (dt, $J = 52,6, 4,4$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,54 (dt, $J = 18,7, 4,7$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 564,1, theo thử nghiệm 564,1

Ví dụ 43

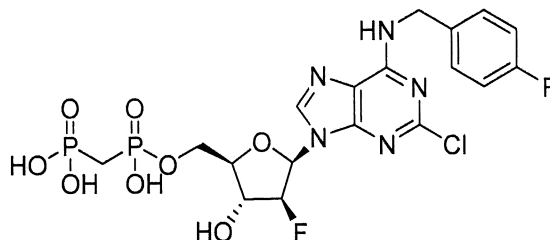
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((4-clobenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,64 – 7,08 (m, 4H), 6,38 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 52,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,64 (q, $J = 7,3, 5,4$ Hz, 2H), 4,51 (dt, $J = 18,7, 4,6$ Hz, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 2H), 4,04 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 584,0, theo thử nghiệm 584,1.

Ví dụ 44

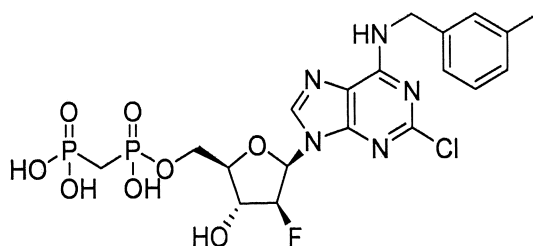
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((4-flobenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,52 – 7,24 (m, 3H), 7,23 – 7,01 (m, 2H), 6,38 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,72 – 4,55 (m, 2H), 4,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 4,04 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 568,0, theo thử nghiệm 568,2.

Ví dụ 45

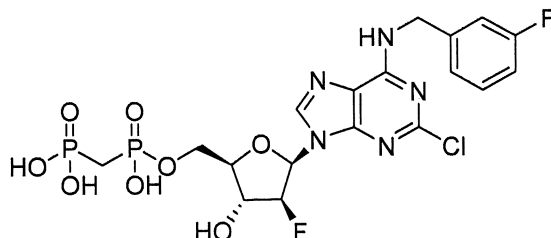
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((3-methylbenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp ở dạng rắn màu trắng (87,1mg; 31%) theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 2H), 4,51 (dt, $J = 18,4, 4,6$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,35 – 2,17 (m, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 564,1, theo thử nghiệm 564,2.

Ví dụ 46

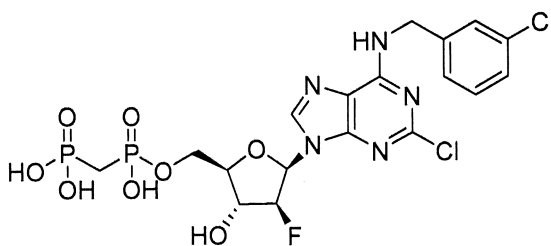
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((3-flobenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp ở dạng rắn màu trắng (65,1mg; 23%) theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,07 (td, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 14,4, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 52,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 2H), 4,51 (dt, $J = 18,5, 4,7$ Hz, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 4,04 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 568,0, theo thử nghiệm 568,2

Ví dụ 47

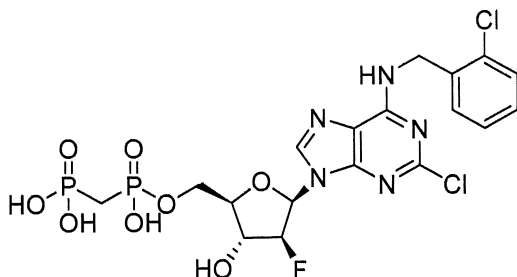
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((3-clobenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp ở dạng rắn màu trắng (70,6mg; 24%) theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 – 7,27 (m, 4H), 6,39 (dd, $J = 14,4, 4,6$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 52,4, 4,2$ Hz, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 2H), 4,51 (dt, $J = 18,5, 4,6$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 584,0, theo thử nghiệm 584,0

Ví dụ 48

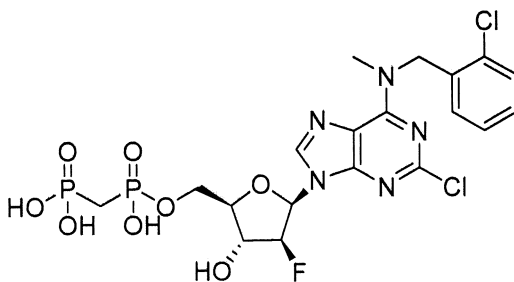
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((2-clobenzyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flu-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,99 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 6,0, 3,3$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 6,40 (dd, $J = 14,2, 4,6$ Hz, 1H), 5,27 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,52 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 586,0, theo thử nghiệm 586,1

Ví dụ 49

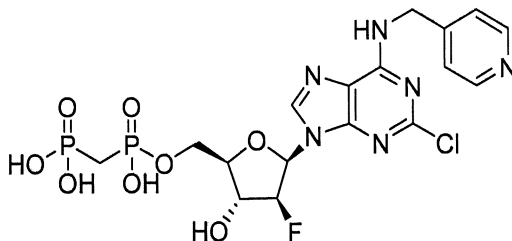
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((2-clobenzyl)(methyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flu-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (d, $J = 37,7$ Hz, 1 H), 7,55 – 7,46 (m, 1 H), 7,31 (bs, 2 H), 7,15 (bs, 1 H), 6,41 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H), 5,61 (bs, 1 H), 5,26 (d, $J = 52,6$ Hz, 1 H), 5,00 (b, 1 H), 4,49 (bs, 1 H), 4,17 (bs, 2 H), 4,03 (bs, 1 H), 3,70 (bs, 1 H), 3,18 (bs, 2 H), 2,25 (t, $J = 20,4$ Hz, 2 H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 600,0, theo thử nghiệm 600,1.

Ví dụ 50

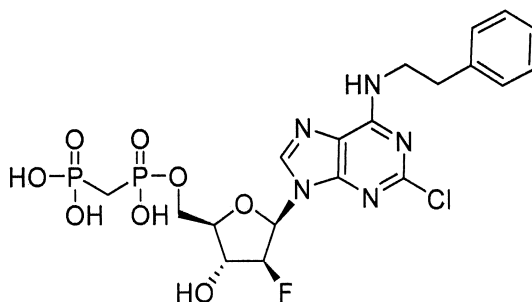
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-((pyridin-4-ylmetyl)amino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,40 (dd, $J = 14,0$, 4,6 Hz, 1H), 5,40 – 5,08 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,04 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 553,1, theo thử nghiệm 553,2

Ví dụ 51

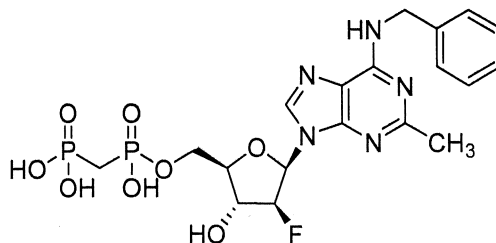
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(phenetylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng sản phẩm của bước a theo Ví dụ 29 và amin tương ứng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,38 – 7,13 (m, 5H), 6,37 (dd, $J = 14,4$, 4,7 Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,4$, 4,2 Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 18,5$, 4,6 Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 566,1, theo thử nghiệm 566,1

Ví dụ 52

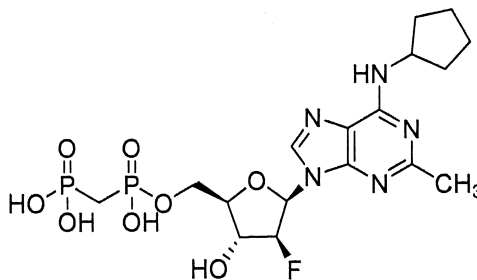
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-metyl-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng 6-clo-2-methylpurin thay cho 2,6-điclopurin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,44 – 7,19 (m, 5H), 6,44 (dd, $J = 15,0, 4,6$ Hz, 1H), 5,41 – 5,13 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,53 (dd, $J = 18,4, 4,7$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 532,1, theo thử nghiệm 532,2

Ví dụ 53

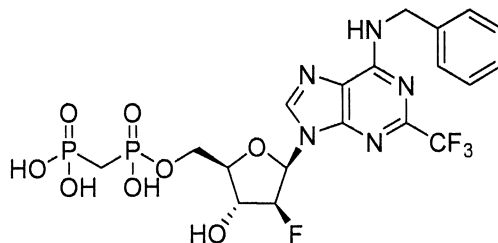
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(xyclopentylamino)-2-metyl-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng 6-clo-2-methylpurin thay cho 2,6-điclopurin và xyclopentylamin thay cho benzylamin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,45 (dd, $J = 14,4, 4,6$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,53 (dt, $J = 18,3, 4,5$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,82 – 1,46 (m, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 510,1, theo thử nghiệm 510,2

Ví dụ 54

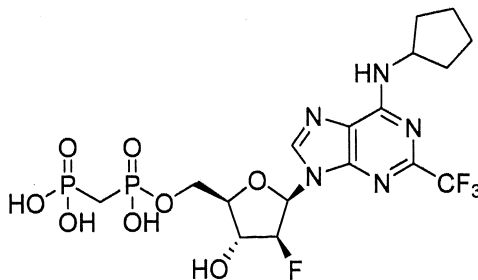
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-(triflometyl)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng 6-clo-2-triflometylpurin thay cho 2,6-điclo-2-triflometylpurin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,39 – 7,35 (m, 2 H), 7,34 – 7,27 (m, 2 H), 7,25 – 7,20 (m, 1 H), 6,48 (dd, $J = 14,0, 4,7$ Hz, 1 H), 5,30 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1 H), 5,20 (bs, 1 H), 4,70 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 4,56 (dt, $J = 18,6, 4,7$ Hz, 1 H), 4,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,06 (q, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2 H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 586,1, theo thử nghiệm 586,2.

Ví dụ 55

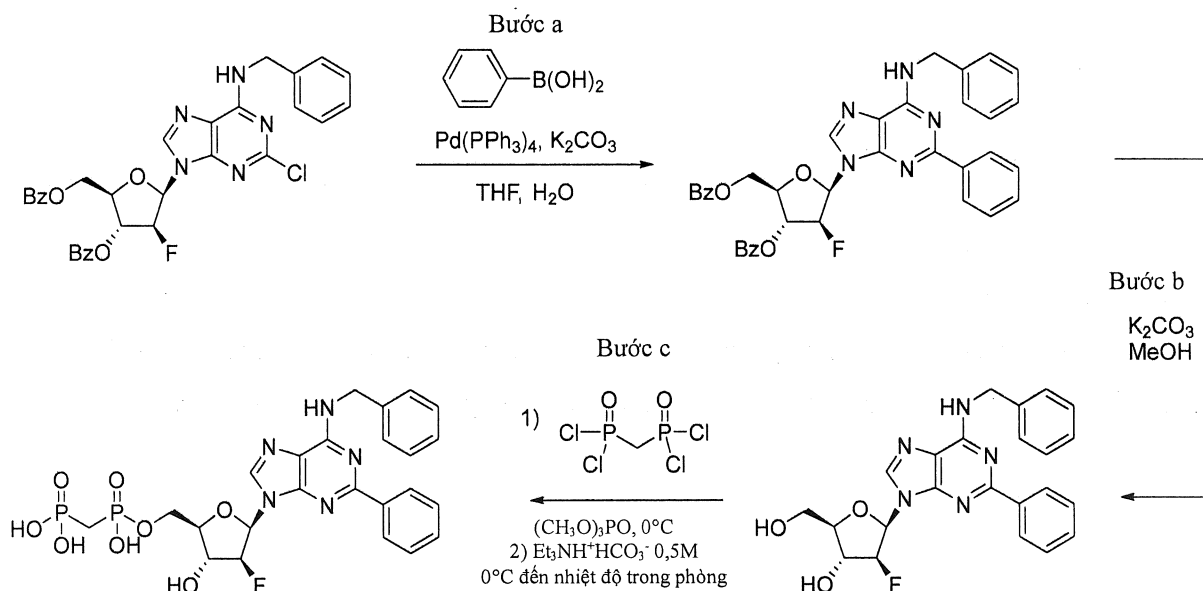
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(cyclopentylamino)-2-(triflometyl)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 bằng cách sử dụng 6-clo-2-triflometylpurin thay cho 2,6-điclo-2-triflometylpurin và cyclopentylamin thay cho benzylamin: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 – 8,40 (m, 2 H), 6,47 (dd, $J = 13,9, 4,7$ Hz, 1 H), 5,30 (dt, $J = 52,4, 4,3$ Hz, 1 H), 5,11 (bs, 1 H), 4,52 (dd, $J = 28,1, 14,1$ Hz, 2 H), 4,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 4,06 (q, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 2,26 (t, $J = 20,4$ Hz, 2 H), 2,08 – 1,90 (m, 2 H), 1,80 – 1,50 (m, 6 H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 564,2, theo thử nghiệm 564,1

Ví dụ 56

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-phenyl-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



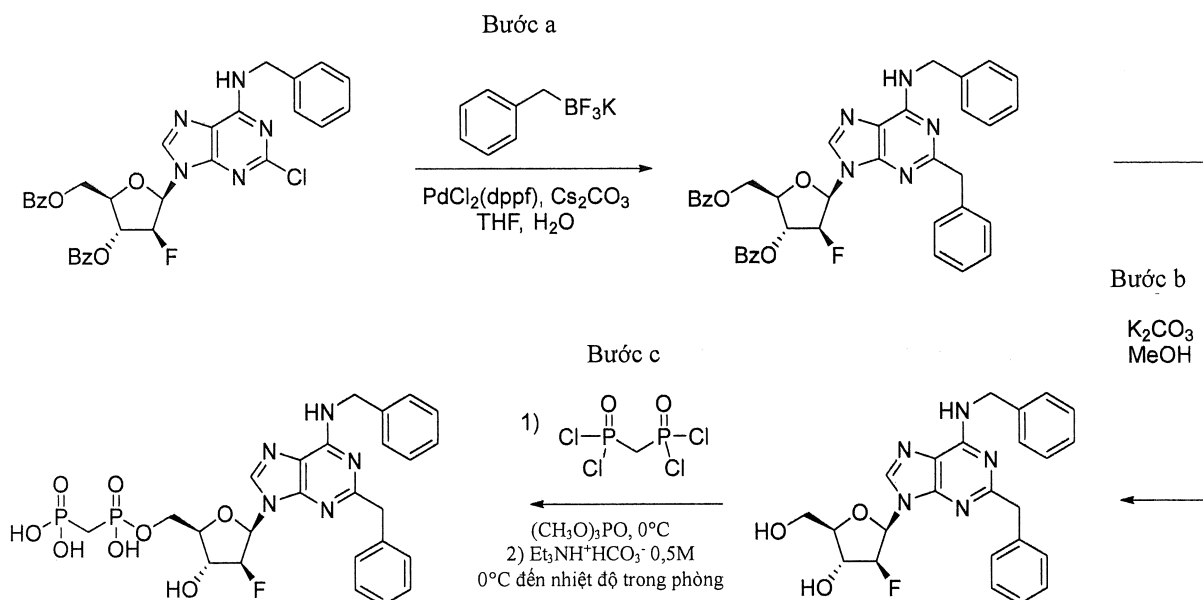
Bước a: Sản phẩm của bước b (1) từ Ví dụ 29 (750mg, 1,25mmol), axit phenylboic (229mg, 1,88mmol), và kali cacbonat (518mg, 3,75mmol) được tạo huyền phù trong THF:H₂O theo tỷ lệ 3:1 (10,3ml). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách dùng N₂ trong thời gian 10 phút. Sau đó, Pd(PPh₃)₄ (144mg, 0,13mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được loại khí trong thời gian 5 phút nữa rồi được đậy kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô chứa hỗn hợp bao gồm các sản phẩm đã được khử benzoyl một lần và hai lần mà được sử dụng trực tiếp ở bước b.

Bước b: Sản phẩm thu được từ bước a được hòa tan trong metanol (12,5ml) và kali cacbonat (518mg, 3,75mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng tiếp đó được phân chia giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khô (MgSO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO₂, gradien của MeOH và CH₂Cl₂ 0% đến 10%) ở dạng rắn màu trắng (41mg, 8% hai bước). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₂₃H₂₂FN₅O₃, theo tính toán 436,2, theo thử nghiệm 436,3.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,44 – 8,32 (m, 2H), 8,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,40 – 7,50 (m, 5H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 6,9$ Hz, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,59 (dd, $J = 15,4, 4,6$ Hz, 1H), 5,30 (dt, $J = 52,4, 4,1$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,69 – 4,48 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,08 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 592,1, theo thử nghiệm 592,2.

Ví dụ 57

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-benzyl-6-(benzylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



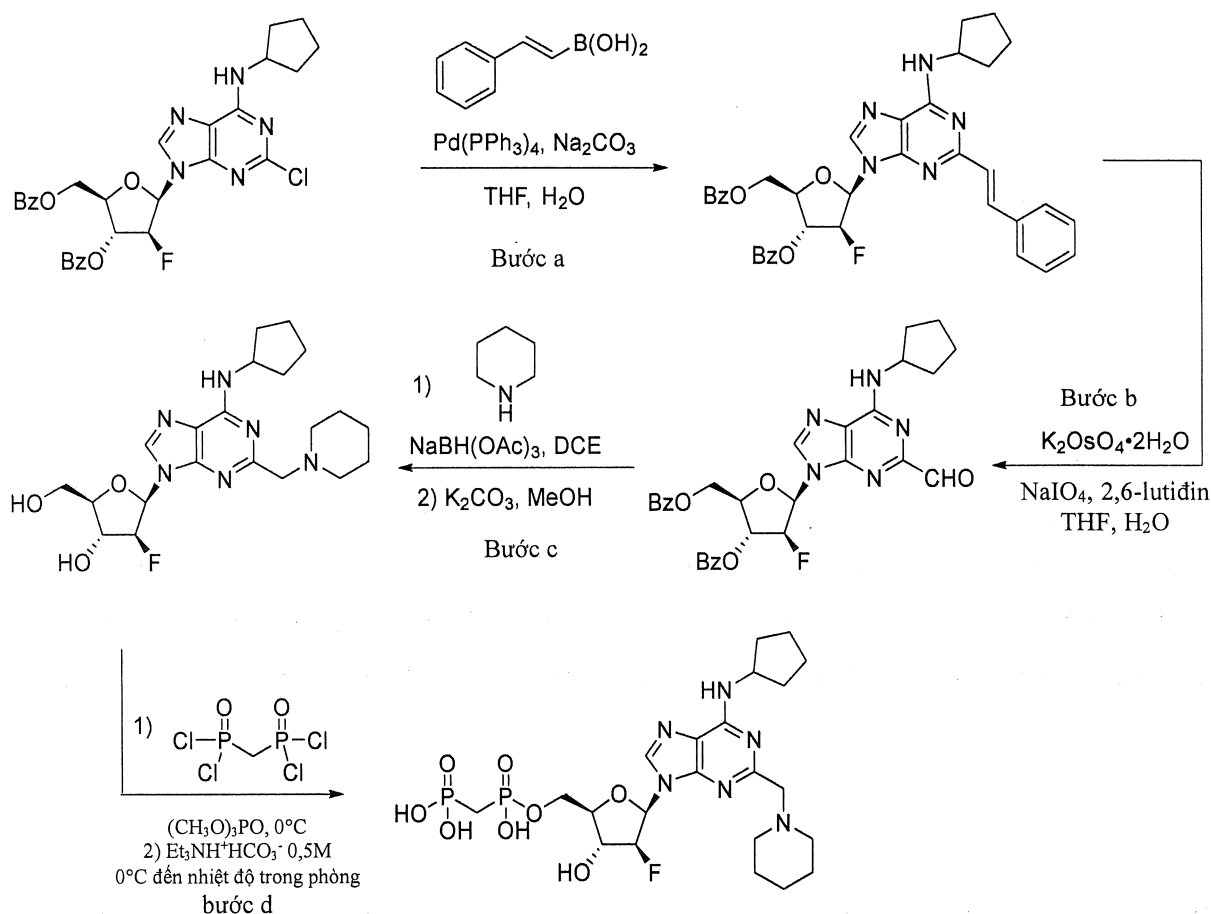
Bước a: Sản phẩm của bước b (1) từ Ví dụ 29 (391mg, 0,659mmol), kali benzyltrifloborat (391mg, 1,98mmol), và xerzi cacbonat (1,07g, 3,30mmol) được tạo huyền phù trong THF:H₂O theo tỷ lệ 20:1 (6,5ml). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách dùng N₂ trong thời gian 10 phút. Sau đó, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (96mg, 0,132mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được loại khí trong thời gian 5 phút nữa rồi được đậy kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 48 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO₂, EtOAc/Hexan) ở dạng rắn màu be (174mg, 40%).

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (174mg, 0,265mmol) được hòa tan trong metanol (2,65ml) và kali cacbonat (110mg, 3,75mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ tiếp đó được phân chia giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khô (MgSO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , gradien của MeOH và CH_2Cl_2 0% đến 10%) ở dạng rắn màu trắng (102mg, 86%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$, theo tính toán 450,2, theo thử nghiệm 450,3.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 – 6,94 (m, 10H), 6,44 (dd, $J = 15,1, 4,6$ Hz, 1H), 5,23 (dt, $J = 52,4, 4,1$ Hz, 1H), 4,82 – 4,40 (m, 3H), 4,18 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,03 (dd, $J = 10,9, 5,9$ Hz, 3H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 606,1, theo thử nghiệm 606,3.

Ví dụ 58

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(xyclopentylamino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Bước a: Sản phẩm của bước a từ Ví dụ 35 (10,0g, 17,24mmol), axit phenylvinylboic (3,83g, 25,86mmol), và natri cacbonat (5,44mg, 51,72mmol) được tạo huyền phù trong $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ theo tỷ lệ 3:1 (100ml). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách dùng N_2 trong thời gian 10 phút. Sau đó, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1,99g, 1,72mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được loại khí trong thời gian 5 phút nữa, tiếp theo được làm nóng để hồi lưu qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , EtOAc/Hexan 5% đến 50%) ở dạng chất rắn không màu (8,06g, 72%).

Bước b: Kali osmat đihydrat (100mg, 0,30mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa sản phẩm thu được theo bước a (8,06g, 12,04mmol), natri periodat (15,5g, 72,4mmol), và 2,6-lutidin (2,80ml, 24,1mmol) trong $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ theo tỷ lệ 2:1 (127,5ml). Huyền phù đặc tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được

rửa liên tục bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Các hợp chất nêu ở đề mục này thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , EtOAc/Hexan) ở dạng dầu màu trắng đục (6,74g, 97%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_6$, theo tính toán 574,2, theo thử nghiệm 574,4.

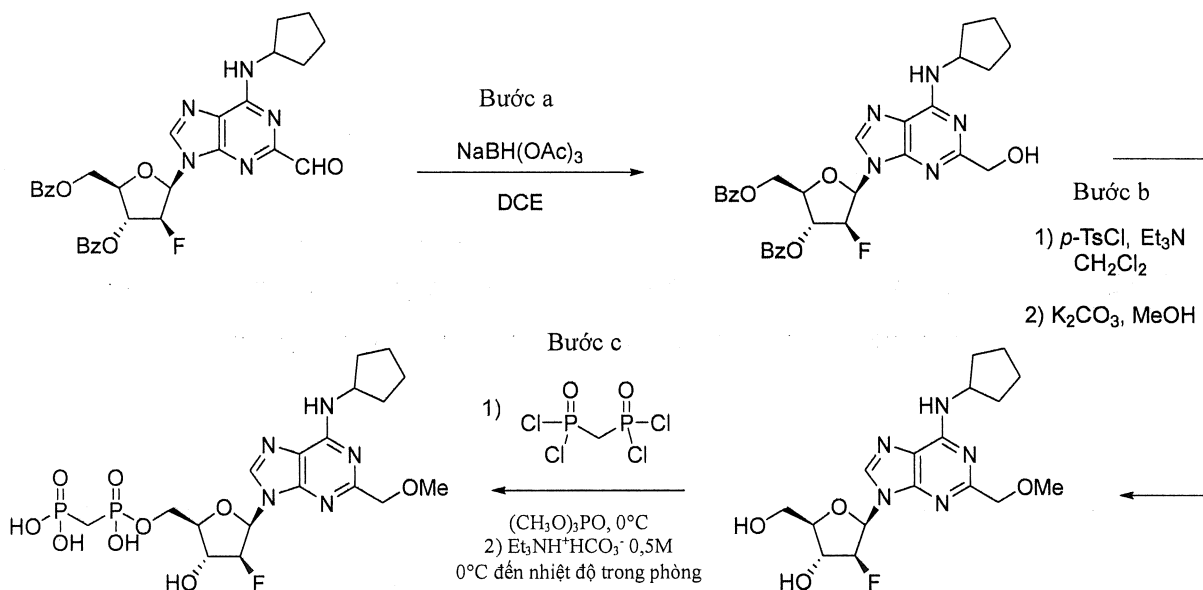
Bước c: 1) Piperidin (104ul, 1,05mmol), tiếp theo là natri triaxetoxymetaphosphat (223mg, 1,05mmol) được bổ sung thành một phần vào dung dịch chứa sản phẩm của bước b (500mg, 0,87mmol) trong dicloetan (4,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_5$, theo tính toán 643,3, theo thử nghiệm 643,3.

Bước c: 2) Sản phẩm thô nêu trên được hòa tan trong metanol (8,7ml) và kali cacbonat (362mg, 2,62mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khô (MgSO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , 0% đến 100% gradien của MeOH và CH_2Cl_2) ở dạng rắn màu trắng (151mg, 40% hai bước). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3$, theo tính toán 435,2, theo thử nghiệm 435,3.

Bước d: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (s, 1H), 8,58 – 8,03 (m, 2H), 6,45 (dd, $J = 14,1, 4,8$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 16,3$ Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,24 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 2,06 – 1,35 (m, 10H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 591,2, theo thử nghiệm 591,3.

Ví dụ 59

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(xyclopentylamino)-2-(metoxymetyl)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Bước a: Natri triaxetoxibohydrua (443mg, 2,09mmol) được bổ sung thành một phần vào dung dịch chứa sản phẩm của bước b theo Ví dụ 58 (1,0g, 1,74mmol) trong đicloetan (20ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_6$, theo tính toán 576,2, theo thử nghiệm 576,3.

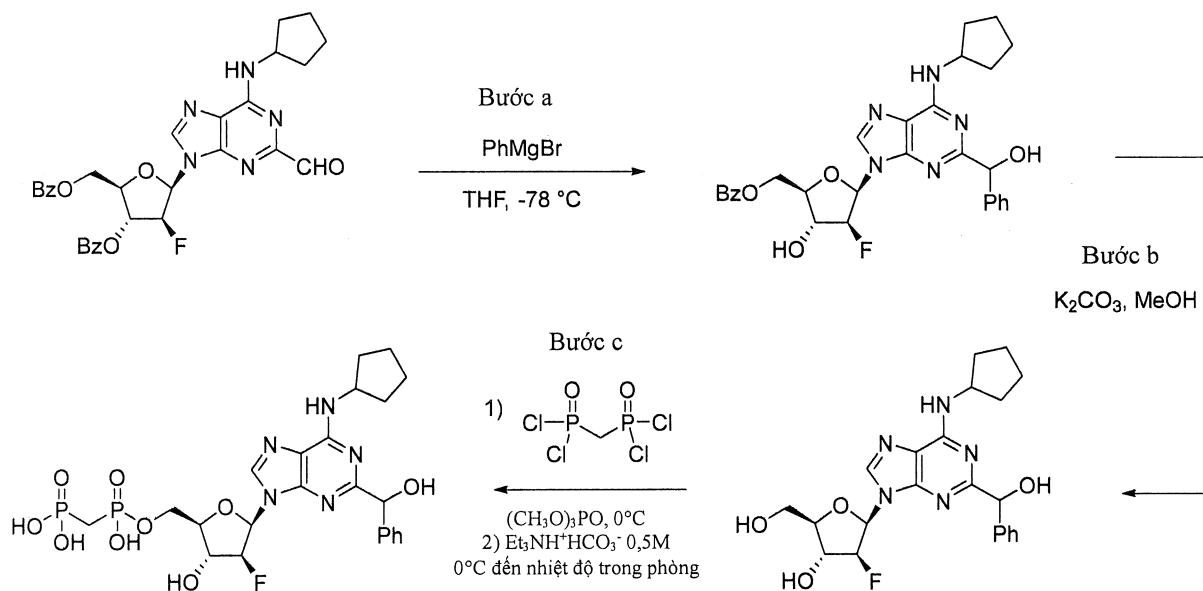
Bước b: 1) TsCl (436mg, 2,29mmol) và triethylamin (400ul, 2,87mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm của bước a trong đicloetan (10ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, axit xitric 10%, nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô (1,20g, 94% hai bước) mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước b: 2) Tosylat thô (700mg, 0,959mmol) và kali cacbonat (662mg, 4,8mmol) được nạp vào bình được bổ sung metanol (10ml). Huyền phù thu được khuấy qua đêm sau đó được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất nêu ở đề mục này (85mg, 23%) thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , gradien MeOH và CH_2Cl_2 0% đến 15%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$, theo tính toán 382,2, theo thử nghiệm 382,3.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 6,46 (dd, J = 14,9, 4,6 Hz, 2H), 5,24 (dt, J = 52,5, 4,2 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 18,3, 4,4 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 4,04 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 5H), 2,26 (t, J = 20,5 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,81 – 1,41 (m, 10H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 538,1, theo thử nghiệm 538,2.

Ví dụ 60

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(cyclopentylamino)-2-(hydroxy(phenyl)metyl)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



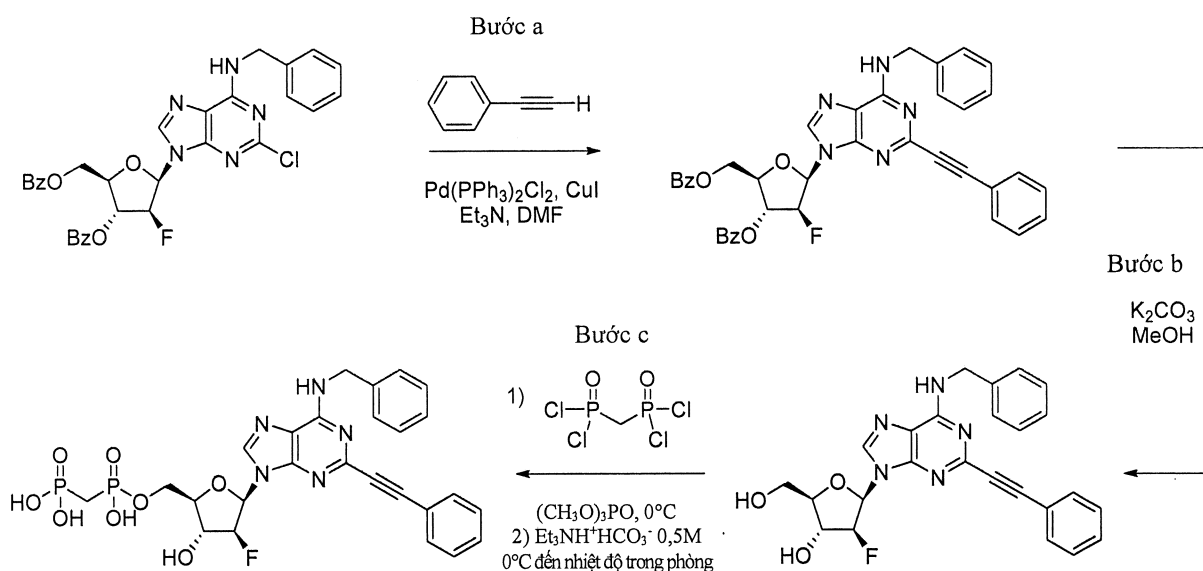
Bước a: Phenylmagie bromua (3,0M/ Et_2O , 0,86ml) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm của bước b theo Ví dụ 58 (330mg, 0,58mmol) trong THF (6ml) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ, tiếp đó được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp phản ứng thô được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô bao gồm các sản phẩm đồng phân đã được khử benzoyl một lần mà được sử dụng trực tiếp ở bước b. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_5$, theo tính toán 548,2, theo thử nghiệm 548,3.

Bước b: Sản phẩm thu được từ bước a được hòa tan trong metanol (5,8ml) và kali cacbonat (240mg, 1,74mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tiếp đó được phân chia giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khô (MgSO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , gradient của MeOH và CH_2Cl_2 0% đến 10%) ở dạng rắn màu trắng (118mg, 46% hai bước). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$, theo tính toán 444,2, theo thử nghiệm 444,3.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 – 7,85 (m, 4H), 7,49 (s, 4H), 7,41 – 7,08 (m, 8H), 6,47 (dd, $J = 14,8, 4,6$ Hz, 2H), 5,98 – 5,39 (m, 2H), 5,24 (dt, $J = 52,4, 4,2$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 14,1$ Hz, 0H), 4,39 – 3,86 (m, 6H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 3H), 1,99 (d, $J = 34,0$ Hz, 5H), 1,65 (d, $J = 52,4$ Hz, 13H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 600,2, theo thử nghiệm 600,3.

Ví dụ 61

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-(phenyletynyl)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



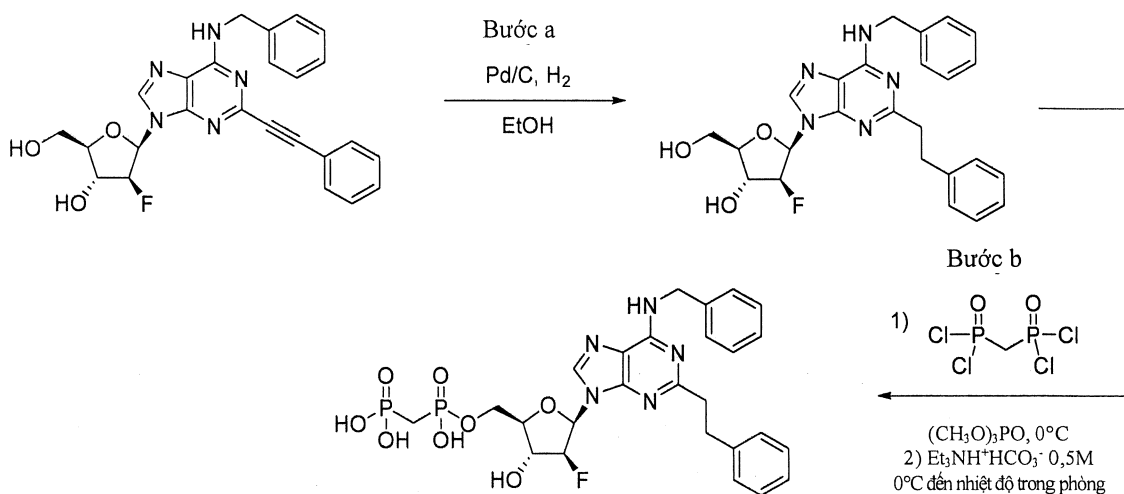
Bước a: Sản phẩm của bước b (1) từ Ví dụ 29 (750mg, 1,24mmol) được tạo huyền phù trong DMF (8,3ml) và Et₃N (260ul) được bổ sung vào, tiếp theo phenyl axetylen (205ul). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách dùng N₂ trong thời gian 10 phút. Sau đó, CuI (24mg) và Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44mg) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được làm nóng đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng axit xitric 10% (dung dịch nước), nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO₂, EtOAc/Hexan) ở dạng dầu màu nâu vàng nhạt (762mg, 92%).

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (762mg, 1,14mmol) được hòa tan trong metanol (11,4ml) và kali cacbonat (473mg, 3,42mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng tiếp đó được phân chia giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối nước muối sau đó được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO₂, gradien của MeOH và CH₂Cl₂ 0% đến 10%) ở dạng dầu không màu. ESI MS [M+H]⁺ đối với C₂₅H₂₂FN₅O₃, theo tính toán 460,2, theo thử nghiệm 460,2.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 1H), 7,47 (td, *J* = 5,2, 2,1 Hz, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,28 – 7,16 (m, 1H), 6,50 (dd, *J* = 15,2, 4,4 Hz, 1H), 5,28 (dt, *J* = 52,4, 4,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,06 (q, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,28 (t, *J* = 20,5 Hz, 2H). ESI MS [M-H]⁻ đối với C₂₆H₂₆FN₅O₈P₂, theo tính toán 616,1, theo thử nghiệm 616,3.

Ví dụ 62

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-phenetyl-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic

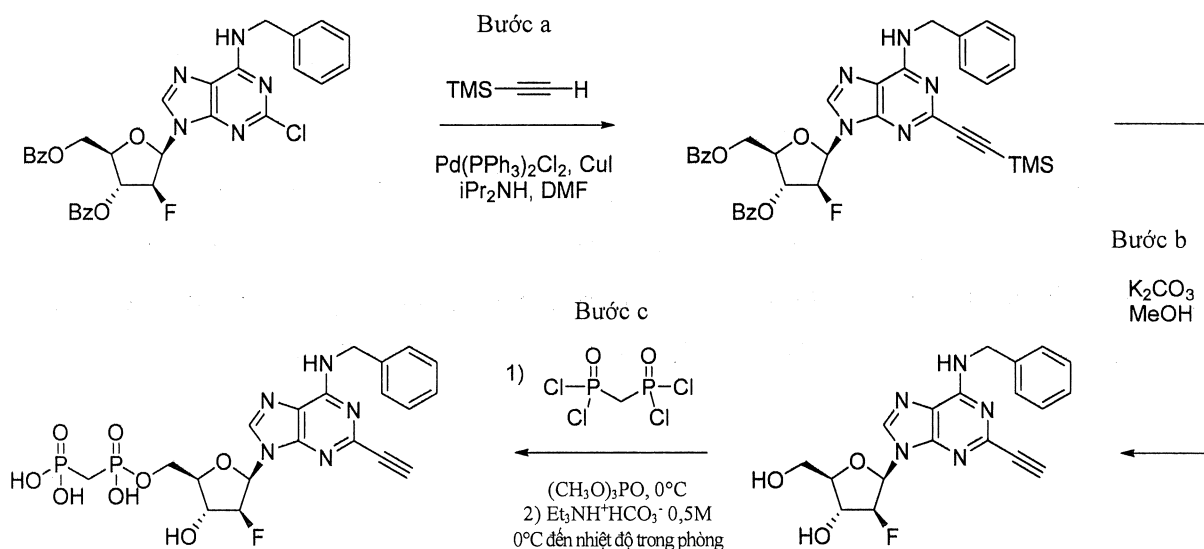


Bước a: Paladi trên cacbon (10% trọng lượng ướt, 20mg) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm của bước b theo Ví dụ 61 (203mg, 0,44mmol) trong etanol (4,4ml) trong khí quyển nitơ. Khí quyển nitơ được thay thế bằng hydro và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và lọc qua Celite. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (161mg, 79%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI MS $[M+H]^+$ đối với C₂₅H₂₆FN₅O₃, theo tính toán 464,2, theo thử nghiệm 464,4.

Bước b: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 – 8,14 (m, 2H), 7,58 – 6,91 (m, 11H), 6,44 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 52,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,54 (dt, *J* = 18,4, 4,4 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,11 – 3,96 (m, 1H), 3,23 – 2,83 (m, 5H), 2,26 (t, *J* = 20,5 Hz, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với C₂₆H₃₀FN₅O₈P₂, theo tính toán 620,2, theo thử nghiệm 620,2.

Ví dụ 63

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-etylnyl-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



Bước a: Sản phẩm của bước b (1) từ Ví dụ 29 (2,0g, 3,32mmol) được tạo huyền phù trong DMF (7,4ml) và diisopropylamin (2,3ml) được bổ sung vào, tiếp theo là trimethylsilyl-axetylen (703ul, 4,98). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách dùng N_2 trong thời gian 10 phút. Sau đó, CuI (125mg, 0,66mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (233mg, 0,033mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được loại khí trong thời gian 5 phút nữa rồi được đậy kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 36 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (trong nước), nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , 5% đến 70% EtOAc/Hexan) ở dạng rắn màu be (950mg, 43%).

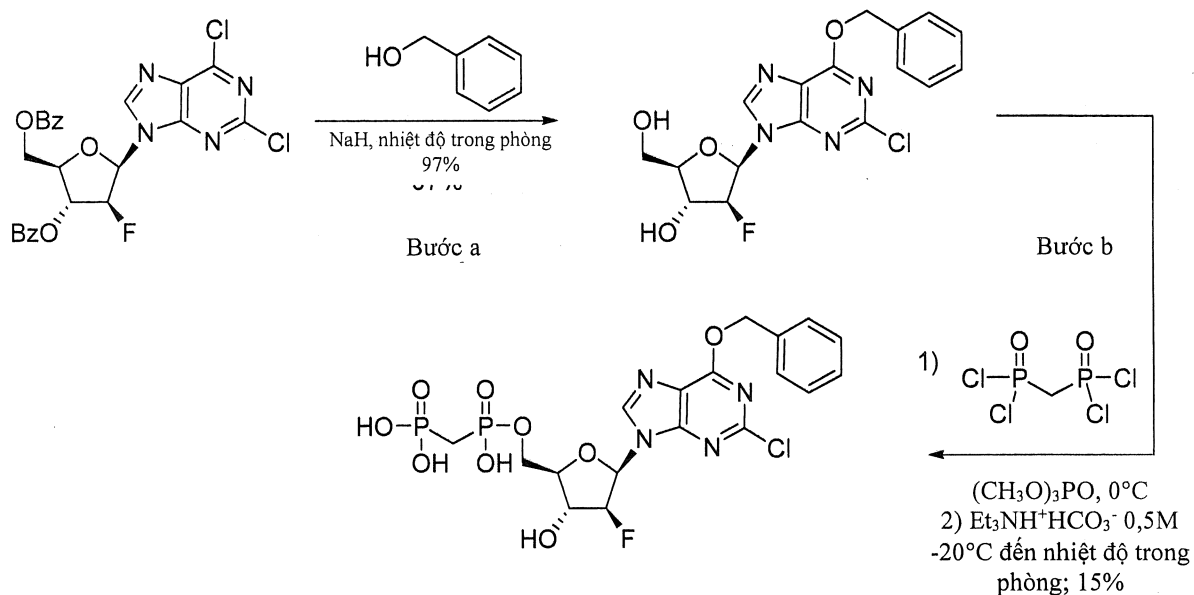
Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (950mg, 1,43mmol) được hòa tan trong metanol (14ml) và kali cacbonat (592mg, 4,29mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng tiếp đó được phân chia giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , gradien của MeOH và CH_2Cl_2 0% đến 10%) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (230mg, 42%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3$, theo tính toán 384,1, theo thử nghiệm 384,2.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách áp dụng quy trình giống hệt theo Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 5H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 6,44 (dd, $J = 14,8, 4,5$ Hz, 1H), 5,25 (dt, J

= 52,5, 4,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{20}H_{22}FN_5O_8P_2$, theo tính toán 540,1, theo thử nghiệm 540,2.

Ví dụ 64

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4S,5R)-5-[6-(benzyloxy)-2-\text{clo-}9H\text{-purin-}9\text{-yl}]-4\text{-flo-}3\text{-hydroxyoxolan-}2\text{-yl}\} \text{metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{phosphoryl}\} \text{metyl}\} \text{phosphonic}$



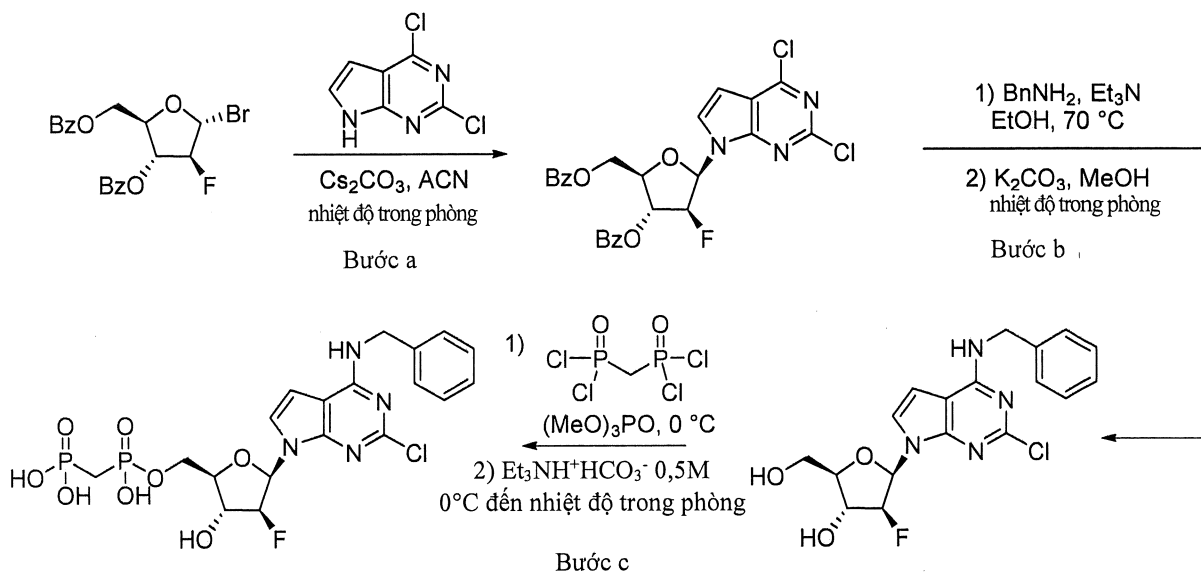
Bước a: trong khí quyển nitơ, natri hydrua (90mg, 2,26mmol, 1,2 đương lượng, 60% in oil) và rượu benzylic (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Sản phẩm của bước b (1) từ Ví dụ 29 (1,00g, 1,88mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế một cách trực tiếp theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 10% MeOH trong điclorometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng (721mg, 97%). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{17}H_{17}ClFN_4O_4$, theo tính toán 395,1, theo thử nghiệm 395,1.

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (197mg, 0,5mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (2,5ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Dung dịch chứa metylenbis(phosphonic diclorua) (624mg, 2,5mmol, 5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (1,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ và sau đó được tôi một cách cẩn thận ở nhiệt độ -20°C với dung dịch triethylamoni bicarbonat 0,5M (3,6ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 15 phút, tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời

gian 15 phút, tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được rửa bằng etyl axetat (10ml) ba lần. Lớp nước được tinh chế một cách trực tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 50% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng (40,2mg, 15%): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 3H), 6,49 (dd, $J = 13,6$, 4,7 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,30 (dt, $J = 52,4$, 4,4 Hz, 1H), 4,53 (dt, $J = 18,6$, 4,7 Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,06 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 20,6$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 551,0, theo thử nghiệm 551,2.

Ví dụ 65

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-2-clo-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic



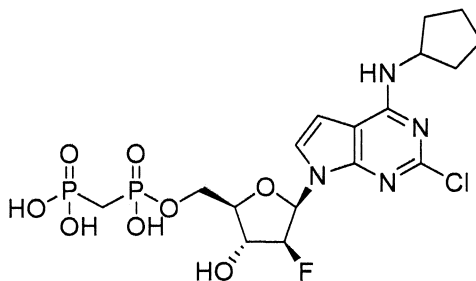
Bước a: 2,4-Điclo-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (350mg, 1,86mmol) được hòa tan trong 15ml axetonitril và xử lý bằng Cs_2CO_3 (788mg, 2,42mmol, 1,3 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút. 2-Đeoxy-2-flo- α -D-arabinofuranosyl bromua 3,5-đibenzoat (787mg, 1,86mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 10ml axetonitril và bổ sung vào hỗn hợp này nhỏ giọt qua phễu cấp liệu. Hỗn hợp này được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc trên đệm silicagel và cô. Cặn được hấp phụ vào silic đioxit, được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (hexan / etyl axetat) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 49% (480mg).

Bước b: Hỗn hợp gồm sản phẩm thu được theo bước a (480mg, 0,9mmol), benzyl amin (97mg, 0,9mmol), và Et₃N (91mg, 0,9mmol) trong EtOH khan (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 6 giờ. Lượng dung môi dư được loại bỏ trong chân không. Cặn được làm khô trong chân không cao trong thời gian 30 phút. Metanol (4ml) và K₂CO₃ (249mg, 1,8mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phân tích LCMS biểu thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cột cực nhanh để nhận được sản phẩm với hiệu suất định lượng

Bước c: Sản phẩm thu được theo bước b (360mg, 0,91mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (4ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic điclorua) (801g, 3,2mmol, 3,5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, và lúc đó được tôi một cách cẩn thận bằng dung dịch triethylamoni bicacbonat 0,5M (11ml) làm lạnh trên nước đá và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, và tiếp đó 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 40% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,13 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (dd, *J* = 15,7, 4,5 Hz, 1H), 5,45 – 5,04 (m, 1H), 4,80 – 4,57 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 18,6, 4,4 Hz, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,98 (q, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,26 (t, *J* = 20,5 Hz, 2H). ESI MS [M-H]⁻ đối với C₁₈H₂₂ClFN₄O₈P₂, theo tính toán 549,1, theo thử nghiệm 549,2

Ví dụ 66

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl)phosphonic

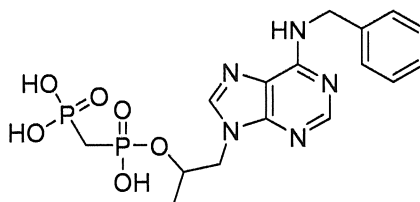


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65 bằng cách sử dụng xyclopentylamin thay cho benzylamin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, *J* = 7,2 Hz,

1H), 7,24 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 15,9, 4,4$ Hz, 1H), 5,15 (dt, $J = 52,6, 4,1$ Hz, 1H), 4,52 – 4,35 (m, 2H), 4,15 (q, $J = 6,3, 5,3$ Hz, 2H), 3,97 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,23 (d, $J = 20,5$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,67 – 1,45 (m, 5H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{17}H_{24}ClFN_4O_8P_2$, theo tính toán 527,1, theo thử nghiệm 527,2

Ví dụ 67

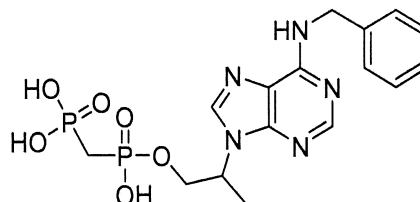
Tổng hợp axit (((1-(6-(benzylamino)-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)(hydroxy)phosphoryl)-methyl)phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như bước b của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng rượu tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 7,46 – 7,13 (m, 5H), 4,92 – 4,62 (m, 2H), 4,49 – 4,25 (m, 2H), 2,17 (td, $J = 20,4, 4,8$ Hz, 2H), 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{16}H_{22}N_5O_6P_2$, theo tính toán 442,1, theo thử nghiệm 442,1.

Ví dụ 68

Tổng hợp axit (((2-(6-(benzylamino)-9H-purin-9-yl)propoxy)(hydroxy)phosphoryl)-methyl) phosphonic

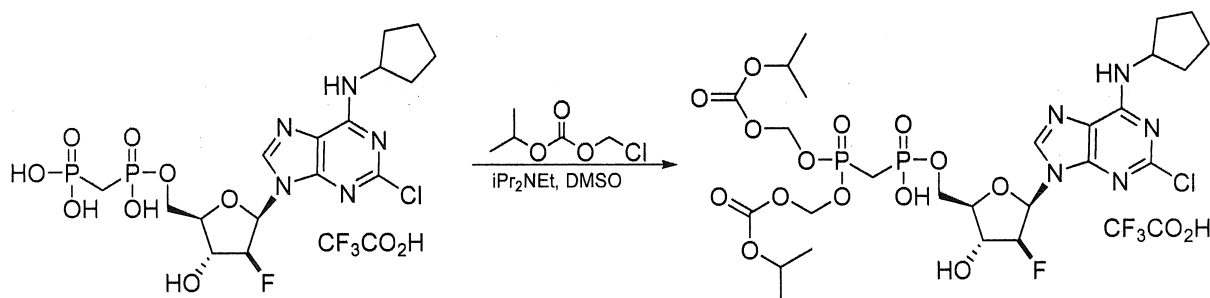


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như bước b của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng rượu tương ứng: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41 – 7,18 (m, 5H), 4,96 – 4,82 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,39 – 4,19 (m, 2H), 2,18 (t,

$J = 20,5, 1,6 \text{ Hz}$, 2H), 1,55 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{16}H_{22}N_5O_6P_2$, theo tính toán 442,0, theo thử nghiệm 442,1.

Ví dụ 69

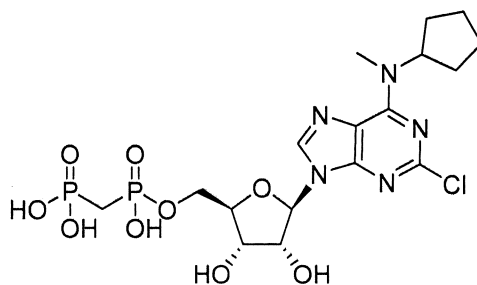
Tổng hợp (((((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flu-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)-phosphoryl)bis(oxy)) bis(metylen) diisopropyl bis(cacbonat)



Axit metylen bisphosphonic (20mg, 0,03mmol, muối trifloaxetat của hợp chất theo Ví dụ 66) được hòa tan trong 0,5ml DMSO. Bazơ Hunig (0,18ml, 1mmol, 30 đương lượng) được bổ sung vào, tiếp theo là clometyl isopropyl cacbonat (0,13ml, 1mmol, 30 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 40% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 14% (3,6mg). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,37 (dd, $J = 15,2, 4,4 \text{ Hz}$, 1H), 5,67 – 5,43 (m, 4H), 5,24 (ddt, $J = 52,1, 7,7, 4,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,79 (pd, $J = 6,2, 3,8 \text{ Hz}$, 2H), 4,57 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 2H), 4,06 (q, $J = 5,1 \text{ Hz}$, 1H), 2,68 (t, $J = 21,2 \text{ Hz}$, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,80 – 1,47 (m, 6H), 1,28 – 1,15 (m, 12H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{26}H_{39}ClFN_5O_{14}P_2$, theo tính toán 760,2, theo thử nghiệm 760,3

Ví dụ 70

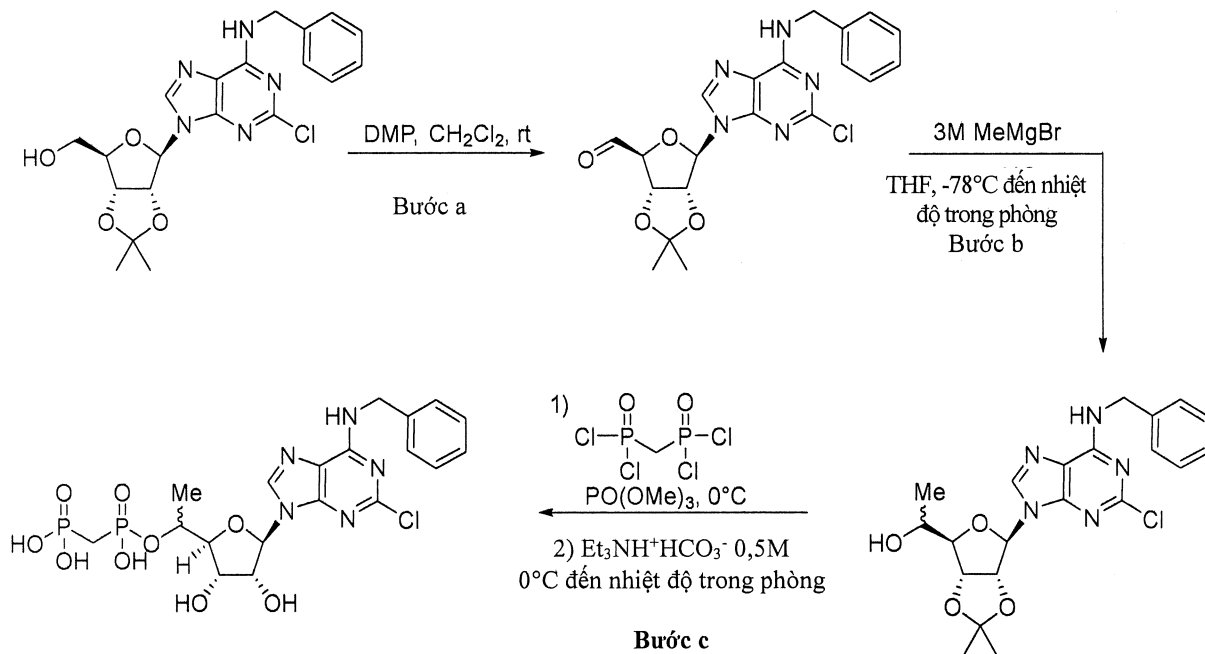
Tổng hợp axit [({[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-clo-6-[xyclopentyl(metyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-3,4-đi-hydroxyoxolan-2-yl]methoxy})(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,42 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 5,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 3H), 3,17 (brs, 3H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,94 – 1,53 (m, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 542,1, theo thử nghiệm 542,2.

Ví dụ 71

Tổng hợp axit [(1-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-(benzylamino)-2-clor-9H-purin-9-yl]-3,4-đihydroxy-oxolan-2-yl]etoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Bước a: Rượu (4,8g, 11,1mmol) được hòa tan trong khan CH_2Cl_2 (100ml) và periodinan Dess-Martin (5,6g, 13,3mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10%

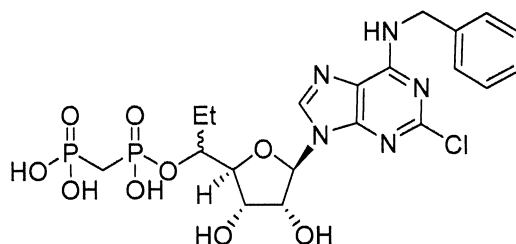
(20ml) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (50ml). Lốp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Aldehyt thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, theo tỷ lệ 9:1) để tạo ra chất rắn màu vàng (4,8g, định lượng). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_4$, theo tính toán 430,1, theo thử nghiệm 430,2

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (860mg, 2,0mmol) được hòa tan trong THF khan (20ml) và làm lạnh đến -78°C . Dung dịch MeMgBr 3M trong Et_2O (2ml, 6mmol, 3 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút, tiếp đó được nâng nhiệt độ từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (10ml), lốp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4$, theo tính toán 446,2, theo thử nghiệm 446,3

Bước c: Bước phosphoryl hóa được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 – 8,88 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 5H), 5,81 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,70 – 4,51 (m, 4H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 3,83 (dd, $J = 5,3, 2,6$ Hz, 1H), 2,22 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 564,1, theo thử nghiệm 564,1.

Ví dụ 72

Tổng hợp axit [(1-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-(benzylamino)-2-clo-9H-purin-9-yl]-3,4-đihydroxy-oxolan-2-yl]propoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic

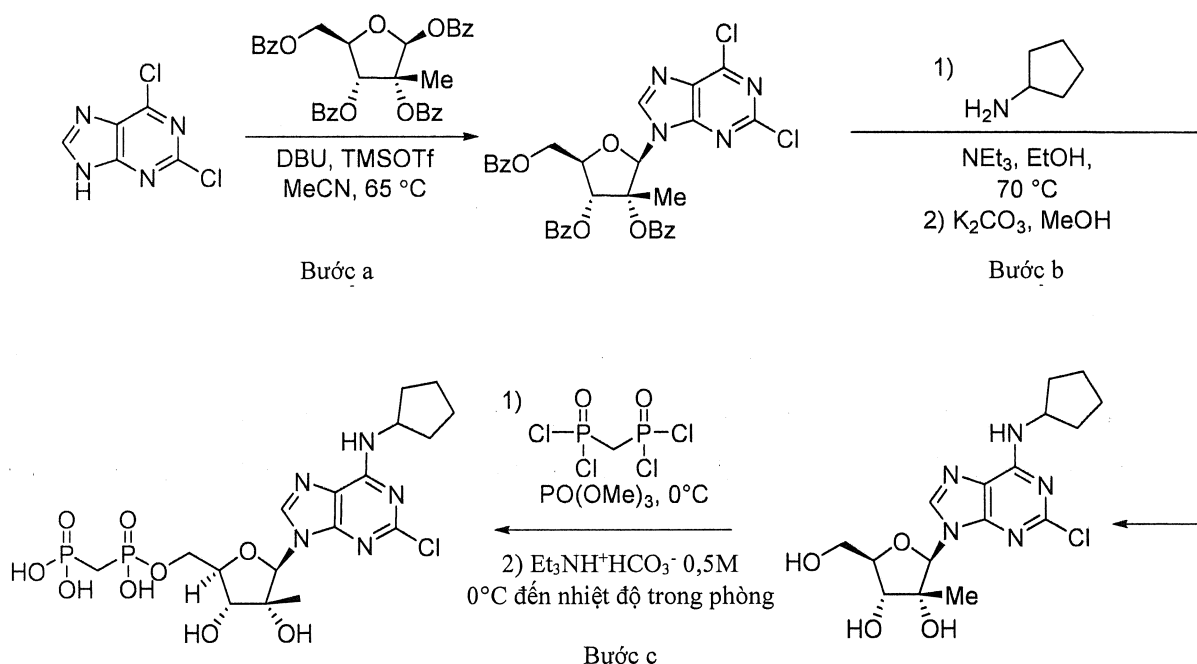


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 71. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97 – 8,91 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 5H), 5,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 1H), 4,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 6,1, 2,2$ Hz, 1H), 2,22 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,58 (q, $J = 7,1$ Hz,

1H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{20}H_{27}ClN_5O_9P_2$, theo tính toán 578,1, theo thử nghiệm 578,2.

Ví dụ 73

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4R,5R)$ -5-[2-clo-6-(xyclopentylamino)-9H-purin-9-yl]-3,4-đihydroxy-4-metyloxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Bước a: 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (2,58ml, 17,23mmol, 2,5 đương lượng), tiếp theo là trimetylsilyl triflometansulfonat (5,11ml, 28,25mmol, 4,1 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 5 phút vào β -D-ribofuranosa, 2-C-metyl-, 1,2,3,5-tetrabenzoat (4,0g, 6,89mmol, 1 đương lượng) và 2,6-điclopurin (1,43g, 7,58mmol, 1,1 đương lượng) trong axetonitril (23ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút và đun nóng ở 65°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (x2), và nước muối (x1). Các chất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được sau khi sắc ký trên cột (SiO_2 , 25% đến 66% EtOAc/hexan) ở dạng rắn màu trắng (1,30g, 97%).

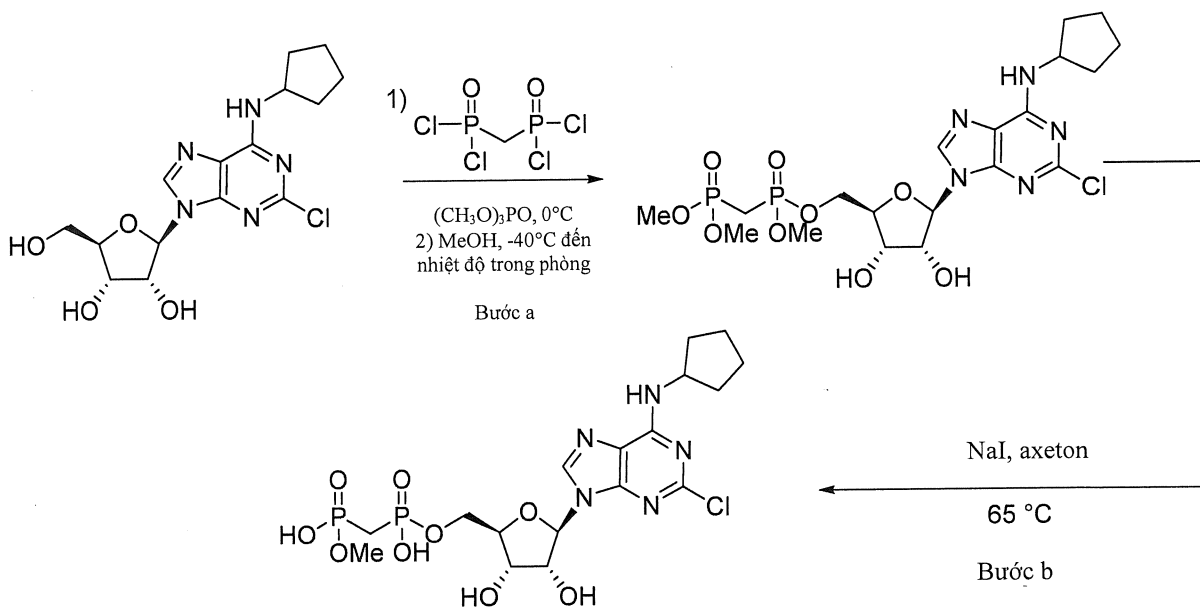
Bước b: 1) Sản phẩm thu được theo bước a (1,3g, 2,01mmol), xyclopentylamin (297 μ l, 3,01mmol, 1,5 đương lượng), và triethylamin (560 μ l, 4,02mmol, 2,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong khan EtOH (6,7ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thu được sử dụng không cần tinh chế thêm.

2) Sản phẩm nêu trên được hòa tan metanol (20ml) và kali cacbonat (1,06g, 7,63mmol, 3,8 đương lượng) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ, cặn được hấp phụ vào Celite và tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (SiO₂, DCM/MeOH 0% đến 10%) ở dạng dầu không màu (612mg, 79%, hai bước).

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (dd, *J* = 18,2, 8,1 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,27 (h, *J* = 10,6, 10,0 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 2,28 (t, *J* = 20,4 Hz, 2 H), 1,93 (d, *J* = 16,3 Hz, 2 H), 1,78 – 1,43 (m, 6 H). ESI MS [M-H]⁻ đối với C₁₇H₂₅ClN₅O₉P₂, theo tính toán 540,1, theo thử nghiệm 540,2.

Ví dụ 74

Tổng hợp ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentylamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metyl hydro ((hydroxy(metoxyl)phosphoryl)metyl)phosphonat



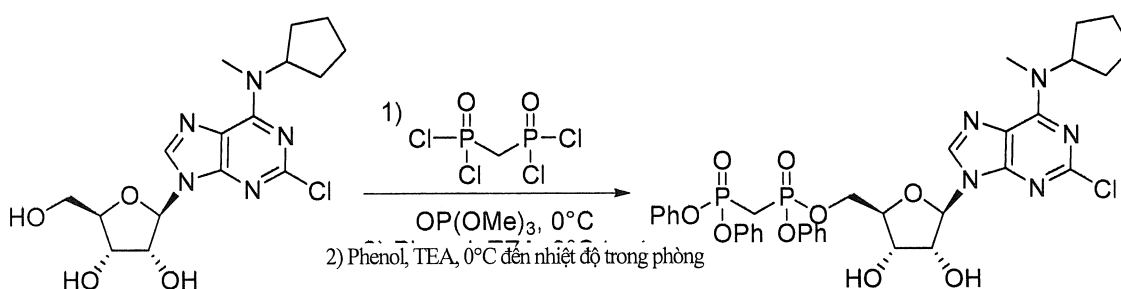
Bước a: Nucleosit (2,0g, 5,4mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (30ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic diclorua) (4,0g, 16,2mmol, 3 đương lượng) trong trimetyl phosphat (15ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến khoảng -40°C và MeOH khan (30ml) được bổ sung vào và được nâng nhiệt độ từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (80ml) và pha loãng bằng nước (150ml) và EtOAc (150ml). Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế trước hết theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc $\rightarrow$ EtOAc:MeOH, theo tỷ lệ 8:2) và sau đó theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp RP18 ($\text{H}_2\text{O} + 0,1\% \text{TFA}/\text{axetonitril} + 0,1\% \text{TFA}$) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 11% (405mg). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 570,1, theo thử nghiệm 570,2.

Bước b: Bổ sung natri iôđua (50mg, 0,33mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thu được theo bước a (75mg, 0,13mmol) trong axeton (1ml). Dung dịch này được nâng nhiệt độ lên đến 65°C trong thời gian 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi; cặn được hòa tan trong nước và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 40% với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 62% (51mg). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,04 (brs, 1H), 4,53 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 1H), 4,24 – 3,95 (m, 4H), 3,58 (d, $J = 11,3$

Hz, 2H), 2,37 (dd, $J = 20,5, 20,5$ Hz, 2H), 2,07 – 1,36 (m, 8H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{17}H_{26}ClN_5O_9P_2$, theo tính toán 542,8, theo thử nghiệm 542,2.

Ví dụ 75

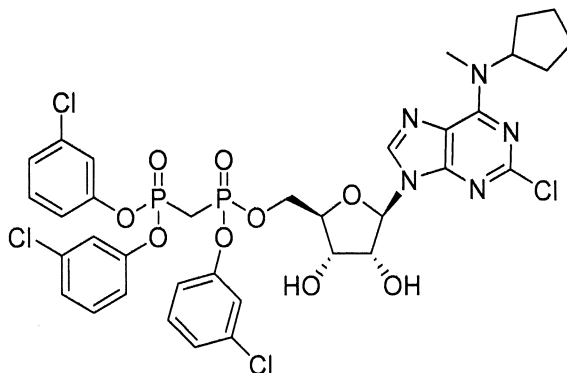
Tổng hợp [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-clo-6-[xyclopentyl(metyl)amino]-9H-purin-9-yl}-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metyl phenyl [(diphenoxyphosphoryl)metyl]phosphonat



Rượu (380mg, 1mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (5ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic điclorua) (375mg, 1,5mmol, 1,5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (3ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ. phenol rắn (470mg, 5mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào và sau khi được hòa tan thì TEA (835 μl , 6mmol, 6 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Được pha loãng bằng H_2O (15ml) và sản phẩm được chiết bằng MTBE ($2 \times 10\text{ml}$). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ 100% EtOAc) để tạo ra chất rắn màu trắng (80mg, 10%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,11 (m, 9H), 5,89 (dd, $J = 5,3, 3,2$ Hz, 1H), 5,63 (dd, $J = 6,0, 4,4$ Hz, 1H), 5,47 – 5,41 (m, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,49 – 4,32 (m, 2H), 4,28 – 4,08 (m, 1H), 3,67 – 3,47 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,90 – 1,52 (m, 8H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{35}H_{39}ClN_5O_9P_2$, theo tính toán 770,2, theo thử nghiệm 770,3

Ví dụ 76

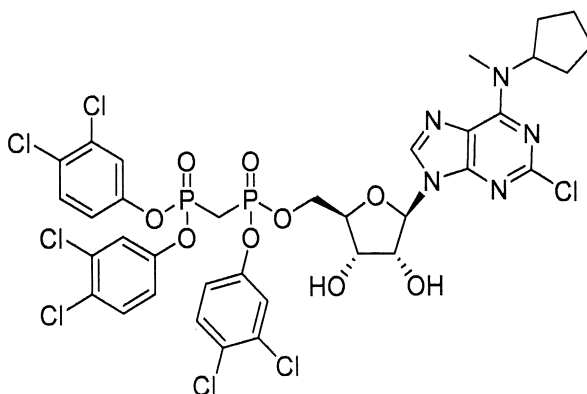
Tổng hợp *bis* (3-clophenyl) [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-clo-6-[xyclopentyl(metyl)-amino]-9H-purin-9-yl}-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(3-clophenoxy)phosphoryl)-metyl]phosphonat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 75. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,32 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,05 (m, 10H), 5,88 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,59 – 4,36 (m, 3H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,86 – 3,70 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,90 – 1,46 (m, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 872,1, theo thử nghiệm 872,2.

Ví dụ 77

Tổng hợp *bis* (3,4-điclophenyl) [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-clo-6-[xyclopentyl(metyl)amino]-9H-purin-9-yl}-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(3,4-điclophenoxy)phosphoryl)metyl]phosphonat

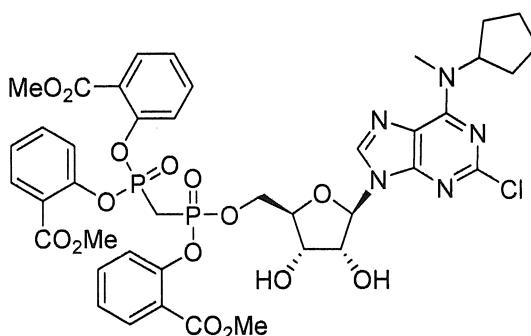


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 75. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,27 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,52 – 7,40 (m, 3H), 7,32 – 7,04 (m, 4H), 5,87 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,63 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 5,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,59 – 4,35

(m, 3H), 4,30 – 4,08 (m, 2H), 3,85 (t, $J = 22,0$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,89 – 1,45 (m, 8H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{35}H_{33}Cl_7N_5O_9P_2$, theo tính toán 974,0, theo thử nghiệm 974,2.

Ví dụ 78

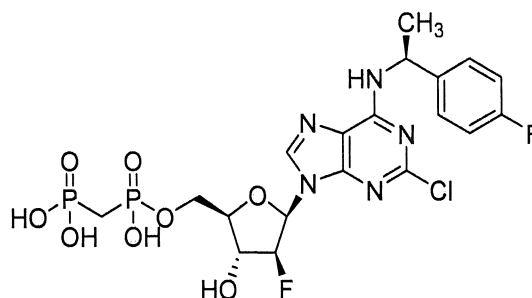
Tổng hợp methyl 2-(((2-((2-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-clo-6-[xyclopentyl(metyl)amino]-9H-purin-9-yl}-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}[2-(metoxycarbonyl)phenoxy]phosphoryl)-metyl][2-(metoxycarbonyl)phenoxy]phosphoryl}oxy)benzoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 75. H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 – 8,27 (m, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 3H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 6H), 5,83 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,60 – 5,52 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,55 – 4,29 (m, 3H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 3,72 – 3,65 (m, 3H), 3,32 (s, 9H), 1,88 – 1,47 (m, 8H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{41}H_{45}ClN_5O_{15}P_2$, theo tính toán 944,2, theo thử nghiệm 944,3.

Ví dụ 79

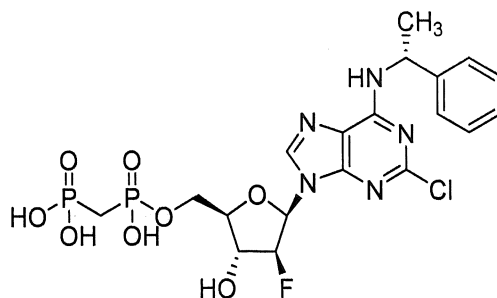
Tổng hợp axit [((2-((2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-{[(1*S*)-1-(4-florophenyl)etyl]amino}-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,45 (bs, 2H), 7,11 (td, $J = 9,1, 1,4$ Hz, 2H), 6,34 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,39 (bs, 1H), 5,31 – 5,12 (m, 1H), 5,14 (bs, 1H), 4,48 (dt, $J = 18,5, 4,5$ Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,01 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J = 20,4$ Hz, 3H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 584,1, theo thử nghiệm 584,2

Ví dụ 80

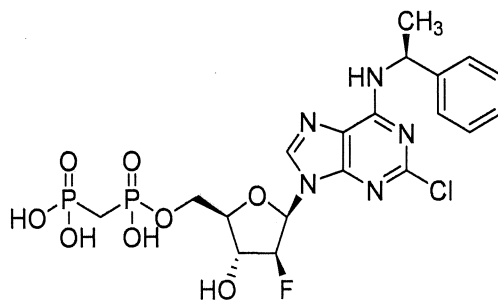
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(2-clo-6- $\{[(1R)$ -1-phenyletyl]amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,19 (bs, 1H), 6,34 (dd, $J = 14,8, 4,4$ Hz, 1H), 5,39 (bs, 1H), 5,23 (d, $J = 52,6$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 4,17 (bs, 2H), 4,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,24 (t, $J = 20,6$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 566,1, theo thử nghiệm 566,1

Ví dụ 81

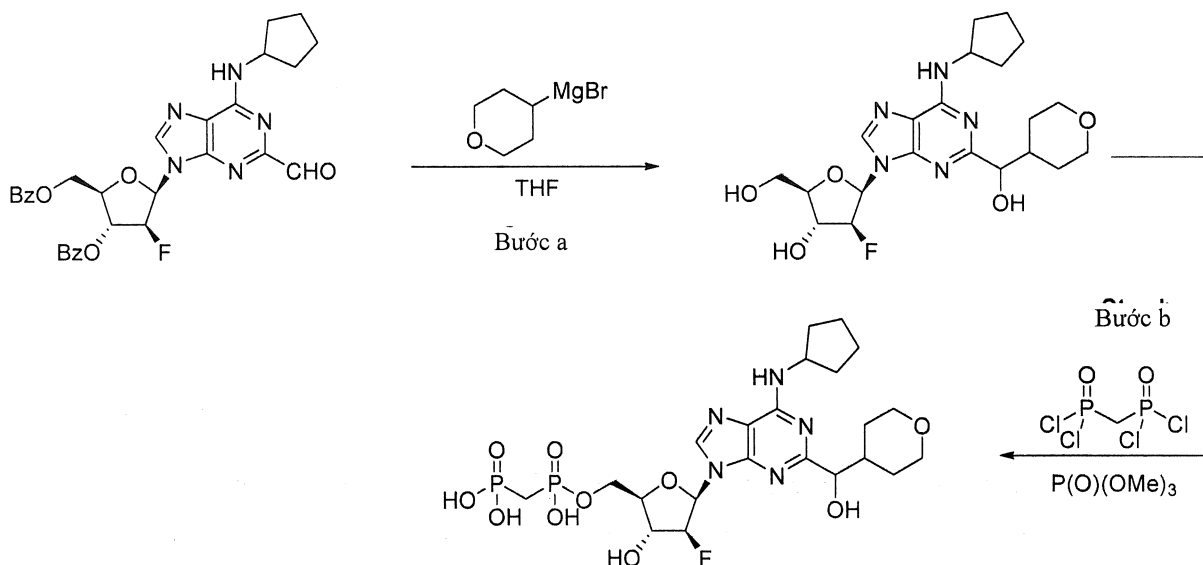
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(2-clo-6- $\{[(1S)$ -1-phenyletyl]amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 5,39 (bs, 1H), 5,21 (d, $J = 52,5$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 2,24 (t, $J = 20,6$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 566,1, theo thử nghiệm 566,1

Ví dụ 82

Tổng hợp axit [($\{[(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\text{-}5\text{-}[6\text{-}(\text{xyclopentylamino})\text{-}2\text{-}[\text{hydroxy}(\text{oxan-}4\text{-yl})\text{metyl}]\text{-}9\text{H-purin-}9\text{-yl}]\text{-}4\text{-flo-}3\text{-hydroxyoxolan-}2\text{-yl}]\text{metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{phosphoryl}\text{metyl}\}\text{-phosphonic}$



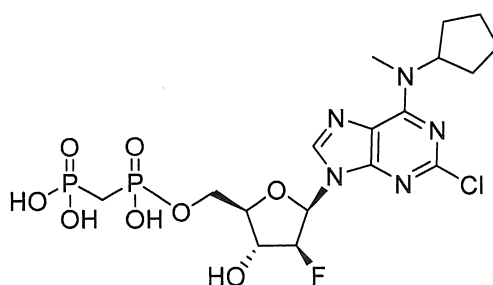
Bước a: Sản phẩm của bước b theo Ví dụ 58 (1,00g, 1,75mmol) được hòa tan trong THF (9ml) và làm lạnh đến -78°C . 4-tetrahydropyranylmagnie bromua (9ml, 8,75mmol, 0,2M trong THF) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C , metanol (50ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được nạp khô vào silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng (273mg, 35%).

Bước b: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp ở dạng rắn màu trắng (44mg; 29%) theo cách tương tự như Ví dụ 29, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,60 – 6,40 (m, 1H), 5,26 (d,

$J = 53,3$ Hz, 1H), 4,63 – 4,39 (m, 2H), 4,30 – 4,13 (m, 2H), 4,13 – 3,97 (m, 1H), 3,94 – 3,75 (m, 2H), 3,38 – 3,13 (m, 2H), 2,26 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 2,17 – 1,85 (m, 3H), 1,85 – 1,22 (m, 12H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{23}H_{35}FN_5O_9P_2$, theo tính toán 606,2, theo thử nghiệm 606,3.

Ví dụ 83

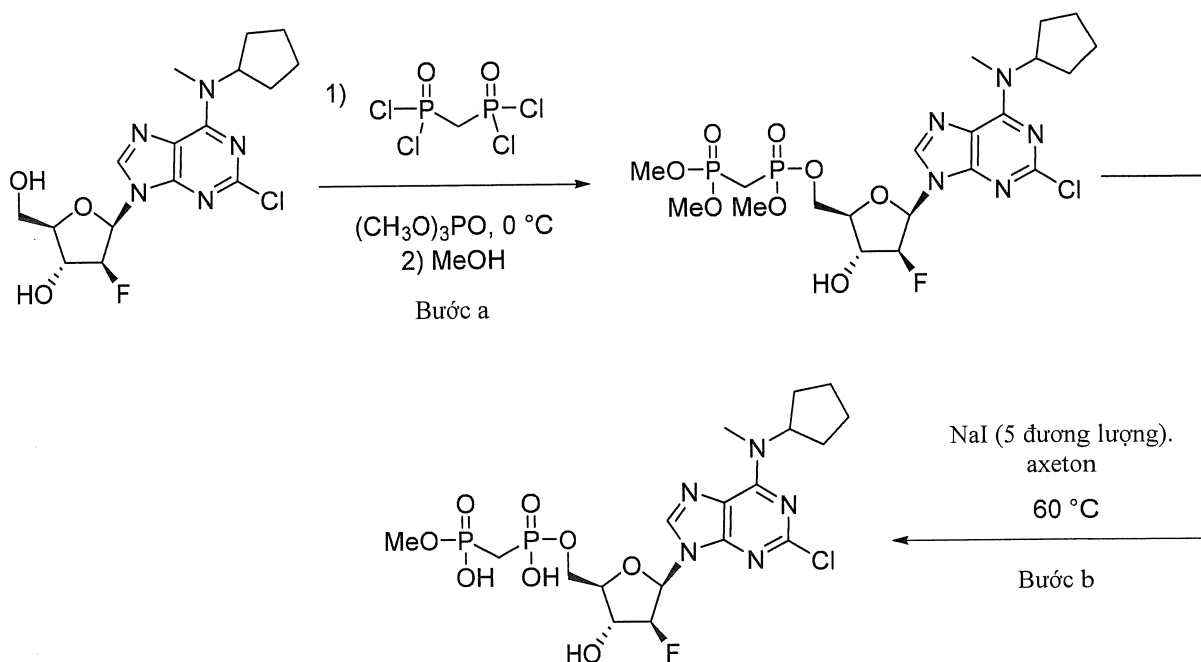
Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(hydroxy)phosphoryl)metyl)phosphonic



Hợp chất này thu được theo cách tương tự như Ví dụ 29. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,7 (brs, 2H), 8,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 6,09 (brs, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 2,28 (dd, $J = 20,5$ Hz, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,96 – 1,44 (m, 9H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{17}H_{25}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 544,8, theo thử nghiệm: 544,2

Ví dụ 84

Tổng hợp ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metyl hydrogen((hydroxy(methoxy)phosphoryl)metyl)phosphonat



Bước a: 2-clopurin floribosit (579mg, 1,5mmol) được hòa tan trong trimetyl phosphat (7,5ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá), sau đó dung dịch lạnh chứa metylenbis(phosphonic điclơua) (1,87g, 7,5mmol, 5 đương lượng) trong trimetyl phosphat (4,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, và lúc đó được tôi một cách cẩn thận bằng metanol (7ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó 3 giờ ở nhiệt độ 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và hòa tan trong etyl axetat (20ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (gradient của metanol trong điclorometan 0% đến 10%) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng nhạt (701mg, 80%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (dd, $J = 12,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 15,5, 4,4$ Hz, 1H), 6,15 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,43 – 5,07 (m, 1H), 4,60 – 4,39 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,3, 5,7$ Hz, 2H), 4,12 – 4,03 (dq, $J = 9,6, 5,3$ Hz, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 9H), 2,96 – 2,74 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,04 – 1,42 (m, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 586,9, theo thử nghiệm 586,2.

Bước b: Bổ sung natri iodua (75mg, 0,5mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thu được theo bước a (58mg, 0,1mmol) trong axeton (1ml). Dung dịch này được nâng nhiệt độ lên đến 60°C trong thời gian 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi, cặn được hòa tan trong nước và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradient của axetonitril và nước 0% đến 30%

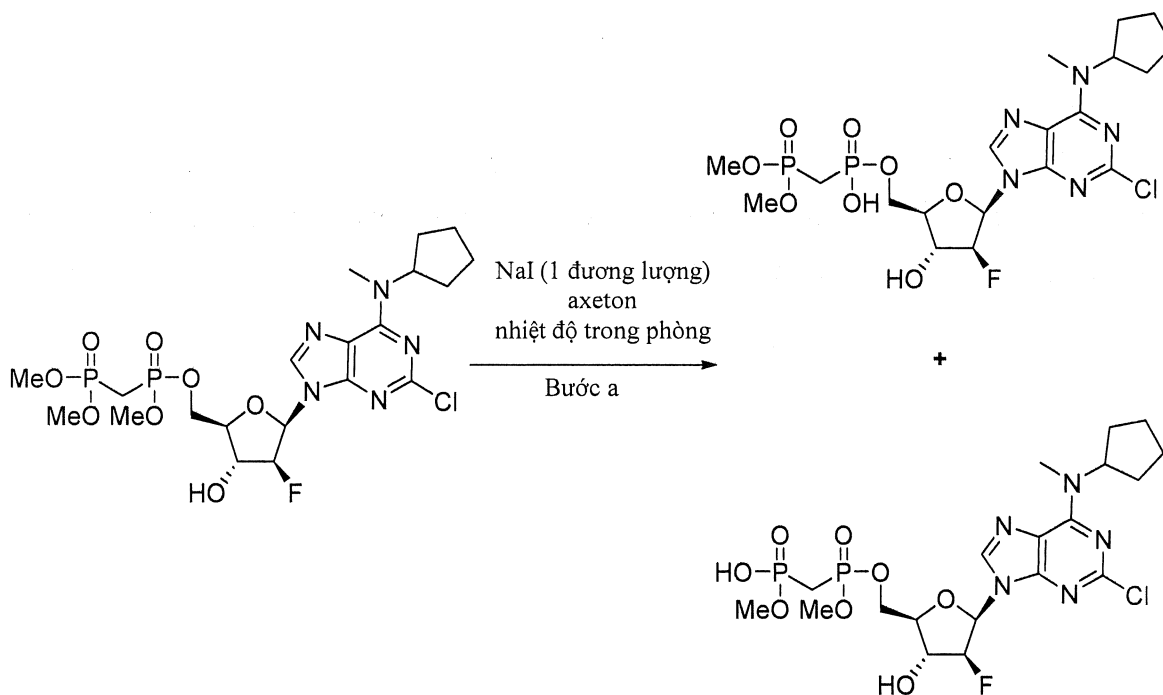
với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 65% (42mg). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 14,6, 4,6$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,4, 4,2$ Hz, 1H), 4,48 (dt, $J = 18,3, 4,4$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,58 (d, $J = 11,2$ Hz, 3H), 2,5 (s, 3H). 2,39 (dd, $J = 20,4$ Hz, $J = 20,4$ Hz, 2H), 2,00 – 1,42 (m, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 558,8, theo thử nghiệm 558,2.

Ví dụ 85

Tổng hợp ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metyl hydro ((dimetoxyposphoryl)metyl) phosphonat

và

Tổng hợp metyl hydro (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(metoxy)phosphoryl)metyl)phosphonat



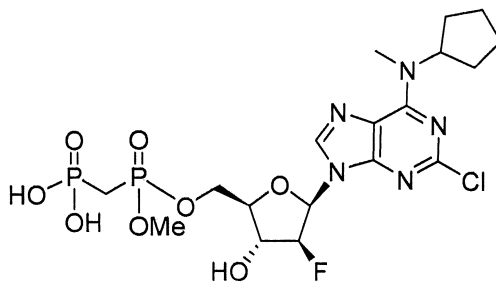
Bước a: Bổ sung natri iotua (40mg, 0,26mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 83, bước a (150mg, 0,26mmol) trong axeton (3ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi, cặn được hòa tan trong nước và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C18, gradien của axetonitril và nước 0% đến 30%

với 0,1% TFA) để tạo ra ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metyl hydro ((dimetoxyposphoryl)metyl)-phosphonat ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 20% (35mg). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 14,9, 4,5 Hz, 1H), 5,25 (dt, *J* = 52,3, 4,1 Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,60 (dd, *J* = 20,8 Hz, *J* = 20,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,01 – 1,55 (m, 9H). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₉H₂₉ClFN₅O₈P₂, theo tính toán 572,9, theo thử nghiệm 572,3.

Metyl hydro (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(metoxy)phosphoryl)metyl)-phosphonat ở dạng rắn màu trắng ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1 với hiệu suất 30% (52mg). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 1), 8,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 2), 6,54 – 6,32 (m, 1H), 5,38 – 5,11 (m, 1H), 4,59 – 4,39 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,3 Hz, 3H), 3,59 (d, *J* = 11,2, 1,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 1), 3,59 (d, *J* = 11,2, 1,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 2), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,97 – 1,52 (m, 9H). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₉H₂₉ClFN₅O₈P₂, theo tính toán 572,9, theo thử nghiệm 572,2.

Ví dụ 86

Tổng hợp axit (((((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-6-(xyclopentyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(metoxy)phosphoryl)metyl)phosphonic

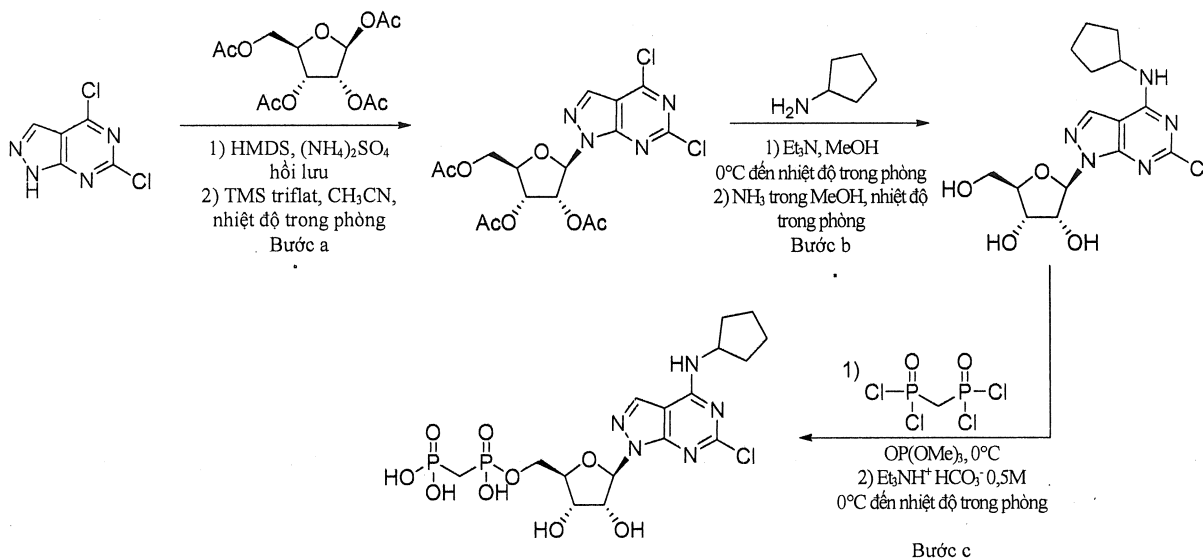


Hợp chất này thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1 theo cách tương tự Ví dụ 84. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 1), 8,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 2), 6,52 – 6,32 (m, 1H), 6,07 (brs, 1H), 5,34 – 5,14 (m, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 1H), 4,30 – 4,21

(m, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,63 (d, $J = 11,2$ Hz, 1,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 1), 3,63 (d, $J = 11,2$ Hz, 1,5H, chất đồng phân không đối quang thứ 2), 2,50 (s, 3H), 2,48 – 2,34 (m, 2H), 1,92 – 1,53 (m, 9H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{18}H_{27}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 558,3, theo thử nghiệm 558,2.

Ví dụ 87

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-[6-clo-4-(xyclopentylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl] phosphonic



Bước a: 4,6-Điclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (25g, 132mmol) và amoni sulfat (0,20g, 1,5mmol) được hòa tan trong 150ml hexametyldisilzian. Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm để hồi lưu và khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô đến khô. Tiếp đó, cặn rắn được đưa vào 300ml axetonitril, và riboza đã được bảo vệ (50,6g, 159mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm lạnh ở $0^\circ C$ và TMSOTf (27ml, 145mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau đó, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và để khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được cô và được đưa vào etyl axetat. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (Hexan / Etyl Axetat) để tạo ra hợp chất mong muốn (48g, 108mmol) với tổng hiệu suất 82%. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,75 (s, 1H), 6,47 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 5,3, 3,2$ Hz, 1H), 5,63 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,47 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,30

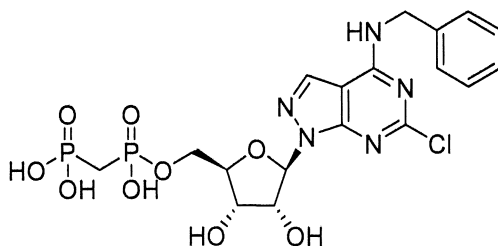
(m, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ESI MS $[M+Na]^+$ đối với $C_{16}H_{16}Cl_2N_4NaO_7$, theo tính toán 469,0, theo thử nghiệm 469,0.

Bước b: Sản phẩm thu được theo bước a (22g, 49,3mmol) được hòa tan trong MeOH (100ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Xyclopentylamin (5,1g, 51,8mmol, 1,05 đương lượng), và triethylamin (7,2ml, 51,8mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. 7M NH_3 trong MeOH (60ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{15}H_{21}ClN_5O_4$, theo tính toán 370,1, theo thử nghiệm 370,2.

Bước c: Bước phosphoryl hóa được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 1. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,41 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 2,16 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,79 – 1,45 (m, 6H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{16}H_{25}ClN_5O_9P_2$, theo tính toán 528,1, theo thử nghiệm 528,2.

Ví dụ 88

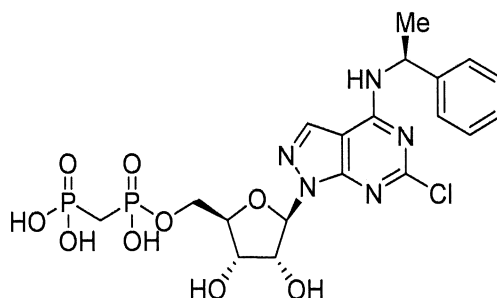
Tổng hợp axit $[(([(2R,3S,4R,5R)-5-[4-(benzylamino)-6-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy)(hydroxy)phosphoryl)methyl]phosphonic$



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,38 – 9,18 (m, 1H), 8,35 – 8,16 (m, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 5H), 6,07 – 5,94 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,58 – 4,44 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,96 – 3,80 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 20,9$ Hz, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{18}H_{22}ClN_5O_9P_2$, theo tính toán 548,1, theo thử nghiệm 548,1.

Ví dụ 89

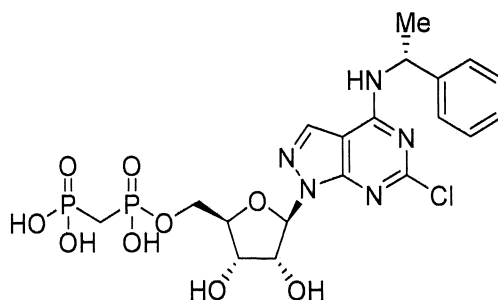
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1S)-1-phenyletyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d] p-
 yrimidin-1-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl] phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,26 – 8,95 (m, 1H), 8,35 – 8,17 (m, 1H), 7,48 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,09 (m, 1H), 6,09 – 5,87 (m, 1H), 5,42 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,33 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 1H), 4,13 – 3,96 (m, 2H), 3,97 – 3,80 (m, 1H), 2,35 – 1,95 (m, 2H), 1,62 – 1,36 (m, 3H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 562,1, theo thử nghiệm 562,2.

Ví dụ 90

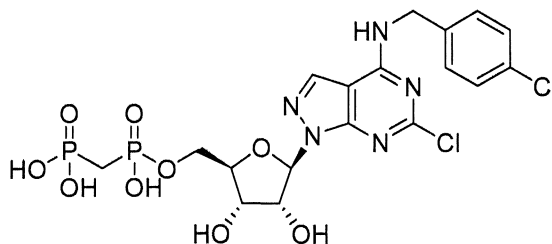
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1R)-1-phenyletyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d] p-
 yrimidin-1-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl] phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 4H), 7,28 – 7,15 (m, 1H), 6,09 – 5,79 (m, 1H), 5,47 – 5,36 (m, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 4,17 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 1H), 2,18 (t, J = 20,8 Hz, 2H), 1,71 – 1,37 (m, 4H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 562,1, theo thử nghiệm 562,2.

Ví dụ 91

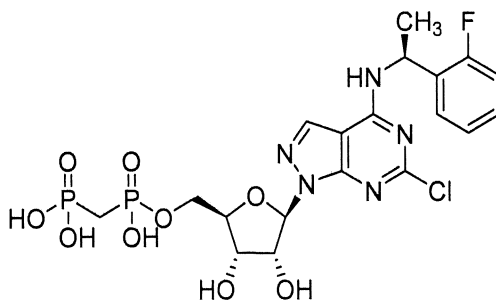
Tổng hợp axit [[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-clo-4-{[(4-clophenyl)metyl]amino}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-1-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 – 9,19 (m, 1H), 8,32 – 8,17 (m, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 4H), 6,02 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,56 – 4,45 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 1H), 4,13 – 3,80 (m, 2H), 3,62 – 3,44 (m, 1H), 2,17 (t, J = 20,4 Hz, 1H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 582,0, theo thử nghiệm 582,0.

Ví dụ 92

Tổng hợp axit [[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-clo-4-{[(1*S*)-1-(2-florophenyl)etyl]amino}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]-phosphonic

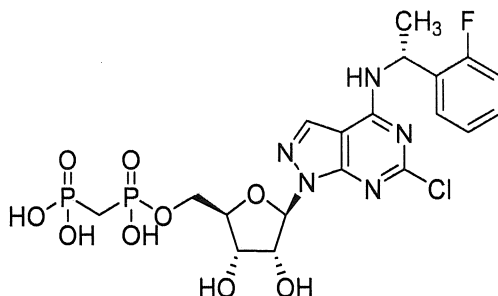


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,28 – 9,15 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,8, 5,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 2H), 6,00 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,65 – 5,51 (m,

1H), 4,48 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,05 (dq, $J = 10,1, 5,9, 5,2$ Hz, 2H), 3,88 (dt, $J = 11,3, 6,0$ Hz, 1H), 2,29 – 2,08 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{19}H_{24}ClFN_5O_9P_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,1

Ví dụ 93

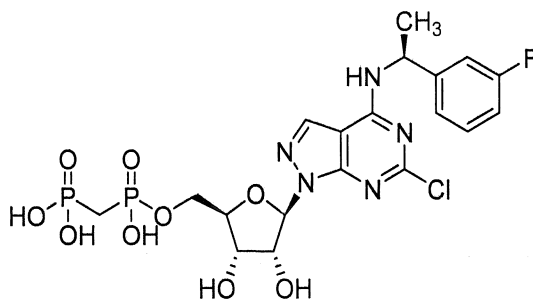
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1R)$ -1-(2-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,18 (dt, $J = 9,4, 6,4$ Hz, 2H), 6,00 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,60 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,05 (tt, $J = 10,1, 5,8$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 11,0, 6,2$ Hz, 1H), 2,17 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 1,53 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{19}H_{24}ClFN_5O_9P_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,1

Ví dụ 94

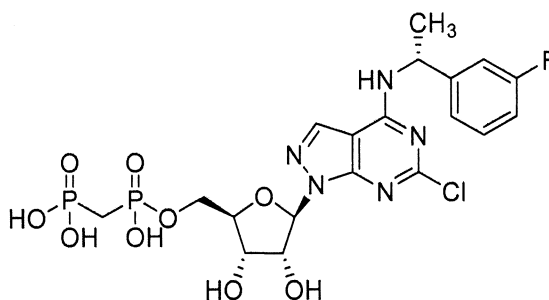
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1S)$ -1-(3-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,06 (td, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,05 (dq, $J = 11,7, 6,5$ Hz, 2H), 3,88 (dt, $J = 11,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,1

Ví dụ 95

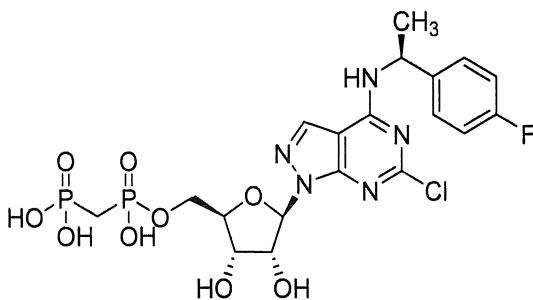
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1R)-1-(3-florophenyl)ethyl]amino}-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,31 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,1

Ví dụ 96

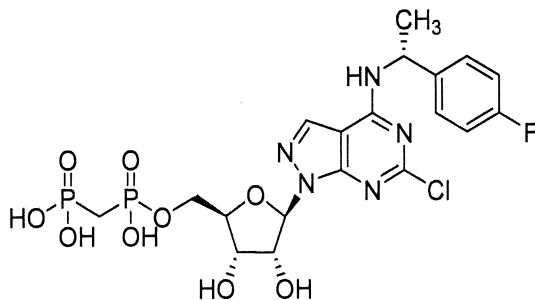
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1S)$ -1-(4-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 2H), 7,15 (td, $J = 8,9, 1,2$ Hz, 2H), 6,00 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,18 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,82 (m, 1H), 2,16 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,1

Ví dụ 97

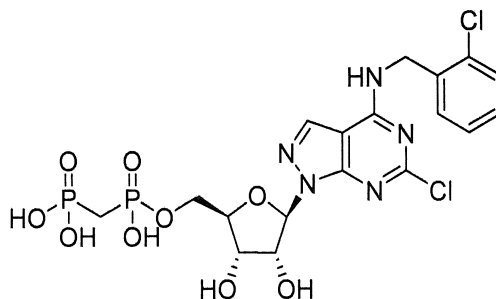
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1R)$ -1-(4-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,30 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 6,1, 3,2$ Hz, 2H), 7,23 – 7,08 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,15 – 3,98 (m, 2H), 3,87 (q, $J = 8,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,16 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 582,1, theo thử nghiệm 582,1

Ví dụ 98

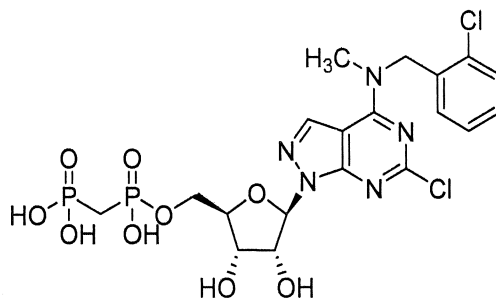
Tổng hợp axit $[(\{[(2R,3S,4R,5R)\text{-}5\text{-(6-clo-4-\{[(2-clophenyl)metyl]amino\}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4\text{-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{-phosphoryl)metyl]phosphonic}$



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 5,9, 3,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,32 (dt, $J = 6,6, 2,5$ Hz, 2H), 6,07 – 6,00 (m, 1H), 4,84 – 4,69 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 2,16 (t, $J = 20,6$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 584,0, theo thử nghiệm 584,1

Ví dụ 99

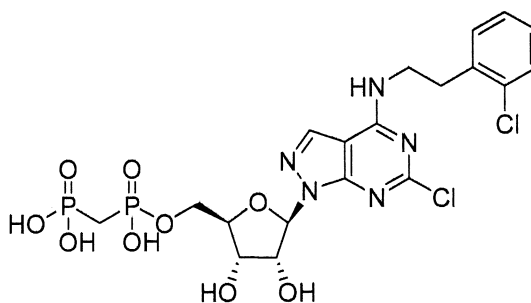
Tổng hợp axit $[(\{[(2R,3S,4R,5R)\text{-}5\text{-(6-clo-4-\{[(2-clophenyl)metyl](metyl)amino\}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4\text{-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{-phosphoryl)metyl]phosphonic}$



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,08 (bs, 1H), 5,04 (bs, 2H), 4,50 (d, $J = 30,8$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 39,5$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,37 (d, $J = 54,8$ Hz, 3H), 2,15 (t, $J = 20,8$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 598,0, theo thử nghiệm 598,1

Ví dụ 100

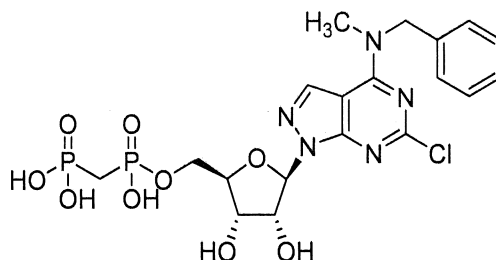
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[2-(2-clophenyl)ethyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,95 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,28 – 8,10 (m, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 14,9$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,69 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,15 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 598,0, theo thử nghiệm 598,2

Ví dụ 101

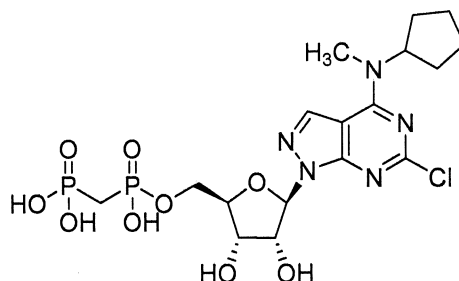
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-{4-[benzyl(metyl)amino]-6-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl}-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl] phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 20,4, 7,5$ Hz, 5H), 6,07 (bs, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,53 (bs, 1H), 4,28 (bs, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 3H), 2,14 (t, $J = 20,9$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 564,1, theo thử nghiệm 564,1

Ví dụ 102

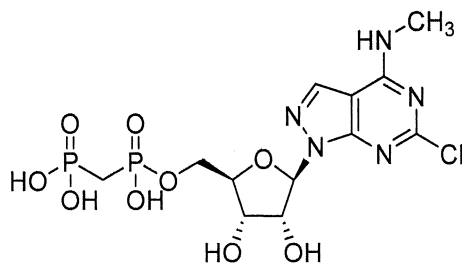
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-{6-clo-4-[xyclopentyl(metyl)amino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl}-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl] phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,14 – 3,96 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,14 (t, $J = 19,9$ Hz, 2H), 1,67 (bs, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 542,1, theo thử nghiệm 542,2

Ví dụ 103

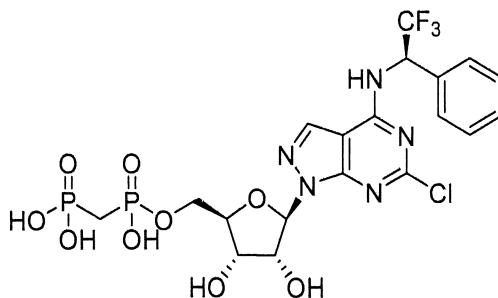
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-[6-clo-4-(methylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)methyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,01 (bs, 1H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,26 (bs, 1H), 4,05 (bs, 2H), 3,88 (bs, 1H), 2,95 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,15 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 474,0, theo thử nghiệm 474,2

Ví dụ 104

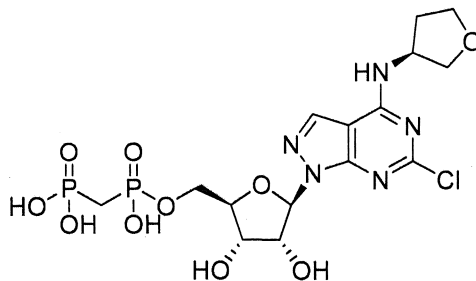
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-phenyletyl]amino})-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-methyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,56 – 7,31 (m, 3H), 6,33 (p, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,16 – 4,00 (m, 2H), 3,90 (dd, $J = 10,6, 5,8$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 616,1, theo thử nghiệm 616,2.

Ví dụ 105

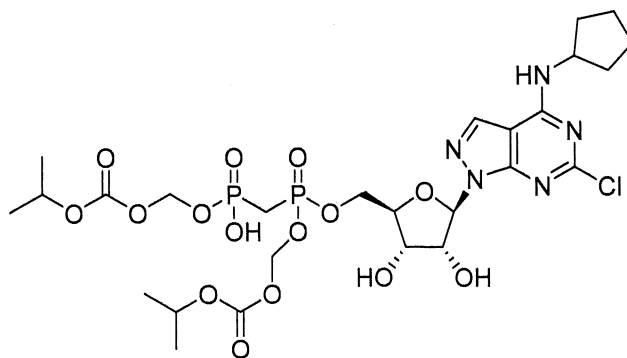
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(3S)-oxolan-3-yl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl] phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,01 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,50 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 3H), 3,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,67 – 3,58 (m, 1H), 2,35 – 2,06 (m, 3H), 1,98 – 1,80 (m, 1H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_{10}\text{P}_2$, theo tính toán 528,1, theo thử nghiệm 528,2.

Ví dụ 106

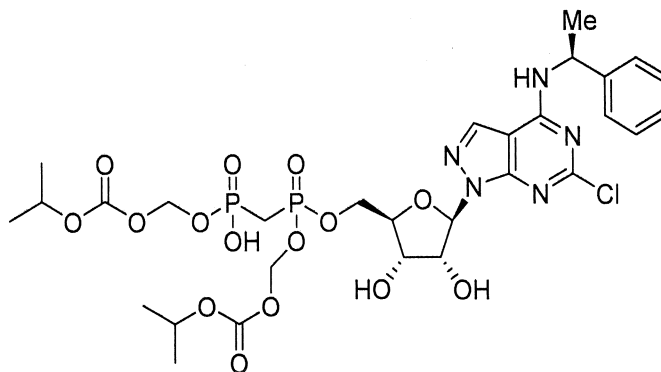
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-[6-clo-4-(xyclopentylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}{[(propan-2-yloxy)carbonyl]oxy}metoxy)phosphoryl)metyl]{[(propan-2-yloxy)carbonyl]oxy}metoxy)phosphinic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 – 8,60 (m, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 1H), 6,02 – 5,96 (m, 1H), 5,60 – 5,38 (m, 5H), 4,87 – 4,68 (m, 2H), 4,51 – 4,37 (m, 2H), 4,33 – 3,79 (m, 5H), 2,74 – 2,53 (m, 2H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,79 – 1,42 (m, 7H), 1,27 – 1,12 (m, 12H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_{15}\text{P}_2$, theo tính toán 758,2, theo thử nghiệm 758,3.

Ví dụ 107

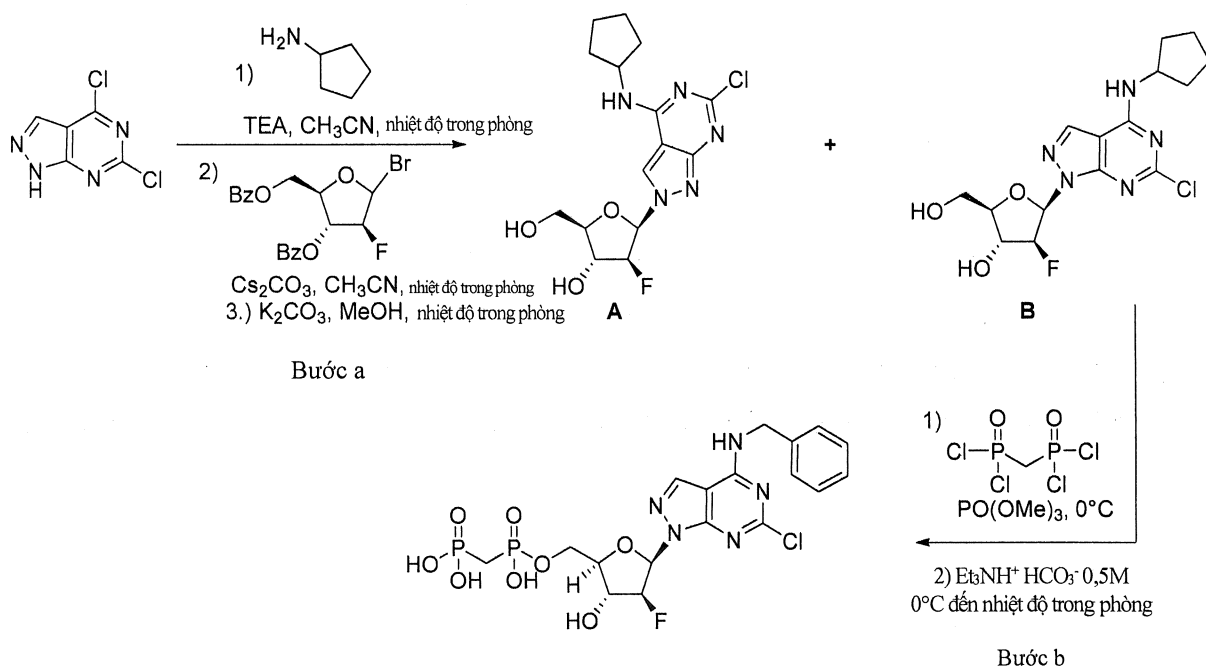
Tổng hợp axit [({[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-clo-4-{[(1*S*)-1-phenyletyl]amino}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}{[(propan-2-yloxy)carbonyl]oxy}-metoxy)phosphoryl)metyl]({[(propan-2-yloxy)carbonyl]oxy}metoxy)phosphinic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 4H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,58 – 5,32 (m, 6H), 4,84 – 4,69 (m, 2H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,37 – 3,81 (m, 5H), 2,72 – 2,52 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 12H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_{15}\text{P}_2$, theo tính toán 794,2, theo thử nghiệm 794,2.

Ví dụ 108

Tổng hợp axit [({[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[4-(benzylamino)-6-clo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic

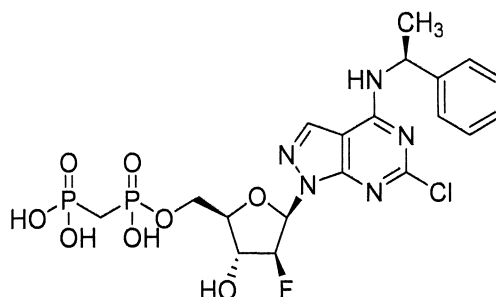


Bước a: 4,6-điclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (1,0g, 5,3mmol) được hòa tan trong CH₃CN khan (10ml) và xyclopentylamin (478mg, 5,6mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung vào, tiếp theo là TEA (779μl, 5,6mmol, 1,05 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó Cs₂CO₃ khan (3,4g, 10,6mmol, 2 đương lượng) và bromua (2,2g, 5,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó được làm bay hơi. Cặn thô được hòa tan trong MeOH (20ml) và K₂CO₃ khan (2,2g, 15,9mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm bay hơi với silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO₂, Hex → 100% EtOAc) để tạo ra sản phẩm B trước tiên (800mg, 41%) và sau đó là sản phẩm A (600mg, 30%). Đối với B: ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₅H₂₀ClFN₅O₃, theo tính toán 372,1, theo thử nghiệm 372,2.

Bước b: Bước phosphonyl hóa được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng sản phẩm B thu được theo bước a: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,50 – 5,29 (m, 1H), 4,75 (dt, *J* = 18,7, 7,5 Hz, 1H), 4,43 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 2,20 (t, *J* = 20,5 Hz, 2H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,80 – 1,46 (m, 6H). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₆H₂₄ClFN₅O₈P₂, theo tính toán 530,1, theo thử nghiệm 530,2.

Ví dụ 109

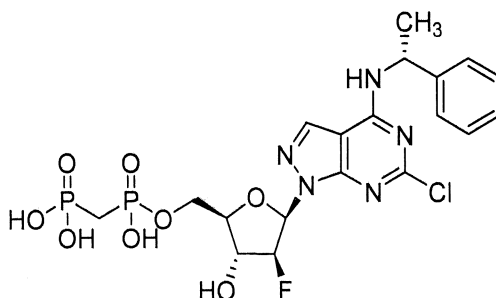
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1*S*)-1-phenyletyl]amino}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]p-
 yrimidin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H),), 6,34 (dd, $J = 14,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,39 (bs, 1H), 5,31 – 5,12 (m, 1H), 5,14 (bs, 1H), 4,48 (dt, $J = 18,5, 4,5$ Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,01 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J = 20,4$ Hz, 3H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 566,1, theo thử nghiệm 566,1

Ví dụ 110

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1*R*)-1-phenyletyl]amino}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*] p-
 yrimidin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic

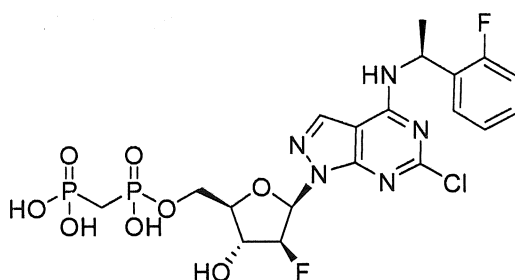


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,51 – 5,23 (m, 2H),

4,82 – 4,66 (m, 1H), 4,22 (bs, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,94 (bs, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,53 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{19}H_{24}ClFN_5O_8P_2$, theo tính toán 566,1, theo thử nghiệm 566,2

Ví dụ 111

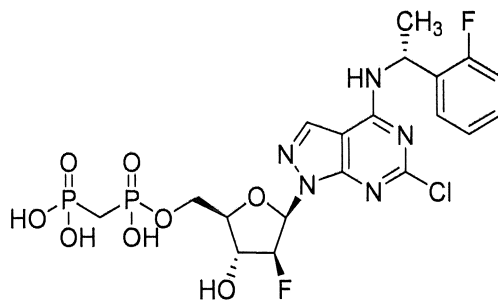
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1S)$ -1-(2-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]p-hosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,59 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,49 – 5,26 (m, 1H), 4,74 (dt, $J = 18,4, 7,6$ Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{19}H_{23}ClF_2N_5O_8P_2$, theo tính toán 584,1, theo thử nghiệm 584,2.

Ví dụ 112

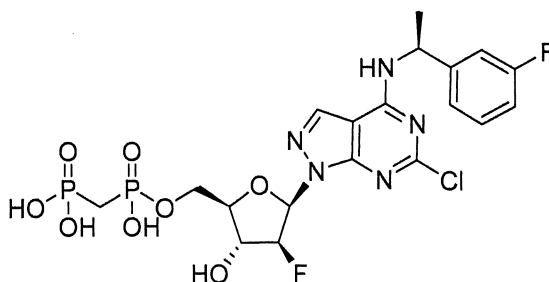
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1R)$ -1-(2-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]p-hosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,37 – 9,16 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,18 (dt, $J = 10,6, 5,6$ Hz, 2H), 6,51 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,53 – 5,22 (m, 1H), 4,84 – 4,64 (m, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 4,16 – 4,00 (m, 1H), 3,94 (p, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 584,1, theo thử nghiệm 584,2

Ví dụ 113

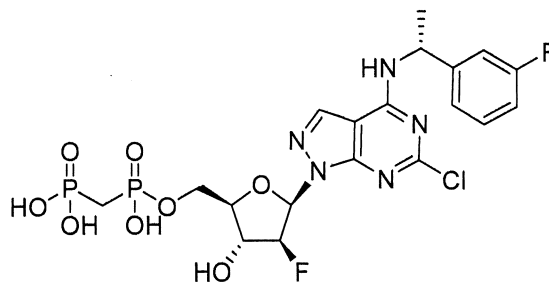
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)-5-(6\text{-clo-4-}\{[(1S)-1-(3\text{-florophenyl)ethyl}]\text{amino}\}-1\text{H-pyrazolo}[3,4\text{-d}]\text{pyrimidin-1-yl})-4\text{-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl}\}\text{metoxy}\})(\text{hydroxy})\text{-phosphoryl}\}\text{metyl}\}\text{phosphonic}$



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 7,12 – 7,00 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,49 – 5,26 (m, 2H), 4,74 (dt, $J = 18,4, 7,6$ Hz, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 584,1, theo thử nghiệm 584,2.

Ví dụ 114

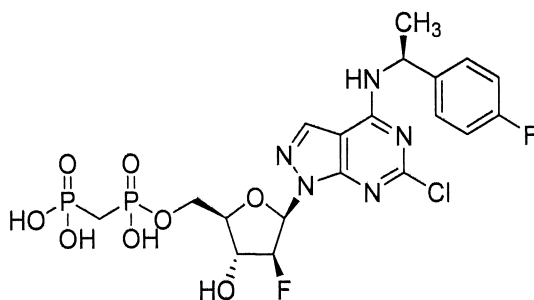
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1R)$ -1-(2-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]p-hosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,51 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,49 – 5,29 (m, 2H), 4,74 (dt, J = 18,8, 7,8 Hz, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 2,17 (t, J = 20,5 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 584,1, theo thử nghiệm 584,2.

Ví dụ 115

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4- $\{[(1S)$ -1-(4-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]p-hosphonic

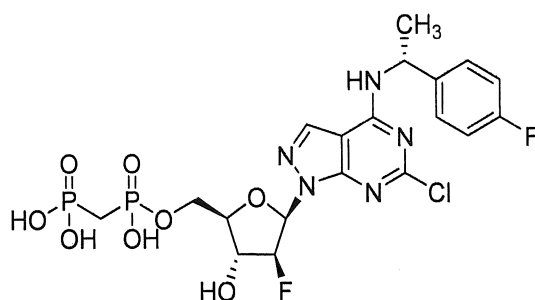


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,53 – 5,27 (m, 2H), 4,75 (dt, J = 18,7, 7,6 Hz, 1H),

4,31 – 4,20 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 3,97 (dd, $J = 7,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,19 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{19}H_{23}ClF_2N_5O_8P_2$, theo tính toán 584,1, theo thử nghiệm 584,2

Ví dụ 116

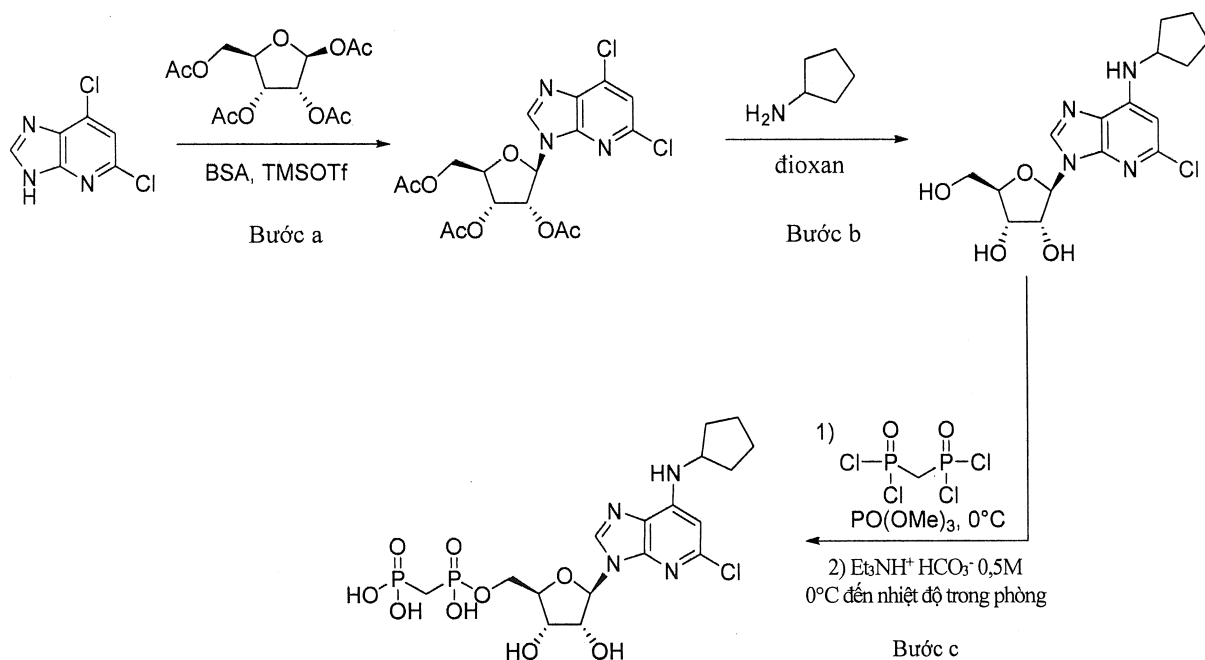
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1R)-1-(4-florophenyl)etyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 108. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,60 – 5,23 (m, 2H), 4,76 (dt, $J = 18,7, 7,6$ Hz, 1H), 4,24 (dt, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,09 (dt, $J = 10,9, 7,4$ Hz, 1H), 3,96 (dt, $J = 10,7, 5,3$ Hz, 1H), 2,19 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{19}H_{23}ClF_2N_5O_8P_2$, theo tính toán 584,1, theo thử nghiệm 584,2

Ví dụ 117

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-[5-clo-7-(xyclopentylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



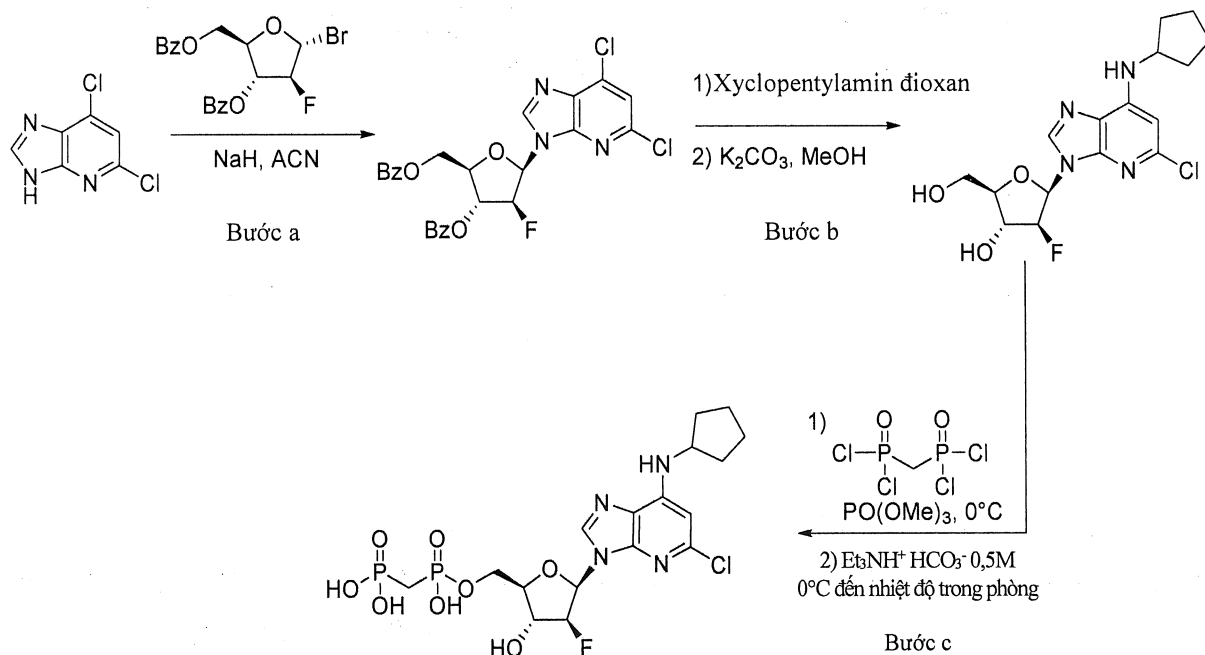
Bước a: *N,O-Bis*(trimetylsilyl)axetamit (0,523ml, 2,14mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5,7-đicloimidazo[4,5-*b*]pyridin (376mg, 2mmol) trong MeCN (14ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 85°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch chứa beta-D-Ribofuranoza 1,2,3,5-tetraaxetat (726mg, 2,28mmol) trong MeCN (7ml) và trimetylsilyl triflometansulfonat (0,471ml, 2,60mmol) được bổ sung nhỏ giọt liên tục vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 85°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50ml) được bổ sung vào, tiếp theo được chiết ba lần bằng EtOAc (100ml), làm khô trên natri sulfat và cô.

Bước b: Dioxan (2ml) và xyclopentylamin (0,987ml, 10mmol) được bổ sung vào cạn. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được nạp vào silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu nâu (298mg, 40%).

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp ở dạng rắn màu trắng (10mg; 6%) theo cách tương tự như Ví dụ 1. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,53 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,23 – 4,18 (m, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 3H), 2,26 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,48 (m, 4H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 525,1, theo thử nghiệm 525,2

Ví dụ 118

Tổng hợp axit [(2R,3R,4S,5R)-5-[5-clo-7-(xyclopentylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic



Bước a: natri hydrua (130mg, 3,24mmol, 60% huyền phù trong dầu) được bổ sung vào dung dịch chứa 5,7-đicloimidazo[4,5-*b*]pyridin (564mg, 3mmol) trong MeCN (18ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dung dịch chứa 2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl bromua trong MeCN (4ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tối bằng cách bổ sung metanol (5ml) và natri bicacbonat (5g), lọc qua Celite, và cô.

Bước b: 1) Đioxan (5ml) và xyclopentylamin (1,48ml, 15mmol) được bổ sung vào cặn. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng.

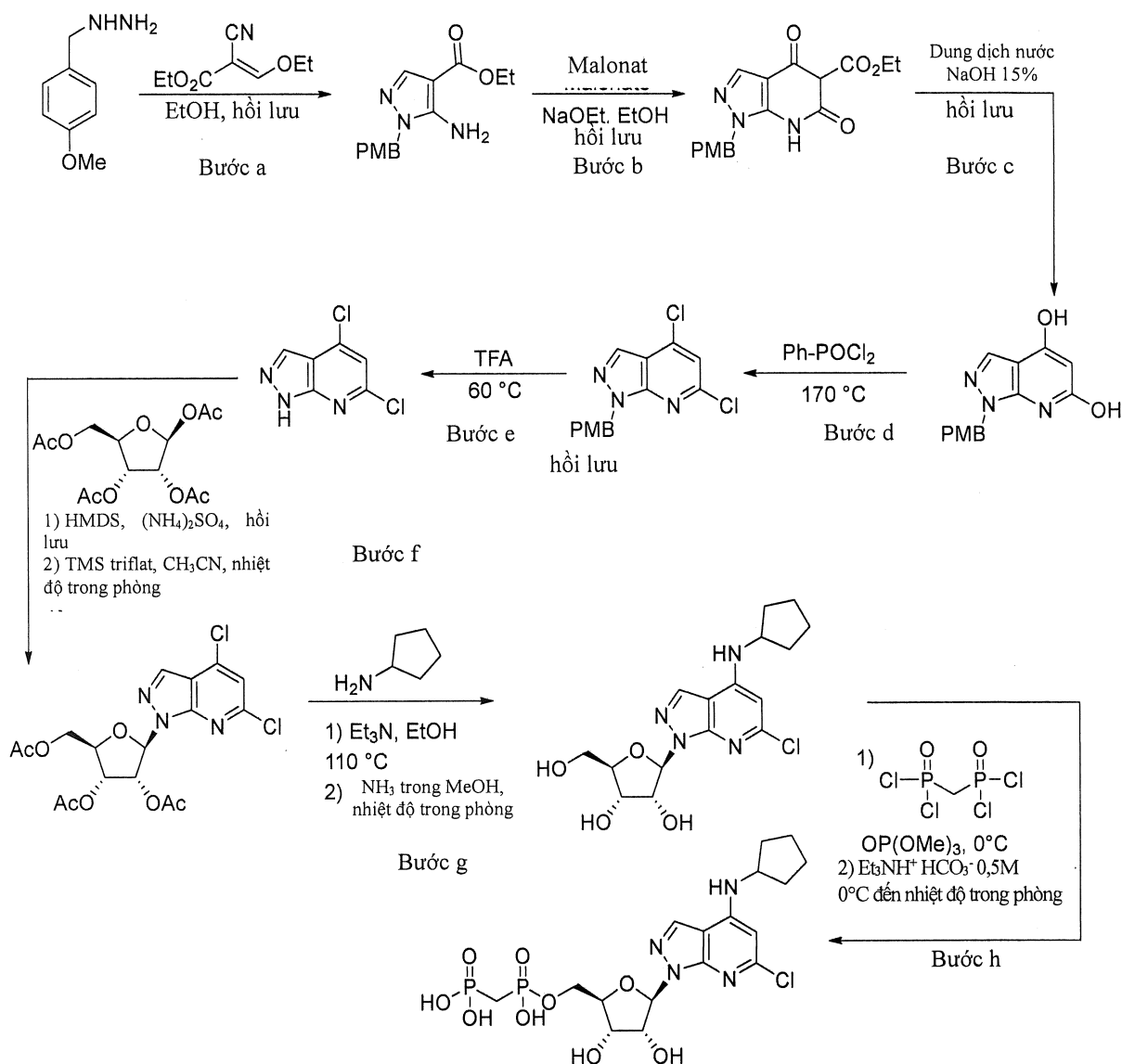
2) Kali cacbonat (4g) và metanol (20ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Lượng dung môi dư được loại bỏ trong chân không và cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel

(0% đến 15% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu nâu (499mg, 45%).

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp ở dạng rắn màu trắng (26mg; 10%) theo cách tương tự như Ví dụ 1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 6,42 (dd, $J = 15,4, 4,4$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,23 (dt, $J = 52,4, 4,1$ Hz, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 2,27 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,47 (m, 4H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 527,1, theo thử nghiệm 527,2.

Ví dụ 119

Tổng hợp axit $[(\{[(2R,3S,4R,5R)\text{-}5\text{-}[6\text{-clo-}4\text{-(xyclopentylamino)-}1\text{H-pyrazolo}[3,4\text{-b]pyridin-}1\text{-yl-}3,4\text{-đihydroxyoxolan-}2\text{-yl]metoxy}\}(\text{hydroxyphosphoryl)methyl})\text{-phosphonic}]$



Bước a: Etyl (etoxymetylen)xyanoaxetat (50,5g, 299,0mmol) được hòa tan trong khan EtOH (350ml), sau đó sản phẩm hydrazin (50g, 328,9mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khi hồi lưu qua đêm, sau đó được làm bay hơi. Cặn rắn được rửa bằng MTBE để tạo ra chất rắn màu trắng (55,5g, 63%). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₄H₁₈N₃O₃, theo tính toán 276,1, theo thử nghiệm 276,2.

Bước b: Dietyl malonat (90ml, 0,59mol, 4 đương lượng) được hòa tan trong khan EtOH (300ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C (bể nước đá). Dung dịch chứa 21% NaOEt trong EtOH (220ml, 0,59mol, 4 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào (trong thời gian 10 phút), sau đó để làm nguội được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời

gian 15 phút. rắn sản phẩm thu được theo bước a (40,4g, 147mmol) được bổ sung vào thành nhiều phần (trong thời gian 2 phút) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khi hồi lưu trong thời gian 5 ngày, sau đó được làm bay hơi. Cặn được pha loãng bằng H₂O (1,2l) và được trung hòa đến độ pH khoảng 5 bằng cách sử dụng AcOH. Sản phẩm được lọc bỏ, rửa bằng H₂O (200ml) và làm khô trong chân không (48,4g, 96%). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₇H₁₈N₃O₅, theo tính toán 344,1, theo thử nghiệm 344,2.

Bước c: Sản phẩm thu được theo bước b (48,4g, 141,1mmol) được hòa tan trong dung dịch nước NaOH 15% (500ml) và khuấy trong khi hồi lưu trong thời gian 5 giờ. được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và trung hòa một cách cẩn thận bằng AcOH đến độ pH~5. Chất rắn màu trắng được lọc bỏ, rửa bằng H₂O (100ml) và làm khô trong chân không (38g, định lượng). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₄H₁₄N₃O₃, theo tính toán 272,1, theo thử nghiệm 272,2.

Bước d: hỗn hợp gồm sản phẩm thu được theo bước c (38g, 140,2mmol) và phenylphosphonic điclorua (79,5ml, 560,8mmol, 4 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 7 giờ sau đó được làm nguội đến ~80°C và rót vào nước đá được khuấy mạnh. Chất liệu dính màu nâu kết tủa mà sau khi được khuấy kỹ thì chuyển thành rắn. Hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá được trung hòa bằng NH₃ đậm đặc trong nước đến độ pH~7 và sản phẩm được chiết bằng cách sử dụng CH₂Cl₂ (2 × 400ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mà được sử dụng không cần tinh chế thêm (24g, 55%). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₄H₁₂Cl₂N₃O, theo tính toán 308,0, theo thử nghiệm 308,1.

Bước e: Sản phẩm thu được theo bước d (22g, 71,4mmol) được hòa tan trong TFA (75ml) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 12 giờ, sau đó được làm nguội và rót vào H₂O (600ml). Chất rắn màu xám được lọc bỏ, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, sau đó bằng H₂O và làm khô trong chân không. ESI MS [M+H]⁺ đối với C₆H₄Cl₂N₃, theo tính toán 188,0, theo thử nghiệm 188,1.

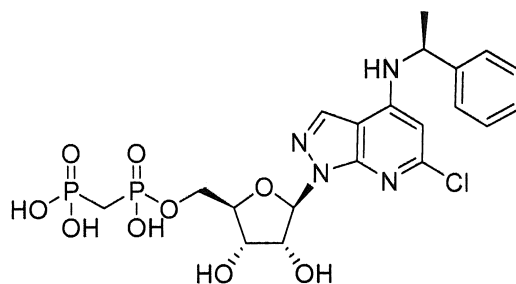
Bước f: Sản phẩm của Bước f được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,90 – 5,83 (m, 1H), 5,67 – 5,61 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,33 (ddd, *J* = 12,1, 3,5, 1,2 Hz, 1H), 4,05 (ddd, *J* = 12,2, 5,1, 1,2 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ESI MS [M+H]⁺ đối với C₁₇H₁₈Cl₂N₃O₇, theo tính toán 446,0, theo thử nghiệm 446,1.

Bước g: Sản phẩm của Bước g được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{16}H_{22}ClN_4O_4$, theo tính toán 369,1, theo thử nghiệm 369,2.

Bước h: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 87. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,17 – 3,83 (m, 4H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,77 – 1,45 (m, 6H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{17}H_{26}ClN_4O_9P_2$, theo tính toán 527,1, theo thử nghiệm 527,2.

Ví dụ 120

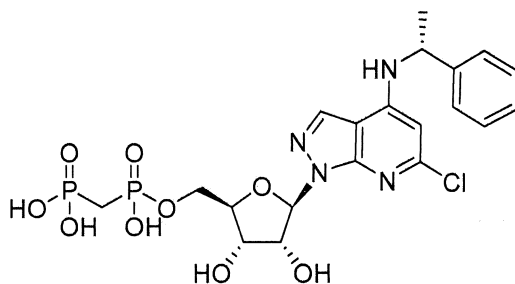
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1S)-1-phenyletyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-b]p-
yridin-1-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 119. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 6,08 – 5,97 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,50 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,14 – 3,97 (m, 2H), 3,93 – 3,81 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{20}H_{26}ClN_4O_9P_2$, theo tính toán 563,1, theo thử nghiệm 563,2.

Ví dụ 121

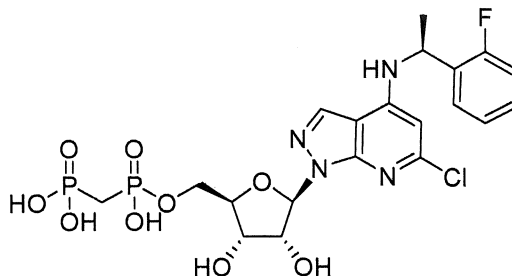
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1R)-1-phenyletyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-b]p-
yridin-1-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]-phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 119. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 6,12 – 5,93 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 563,1, theo thử nghiệm 563,2.

Ví dụ 122

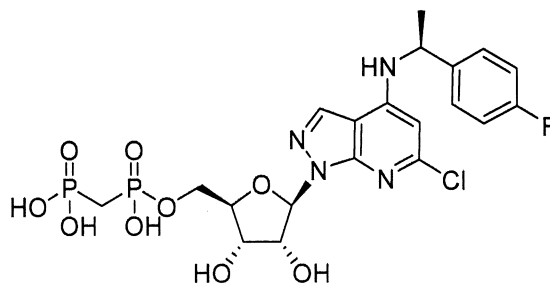
Tổng hợp axit $[(\{[(2R,3S,4R,5R)-5-(6\text{-clo-4-}\{[(1S)-1-(2\text{-florophenyl)ethyl]amino}\}-1\text{H-pyrazolo-}[3,4\text{-b]pyridin-1-yl})-3,4\text{-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{phosphoryl})\text{-metyl}]$ phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 119. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,09 (m, 3H), 6,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,56 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 123

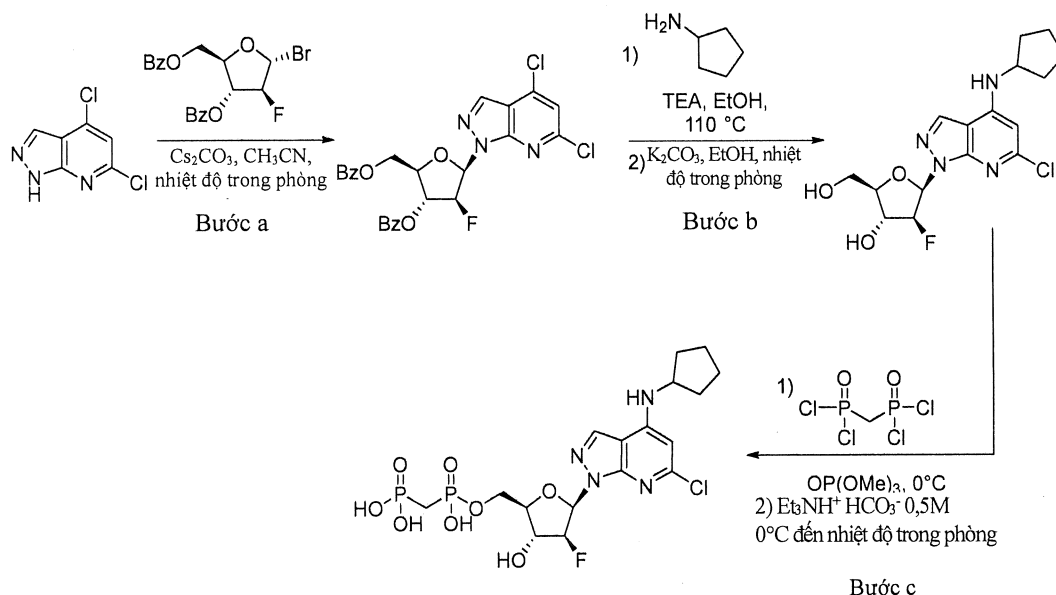
Tổng hợp axit $[(\{[(2R,3S,4R,5R)-5-(6\text{-clo-4-}\{[(1S)-1-(4\text{-florophenyl)ethyl]amino}\}-1\text{H-pyrazolo-}[3,4\text{-b]pyridin-1-yl})-3,4\text{-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{phosphoryl})\text{-metyl}]$ phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 119. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,19 – 7,10 (m, 2H), 6,13 – 5,99 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 124

Tổng hợp axit $[(\{(2R,3R,4S,5R)\text{-}5\text{-}[6\text{-clo-4-(cyclopentylamino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl]-4-fluoro-3-hydroxyoxolan-2-yl\} \text{metoxy})\text{(hydroxy)phosphoryl)-methyl\} \text{phosphonic}]$



Bước a: Cs_2CO_3 (4,3g, 13,3mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4,6-điclo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (2,1g, 11,1mmol) và bromua (4,7g, 11,1mmol) trong CH_3CN khan (50ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi

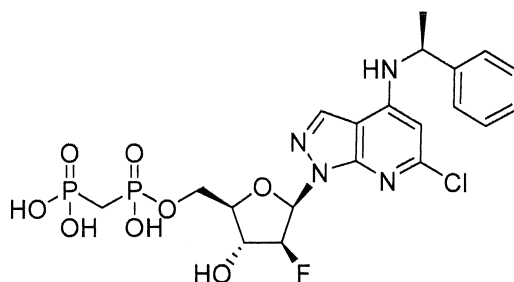
cùng với silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc, 2:8) để tạo ra chất rắn màu trắng (2,5g, 42%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,65 – 7,51 (m, 3H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,45 (dt, $J = 15,8, 7,2$ Hz, 1H), 6,19 – 5,97 (m, 1H), 4,78 – 4,53 (m, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5$, theo tính toán 530,1, theo thử nghiệm 530,2.

Bước b: Hỗn hợp gồm sản phẩm thu được theo bước a (500mg, 0,94mmol), xyclopentylamin (84mg, 0,99mmol, 1,05 đương lượng), TEA (138 μl , 0,99mmol, 1,05 đương lượng) trong EtOH khan (5ml) được đặt trong bình chịu áp suất và làm tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 2 ngày. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và K_2CO_3 (262mg, 1,9mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong qua đêm. Được làm bay hơi cùng với silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ 100% EtOAc) để tạo ra chất rắn màu trắng (170mg, 49%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,80 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,45 – 5,23 (m, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,80 – 3,50 (m, 3H), 2,09 – 1,89 (m, 2H), 1,76 – 1,46 (m, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, theo tính toán 371,1, theo thử nghiệm 371,3.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48 – 5,25 (m, 1H), 4,77 (dt, $J = 18,1, 7,6$ Hz, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 4,13 – 3,88 (m, 3H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,77 – 1,44 (m, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 529,1, theo thử nghiệm 529,1.

Ví dụ 125

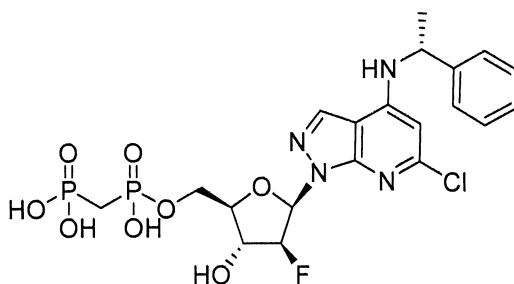
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)-5-(6\text{-clo-4-}\{[(1S)-1\text{-phenyletyl}]\text{amino}\}-1\text{H-pyrazolo}[3,4\text{-b}]\text{ p-ridin-1-yl})-4\text{-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{phosphoryl})\text{-metyl}]phosphonic$



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 124. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,36 (dt, $J = 53,5, 7,1$ Hz, 1H), 4,93 – 4,67 (m, 2H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 565,1, theo thử nghiệm 565,2.

Ví dụ 126

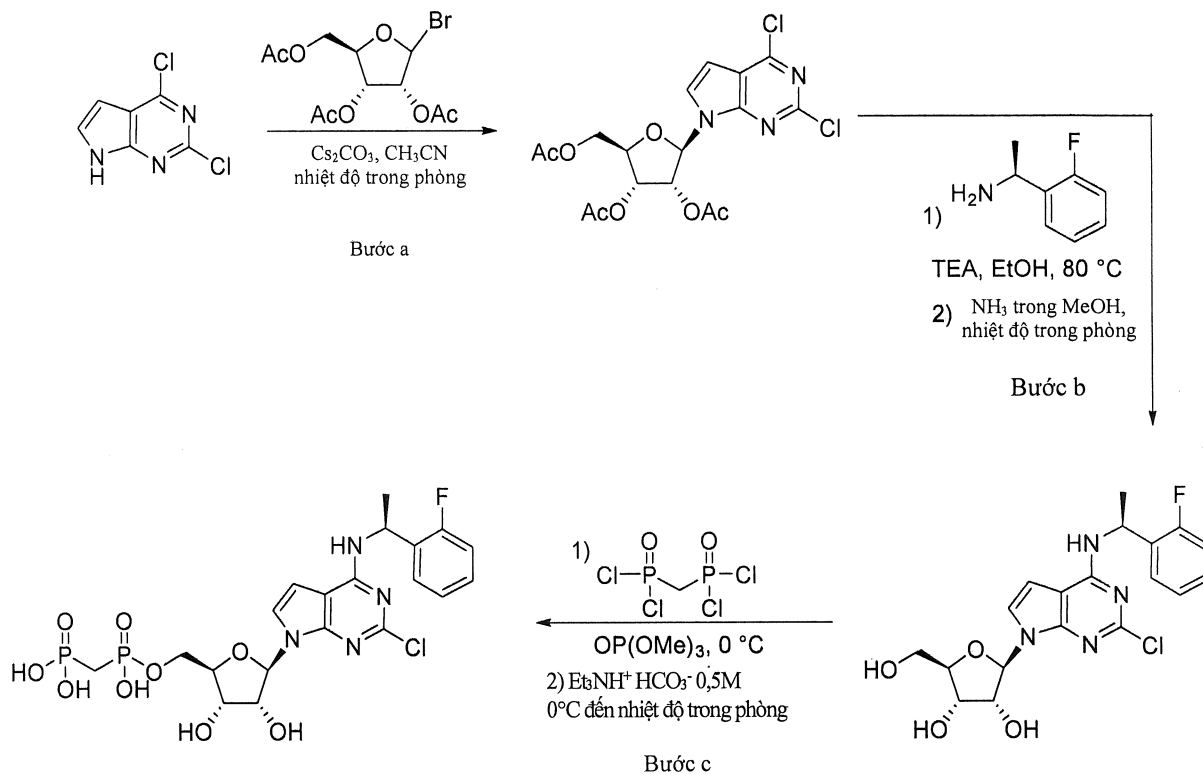
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-clo-4-{[(1R)-1-phenylethyl]amino}-1H-pyrazolo[3,4-b]p-
yridin-1-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 124. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,37 (dt, $J = 53,7, 7,2$ Hz, 1H), 4,96 – 4,67 (m, 2H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 565,1, theo thử nghiệm 565,2.

Ví dụ 127

Tổng hợp axit [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-clo-4-{[(1*S*)-1-(2-florophenyl)etyl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic

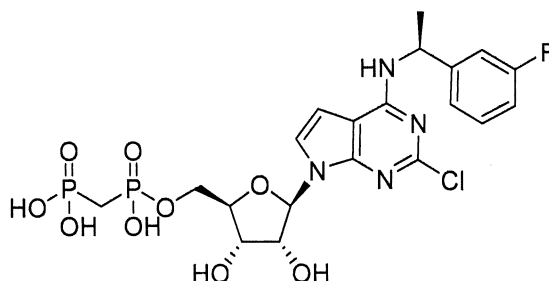


Bước a: Cs_2CO_3 (38,6g, 118,3mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,4-điclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (14,8g, 78,9mmol) và bromua (40g, 118,3mmol, 1,5 đương lượng) trong CH_3CN khan (600ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi cùng với silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc, theo tỷ lệ 2:8) để tạo ra chất rắn màu trắng (13,8g, 39%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_7$, theo tính toán 446,0, theo thử nghiệm 446,1.

Bước b và bước c được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,58 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,14 – 3,96 (m, 4H), 2,24 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 128

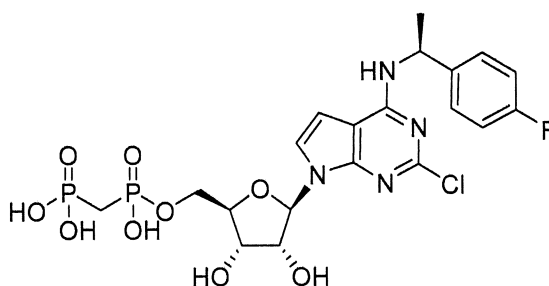
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(2-clo-4-{[(1S)-1-(3-florophenyl)ethyl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 127: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,45 – 5,33 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 4H), 2,24 (d, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 129

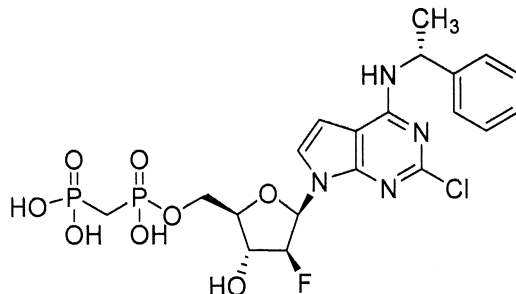
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-(2-clo-4-{[(1S)-1-(4-florophenyl)ethyl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 127. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,14 – 3,97 (m, 4H), 2,24 (d, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 130

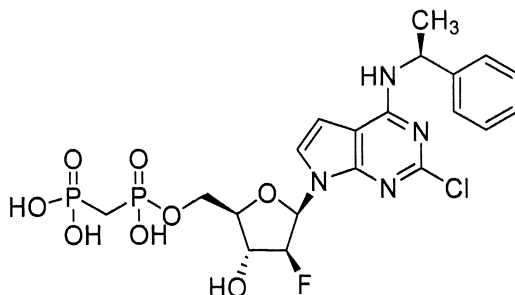
Tổng hợp axit [({[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-4-{[(1*R*)-1-phenyletyl]amino}-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy} (hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,35 – 7,23 (m, 3 H), 7,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,44 (dd, $J = 15,5, 4,6$ Hz, 1 H), 5,40 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,40 (dt, $J = 18,8, 4,6$ Hz, 1 H), 4,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 3,95 (q, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 2,22 (t, $J = 20,3$ Hz, 2 H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{209}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 563,1, theo thử nghiệm 563,2.

Ví dụ 131

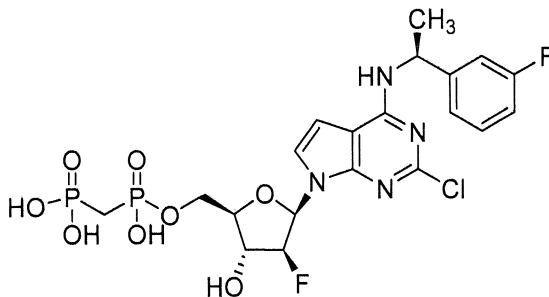
Tổng hợp axit [({[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-4-{[(1*S*)-1-phenyletyl]amino}-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy} (hydroxy)phosphoryl)-metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,28 – 7,16 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,44 (dd, $J = 15,8, 4,5$ Hz, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 4,39 (dt, $J = 18,7, 4,4$ Hz, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 3,95 (q, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 2,23 (t, $J = 20,5$ Hz, 2 H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 565,1, theo thử nghiệm 565,2.

Ví dụ 132

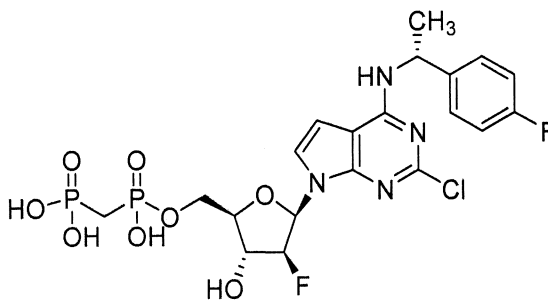
Tổng hợp axit [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-4-{[(1*S*)-1-(3-florophenyl)etyl]amino}-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,40 – 7,16 (m, 4 H), 7,03 (td, $J = 8,7$, 2,6 Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 6,45 (dd, $J = 15,7$, 4,4 Hz, 1 H), 5,43 – 5,34 (m, 1 H), 5,11 (dt, $J = 52,7$, 4,0 Hz, 1 H), 4,38 (dq, $J = 18,7$, 4,5 Hz, 1 H), 4,18 – 4,06 (m, 1 H), 3,96 (q, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 2,25 (t, $J = 20,5$ Hz, 2 H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 133

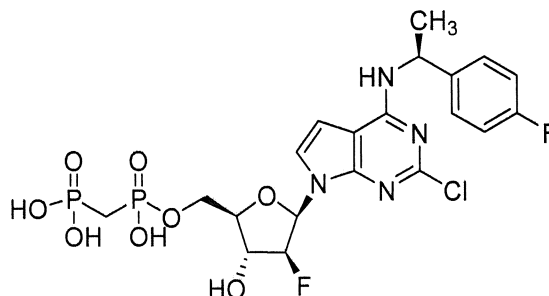
Tổng hợp axit [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-4-{[(1*R*)-1-(4-florophenyl)etyl]amino}-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]phosphonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J = 8,4$, 5,5 Hz, 2 H), 7,26 (t, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 7,22 – 7,09 (m, 2 H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,44 (dd, $J = 15,5$, 4,5 Hz, 1 H), 5,43 – 5,34 (m, 1 H), 5,14 (dt, $J = 52,7$, 4,0 Hz, 1 H), 4,40 (dt, $J = 18,7$, 4,3 Hz, 1 H), 4,20 – 4,02 (m, 2 H), 3,95 (q, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 2,24 (t, $J = 20,5$ Hz, 2 H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 134

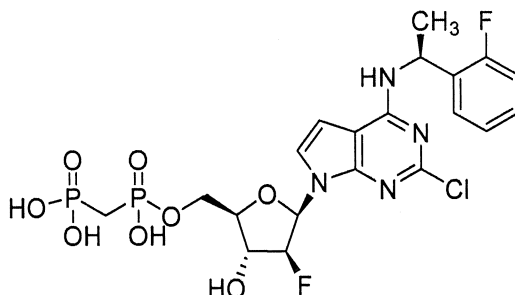
Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)-5-(2\text{-clo-4-}\{[(1S)-1-(4\text{-florophenyl)ethyl}]\text{amino}\}-7H\text{-pyrolo}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-7-yl})-4\text{-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{-phosphoryl)methyl}\}\text{phosphonic}$



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,18 – 7,08 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,44 (dd, $J = 15,6, 4,3$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 5,24 – 4,96 (m, 1 H), 4,45 – 4,34 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 2,23 (t, $J = 20,4$ Hz, 2 H), 1,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 583,1, theo thử nghiệm 583,2.

Ví dụ 135

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3R,4S,5R)-5-(2\text{-clo-4-}\{[(1S)-1-(2\text{-florophenyl)ethyl}]\text{amino}\}-7H\text{-pyrolo}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-7-yl})-4\text{-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(\text{hydroxy})\text{-phosphoryl)methyl}\}\text{phosphonic}$

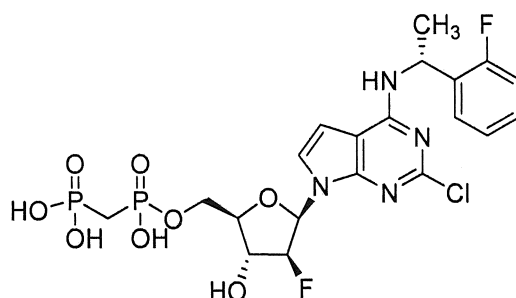


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,28 (dt, $J = 11,3, 4,5$ Hz, 2 H), 7,17 (q, $J = 8,1, 7,4$ Hz, 2 H), 6,83 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 6,47 (dd, $J = 15,7, 4,5$ Hz, 1 H), 5,60 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 5,13 (dt, $J = 52,5, 4,2$ Hz, 1 H), 4,41 (dt, $J = 18,8, 4,4$ Hz, 1 H), 4,14 (td,

J = 12,0, 10,7, 5,7 Hz, 2 H), 3,97 (q, J = 5,0 Hz, 1 H), 2,27 (t, J = 20,5 Hz, 2 H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{20}H_{24}ClF_2N_4O_8P_2$, theo tính toán 583,1, theo thử nghiệm 583,2.

Ví dụ 136

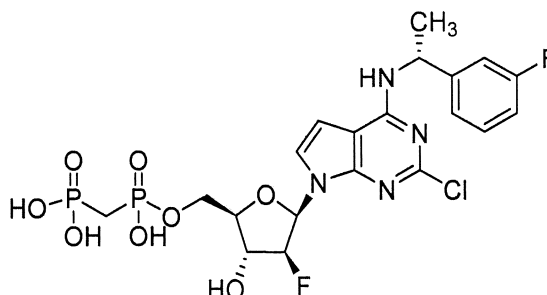
Tổng hợp axit [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-4-{[(1*R*)-1-(2-florophenyl)etyl]amino}-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]phosponic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1 H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 7,21 – 7,09 (m, 2 H), 6,44 (dd, $J = 15,8, 4,7$ Hz, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 5,14 (d, $J = 52,8$ Hz, 1 H), 4,40 (d, $J = 18,9$ Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,95 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 2,24 (t, $J = 20,7$ Hz, 2 H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$, theo tính toán 583,1, theo thử nghiệm 583,2.

Ví dụ 137

Tổng hợp axit [(1*R*)-1-(3-florophenyl)etyl]amino-5-(2-clo-4-[[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-clo-4-[[[(1*R*)-1-(3-florophenyl)etyl]amino]-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)-phosphoryl)metyl]phosphonic

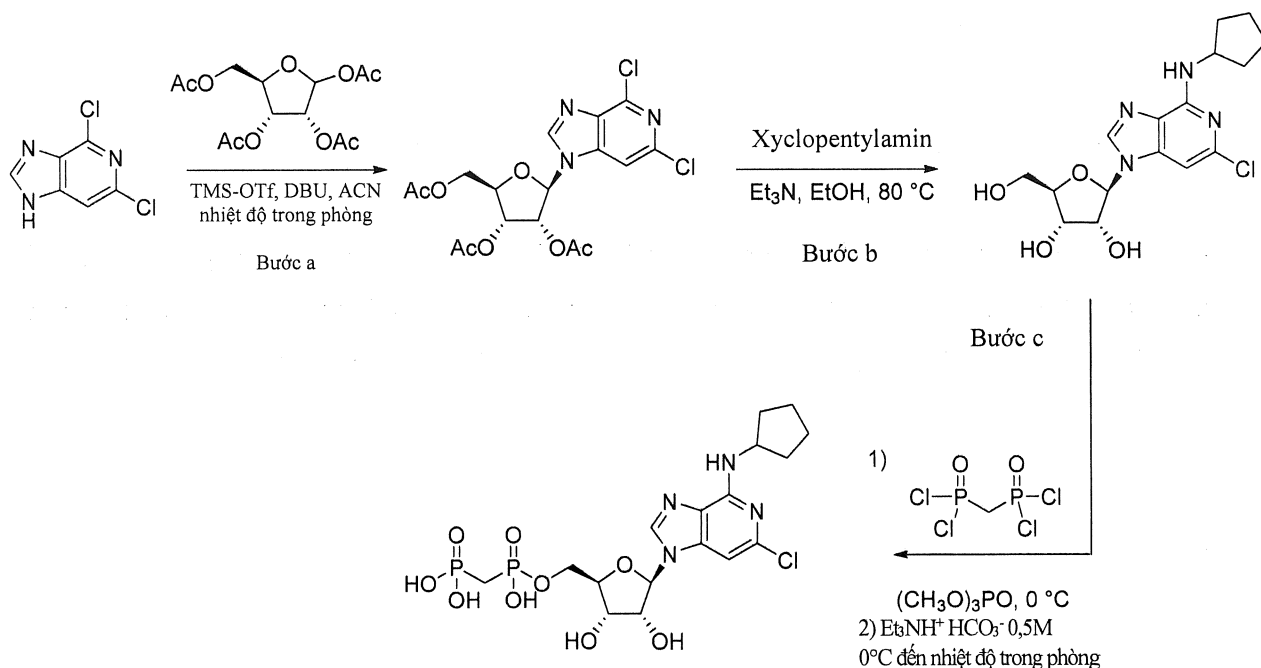


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 65. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J = 8,0, 7,5, 6,0$ Hz, 1 H), 7,31 – 7,17 (m, 3 H), 7,04 (td, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1 H), 6,81 – 6,75 (m, 1 H), 6,45 (dd, $J = 15,6, 4,4$ Hz, 1 H), 5,44 – 5,35 (m, 1 H), 5,14 (dt, $J = 52,8, 4,1$ Hz, 1 H), 4,40 (dt, $J = 18,8, 4,4$ Hz, 1 H), 4,19 – 4,09

(m, 1 H), 3,95 (q, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 2,24 (t, $J = 20,5$ Hz, 2 H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{20}H_{22}ClF_2N_4O_8P_2$, theo tính toán 581,1, theo thử nghiệm 581,2.

Ví dụ 138

Tổng hợp axit [($\{[(2R,3S,4R,5R)$ -5-[6-clo-4-(xyclopentylamino)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]-3,4-đihydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Bước a: TMS-OTf (4,6ml, 25,6mmol) được bổ sung qua xiranh vào dung dịch chứa β-D-ribofuranoza-1,2,3,5-tetraaxetat (4,07g, 12,8mmol) và 4,6-điclo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (2,0g, 10,6mmol) trong ACN (64ml). Sau đó, DBU (1,9ml, 12,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ $0^\circ C$ và được rót vào dung dịch lạnh bão hòa chứa $NaHCO_3$. Hỗn hợp này được chuyển sang phễu chiết và chiết bằng DCM (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và cô đến khô. Nguyên liệu thô (1,4g) được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_7$, theo tính toán 446,0, theo thử nghiệm 446,1.

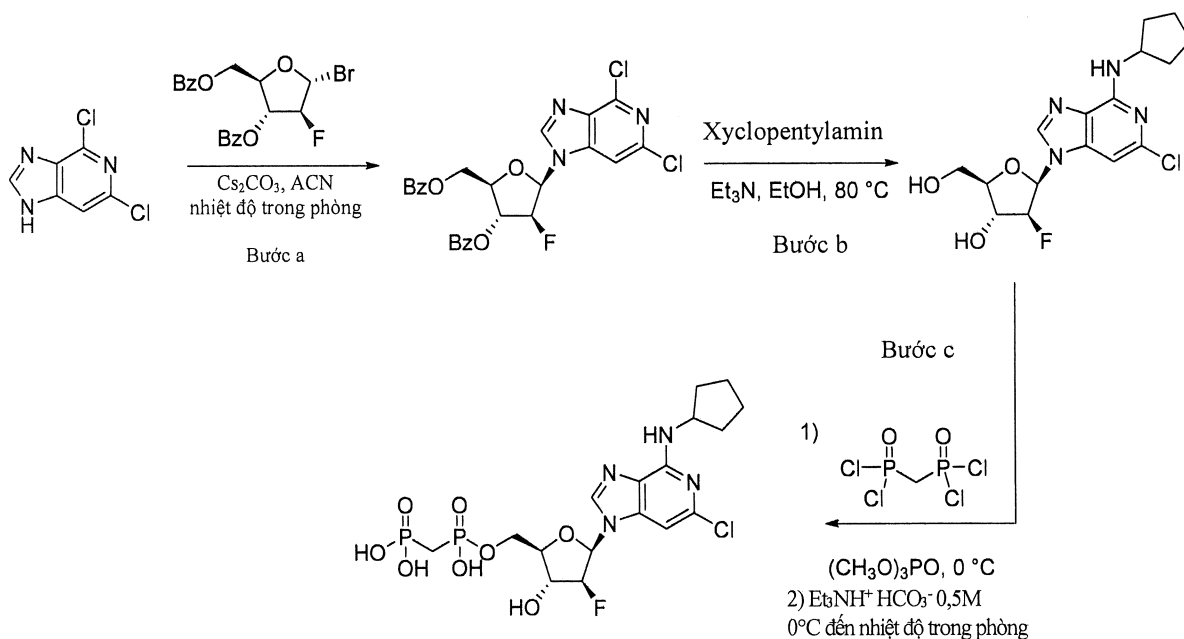
Bước b: Xyclopentylamin (7ml) được bổ sung vào bình có nắp xoáy chứa điclorua thô (1,4g). Bình này được đậy kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ $80^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản

phẩm thô được hoàn nguyên trong DCM và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , MeOH/DCM 0% đến 15%) để thu được sản phẩm mong muốn (352mg). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$, theo tính toán 368,1, theo thử nghiệm 369,2.

Bước C: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,77 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 4,28 (dd, $J = 5,9, 5,0$ Hz, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 5H), 2,28 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 2,05 – 1,77 (m, 2H), 1,79 – 1,45 (m, 7H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, theo tính toán 525,1, theo thử nghiệm 525,2.

Ví dụ 139

Tổng hợp axit [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[6-clo-4-(xyclopentylamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]-4-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}(hydroxy)phosphoryl)metyl]phosphonic



Bước a: Dung dịch chứa 4,6-điclo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin (2,0g, 10,6mmol) và 2-deoxy-2-flo--D-arabinofuranosyl bromua 3,5-đibenzoat (4,95g, 11,7mmol; CAS: 97614-44-3) trong 50ml axetonitril được xử lý bằng Cs_2CO_3 (4,16g, 12,8mmol). Hỗn hợp này được để khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm.

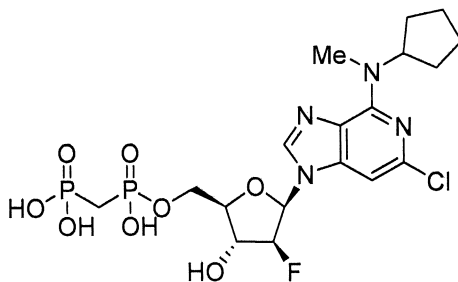
Sản phẩm thô thu được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{25}H_{18}Cl_2FN_3O_5$, theo tính toán 530,1, theo thử nghiệm 530,2.

Bước b: Xyclopentylamin (18ml) được bổ sung vào bình có nắp xoáy chứa điclorua thô (3,5g, 6,6mmol). Bình này được đậy kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hoàn nguyên trong DCM và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (SiO_2 , MeOH/DCM 0% đến 15%) để thu được sản phẩm mong muốn. ESI MS $[M+H]^+$ đối với $C_{16}H_{20}ClFN_4O_3$, theo tính toán 371,1, theo thử nghiệm 371,2.

Bước c: Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 1: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,98 – 6,82 (m, 1H), 6,37 (dd, $J = 15,9, 4,4$ Hz, 1H), 5,21 (dt, $J = 52,4, 3,8$ Hz, 1H), 4,53 – 4,33 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,00 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,28 (t, $J = 20,4$ Hz, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,74 – 1,47 (m, 7H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{17}H_{24}ClFN_4O_8P_2$, theo tính toán 527,1, theo thử nghiệm 527,2.

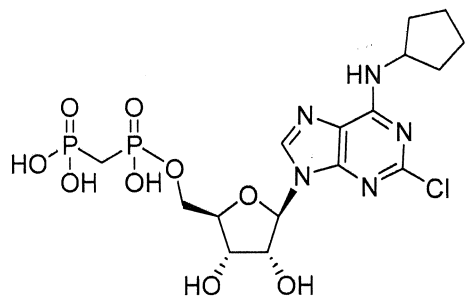
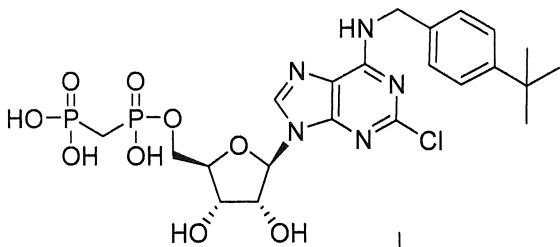
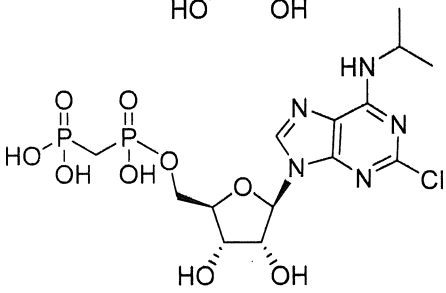
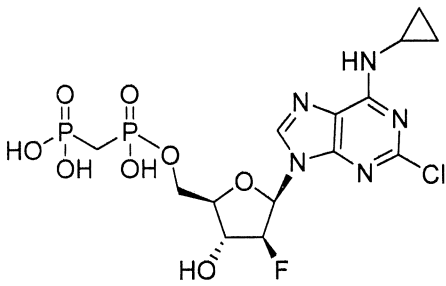
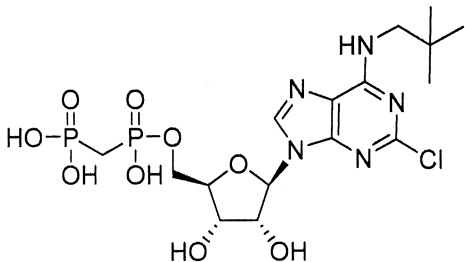
Ví dụ 140

Tổng hợp axit $[([[(2R,3R,4S,5R)-5-\{6\text{-clo-4-[xyclopentyl(metyl)amino]-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl}\}-4\text{-flo-3-hydroxyoxolan-2-yl]metoxy}\}(hydroxy)phosphoryl)\text{-metyl}]phosphonic$

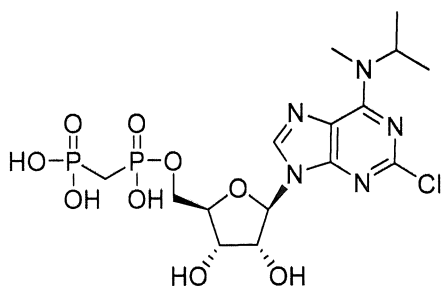


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 139. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 15,4, 4,4$ Hz, 1H), 5,80 (p, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,41 – 5,03 (m, 1H), 4,43 (ddd, $J = 19,9, 5,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,31 – 4,14 (m, 2H), 4,01 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,29 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,94 – 1,47 (m, 9H). ESI MS $[M-H]^-$ đối với $C_{18}H_{26}ClFN_4O_8P_2$, theo tính toán 541,1, theo thử nghiệm 541,2.

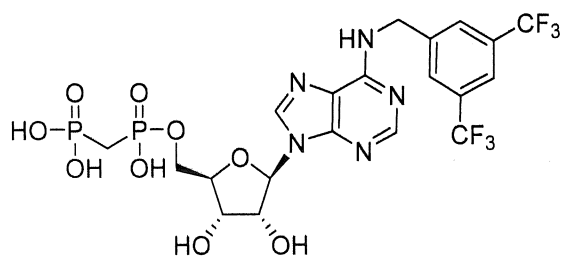
Bảng 1: Các ví dụ cụ thể (Hiệu lực: CD73 IC₅₀: + có nghĩa là > 1μM, ++ có nghĩa là nằm trong khoảng 100nM đến 1μM, +++ có nghĩa là < 100nM).

Hiệu lực	
+++	
+++	
+++	
+++	
+++	

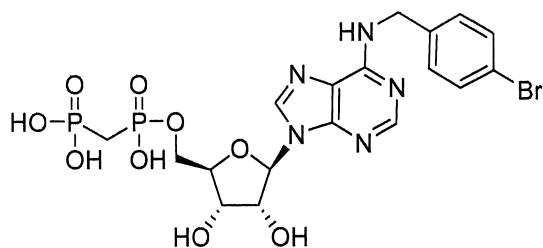
Hiệu lực



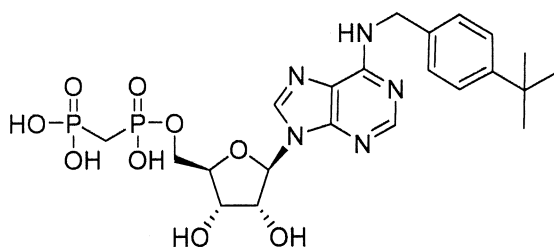
+++



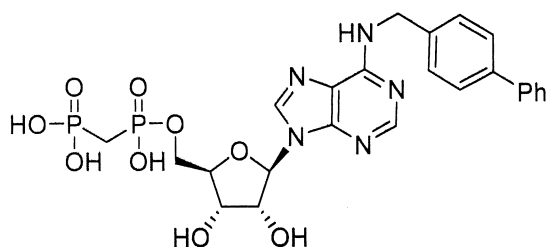
+++



+++

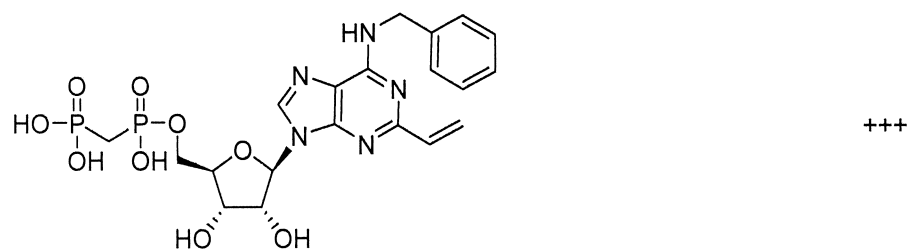
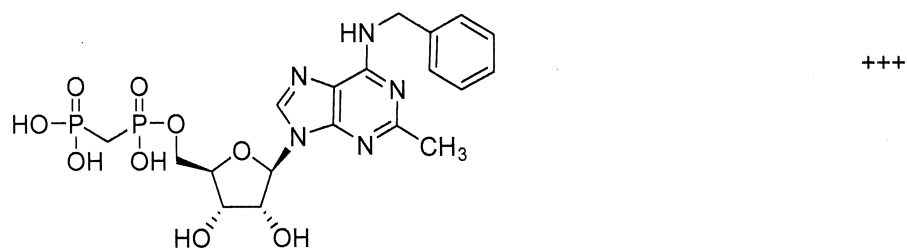
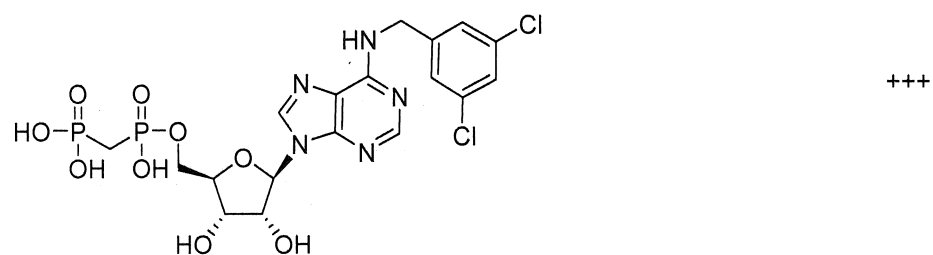
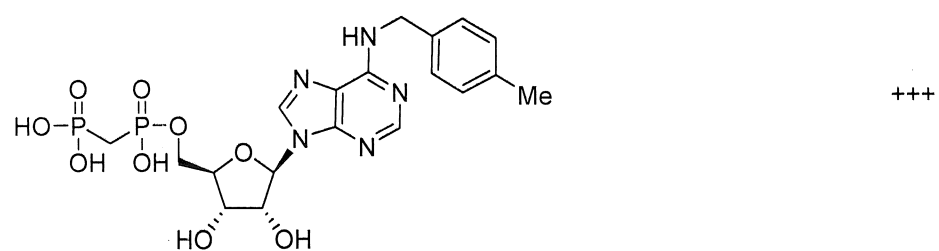
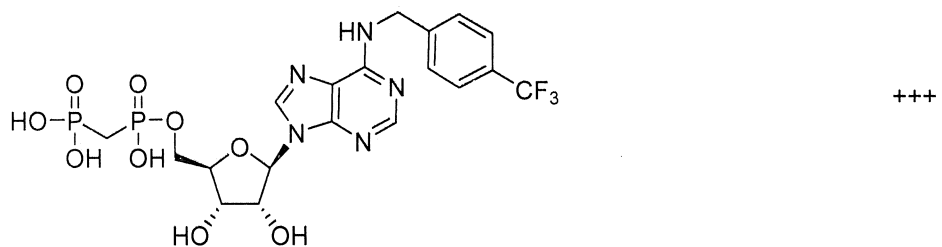


+++

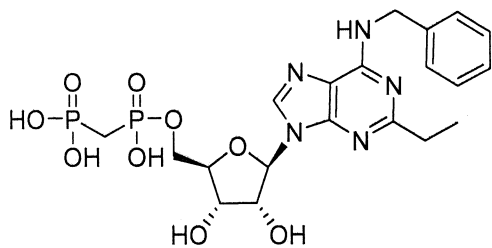


+++

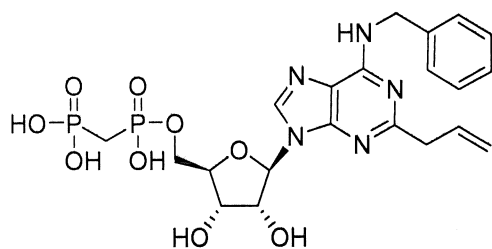
Hiệu lực



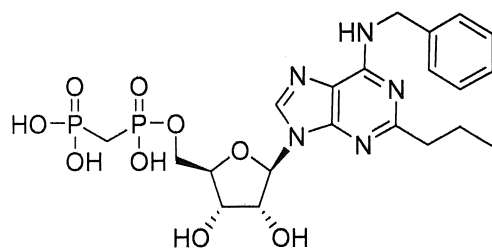
Hiệu lực



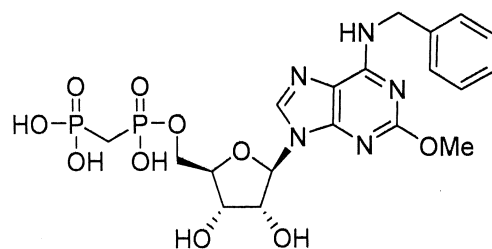
+++



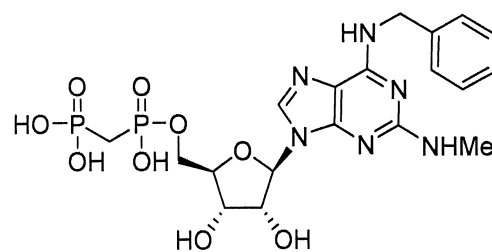
+++



+++

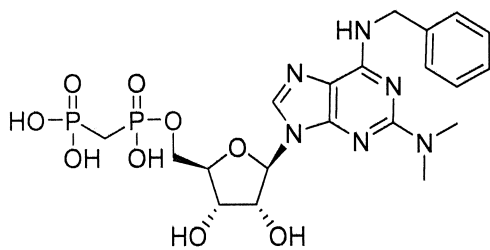


+++

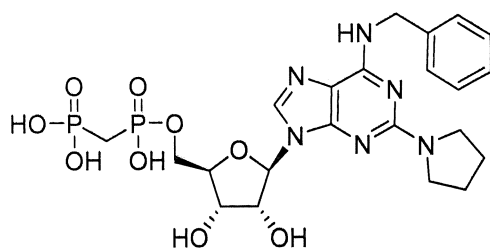


+++

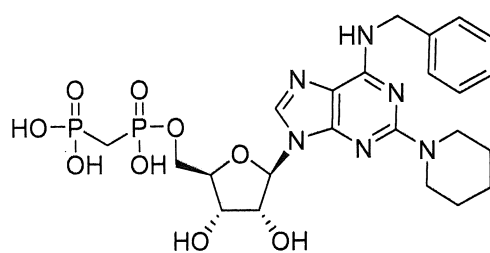
Hiệu lực



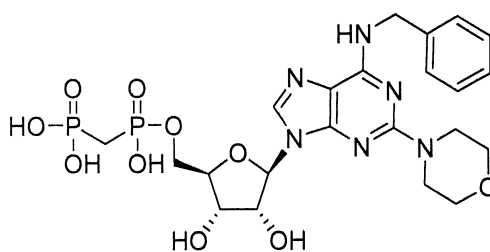
+++



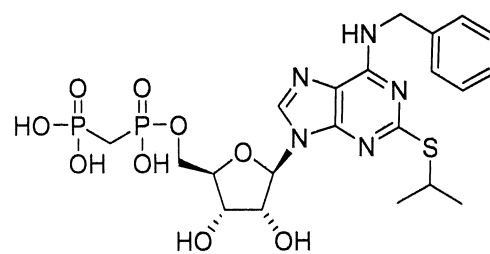
+++



+++

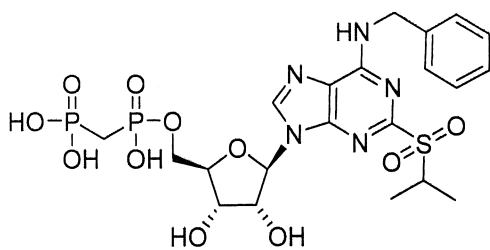


+++

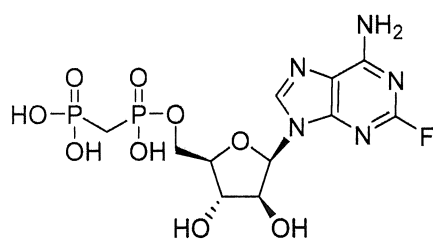


+++

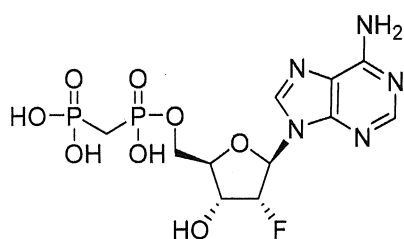
Hiệu lực



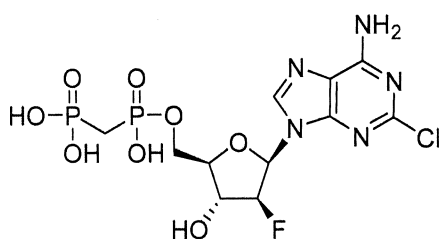
++



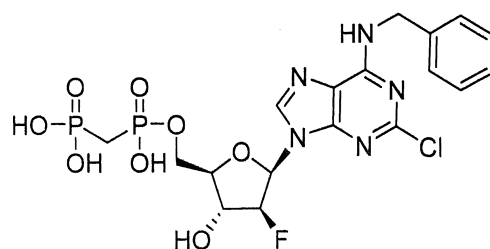
++



+

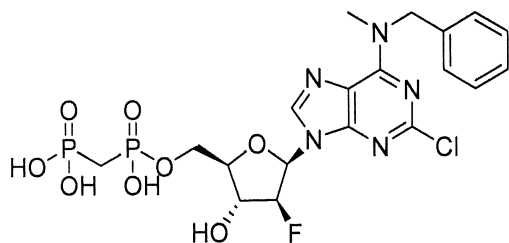


+++

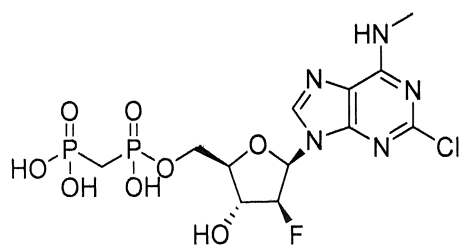


+++

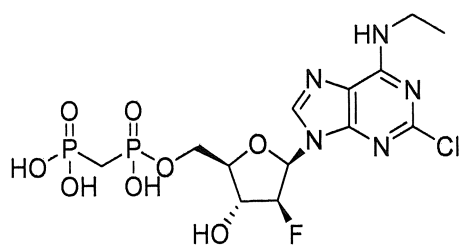
Hiệu lực



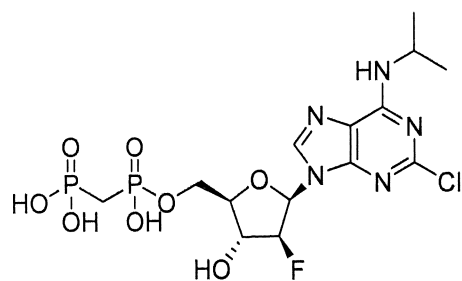
+++



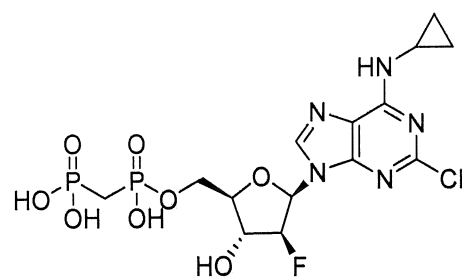
+++



+++

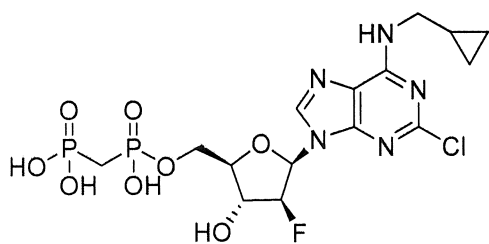


+++

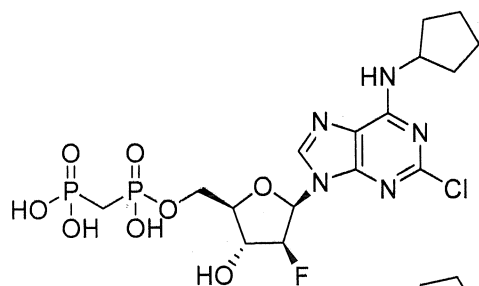


+++

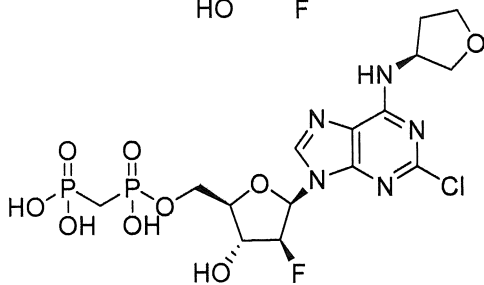
Hiệu lực



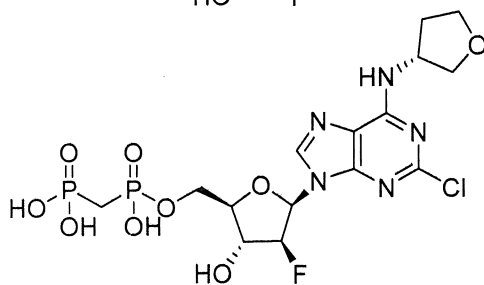
+++



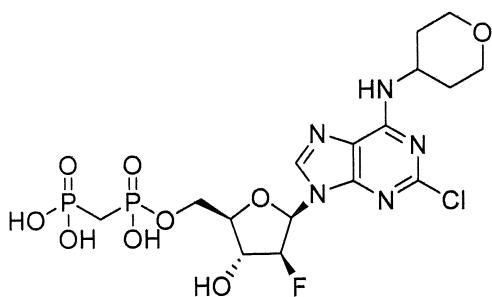
+++



+++

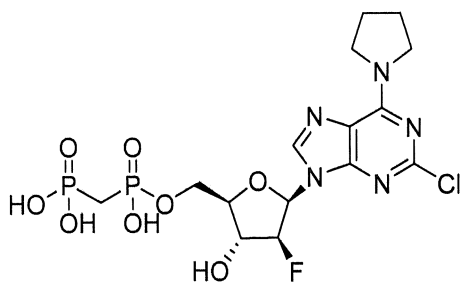


+++

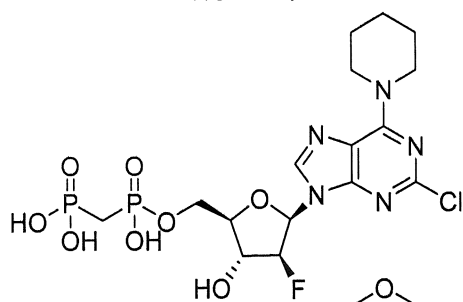


+++

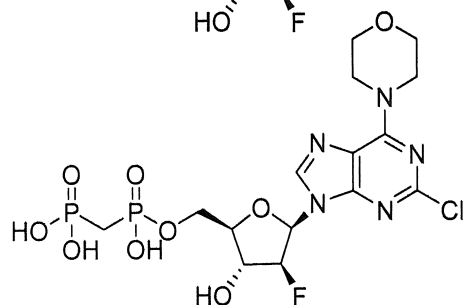
Hiệu lực



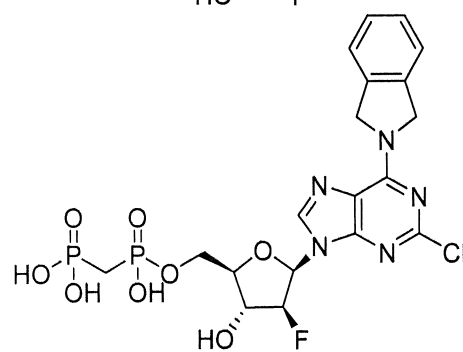
+++



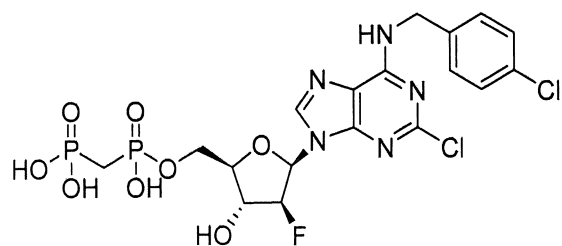
+++



+++

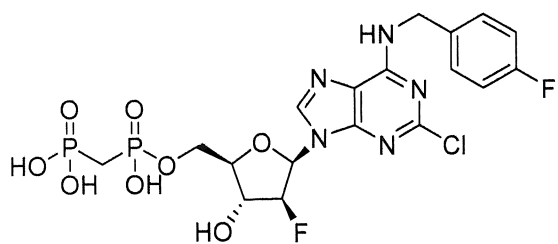


+++

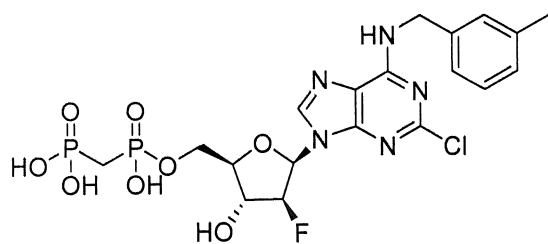


+++

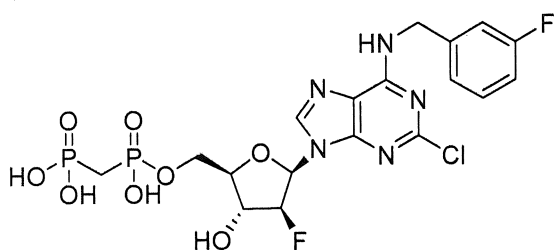
Hiệu lực



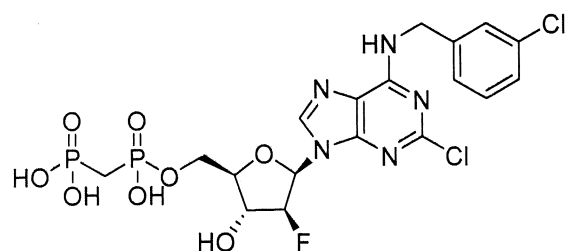
+++



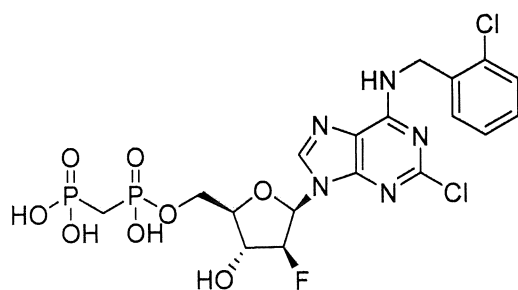
+++



+++

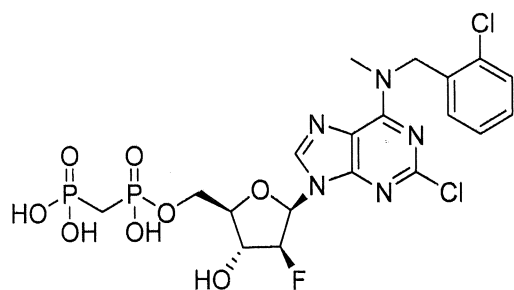


+++

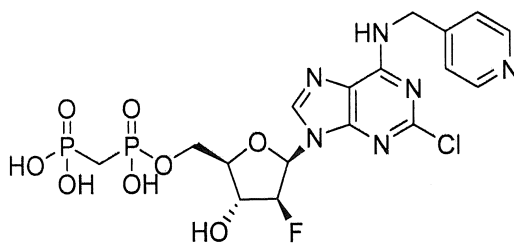


+++

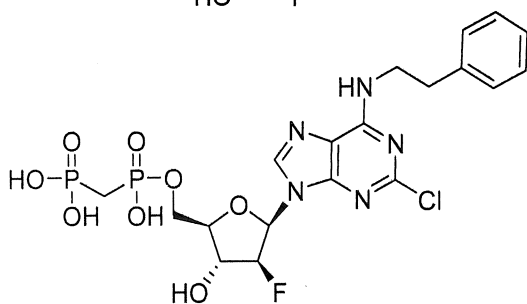
Hiệu lực



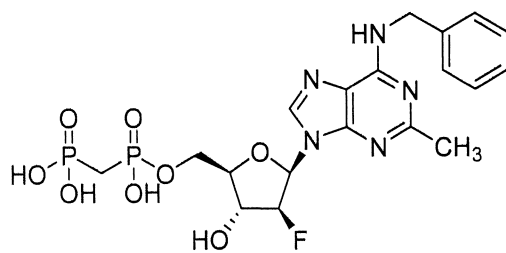
+++



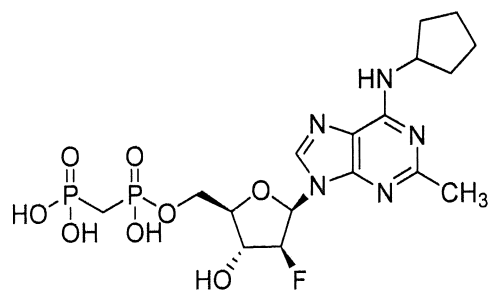
+++



+++

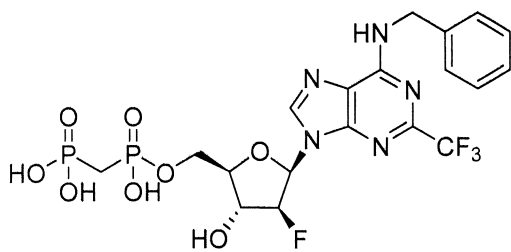


+++

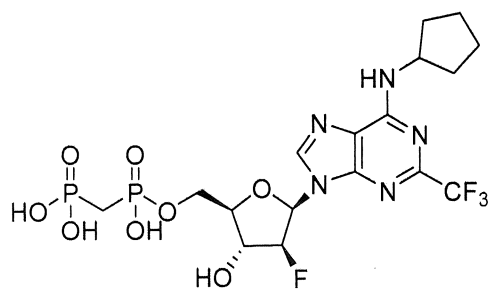


+++

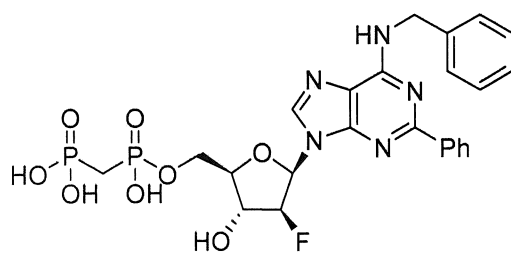
Hiệu lực



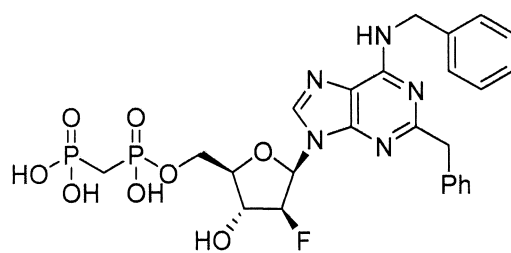
+++



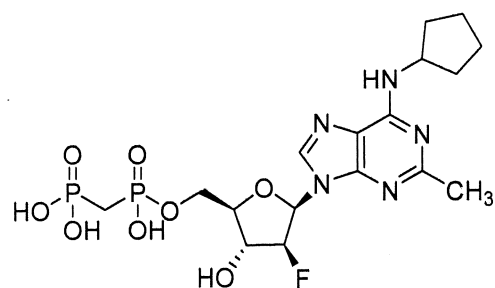
+++



+++

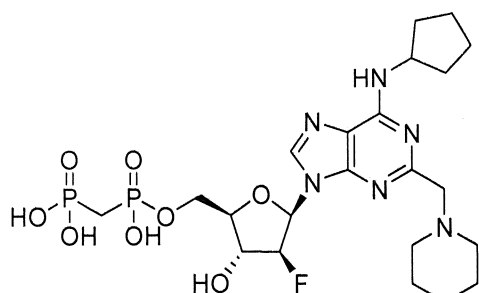


+++

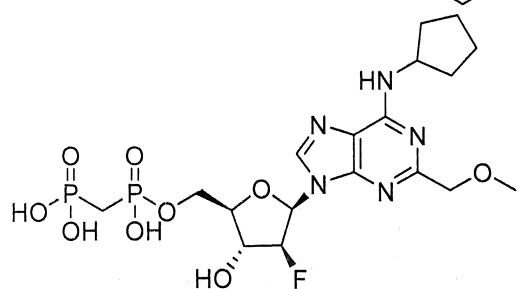


+++

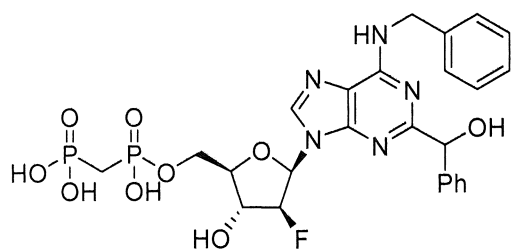
Hiệu lực



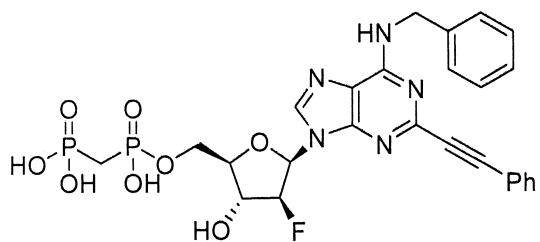
++



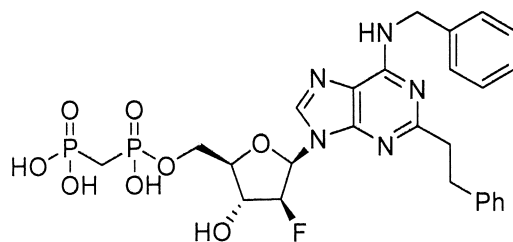
+++



+++

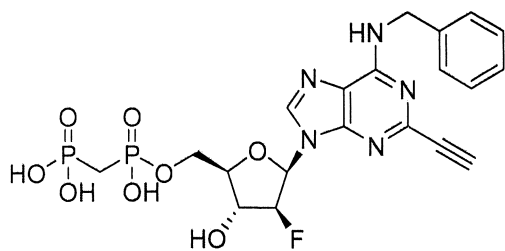


+++

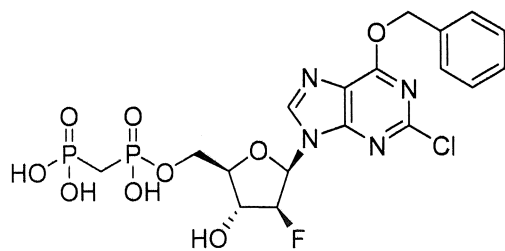


+++

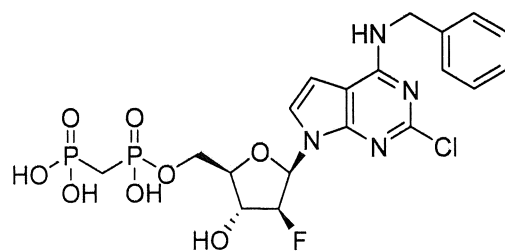
Hiệu lực



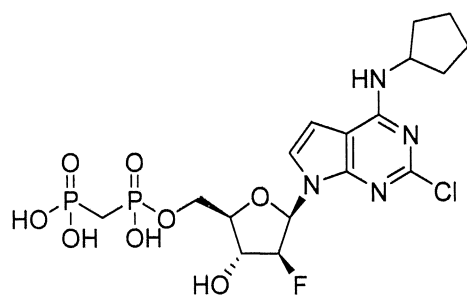
+++



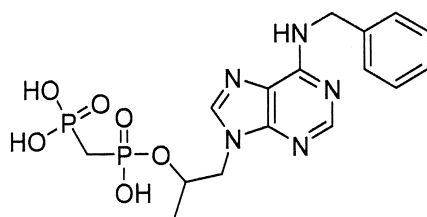
+++



+++

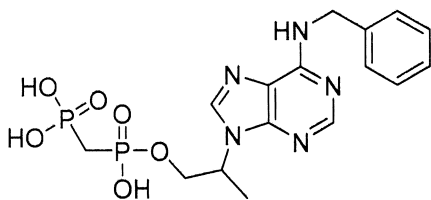


+++

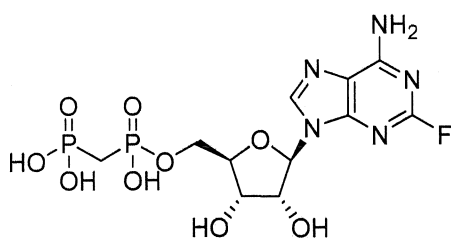


+

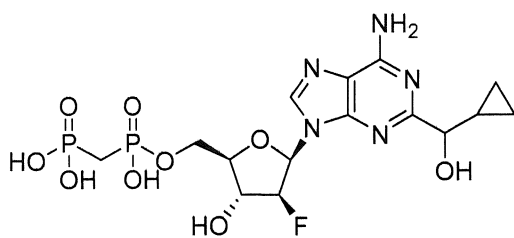
Hiệu lực



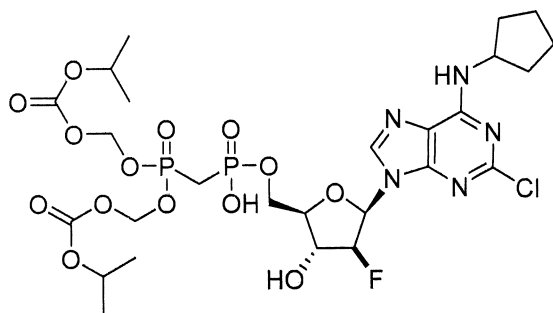
+



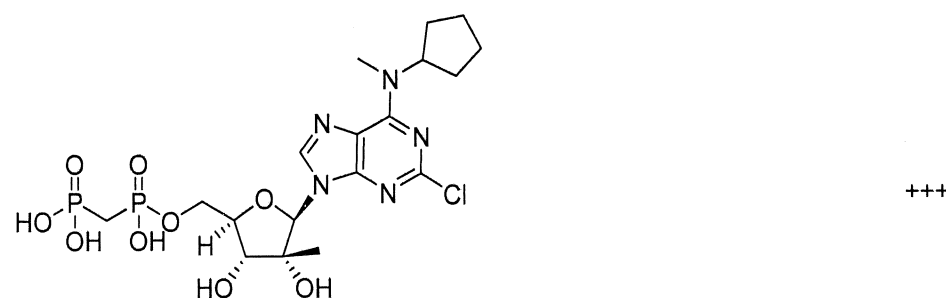
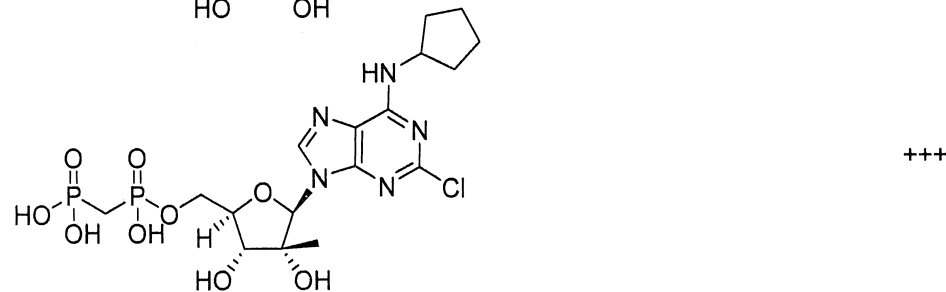
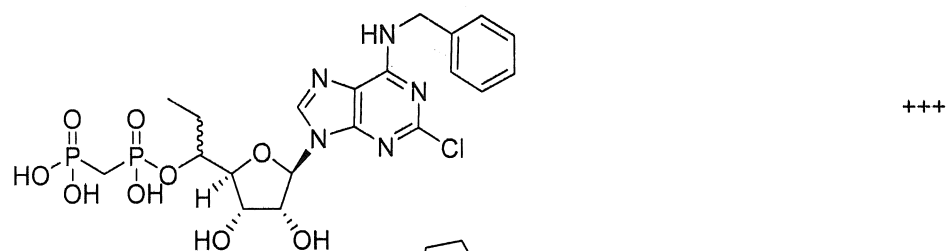
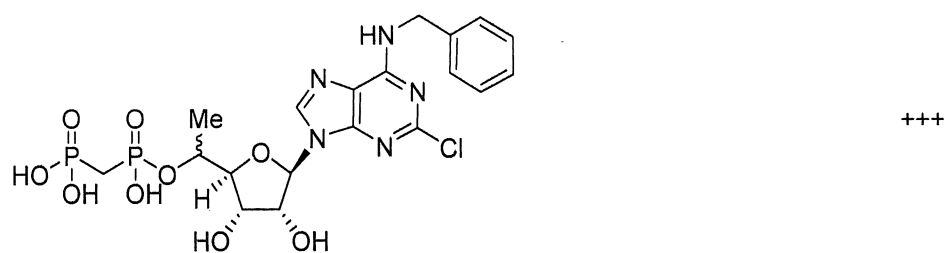
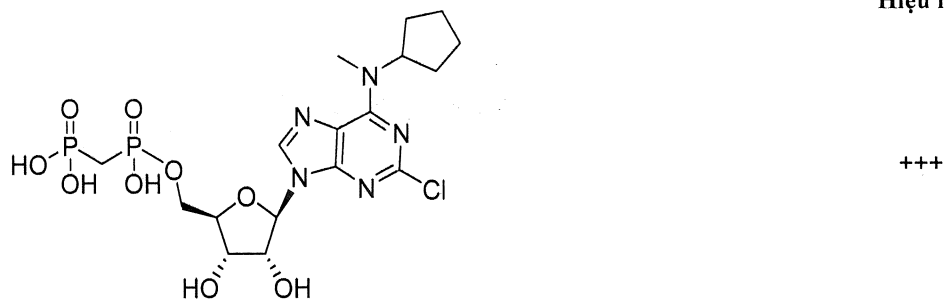
+++



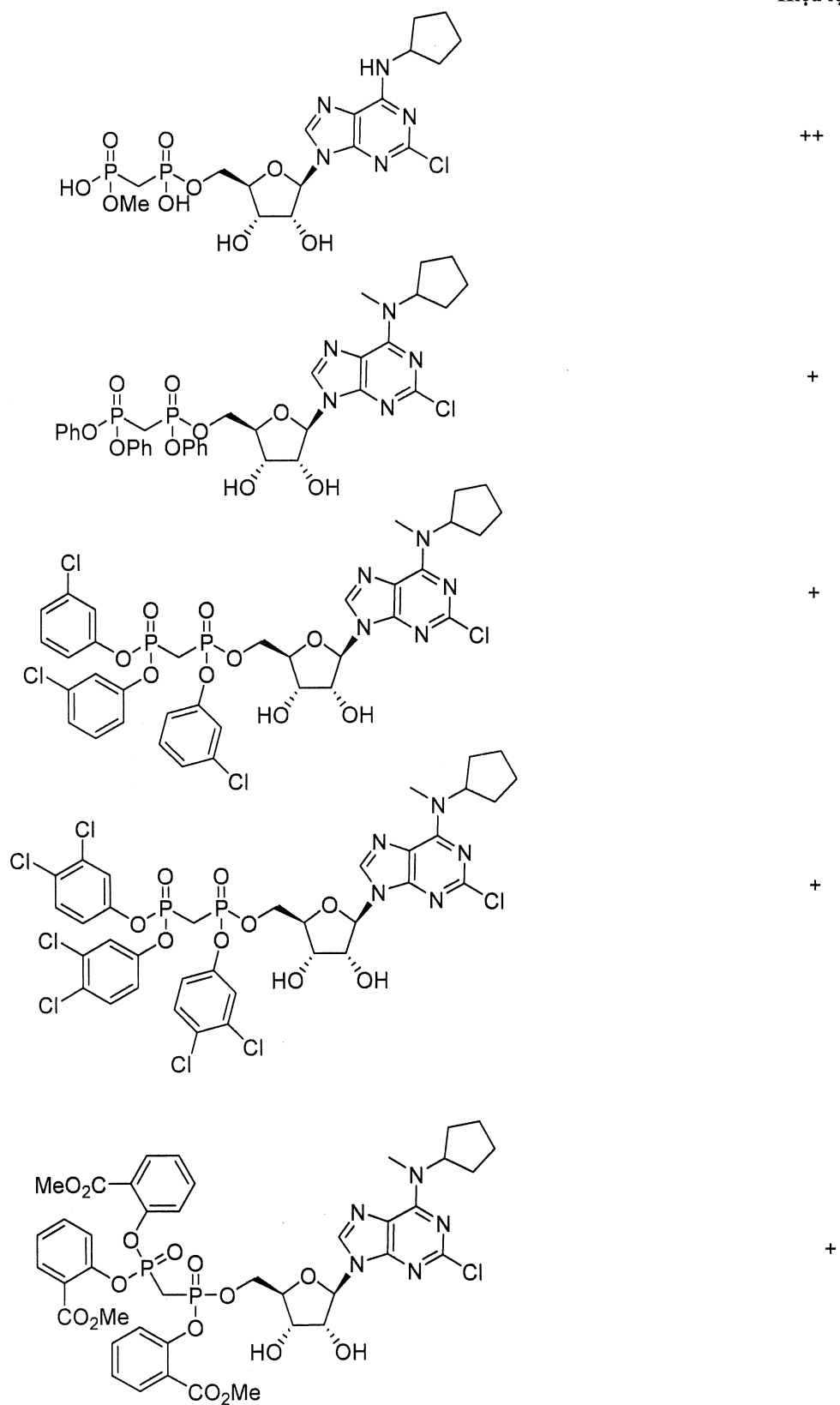
+++



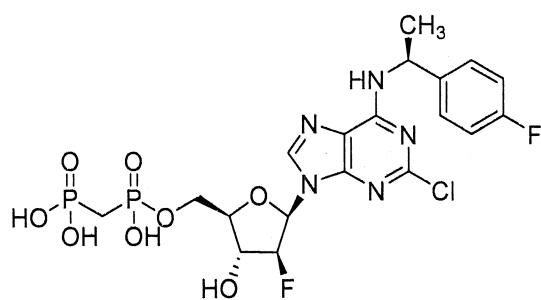
Hiệu lực



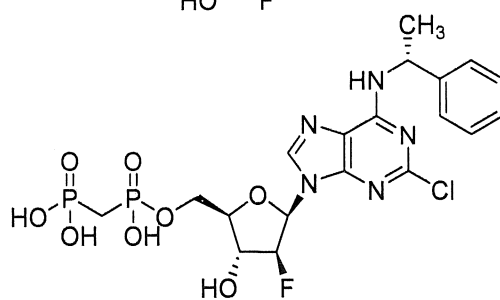
Hiệu lực



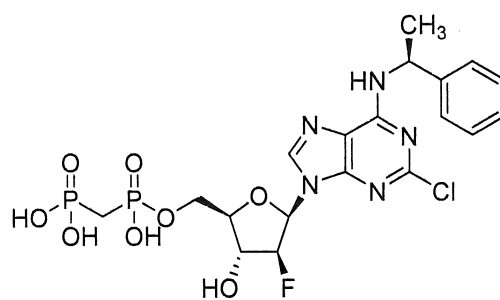
Hiệu lực



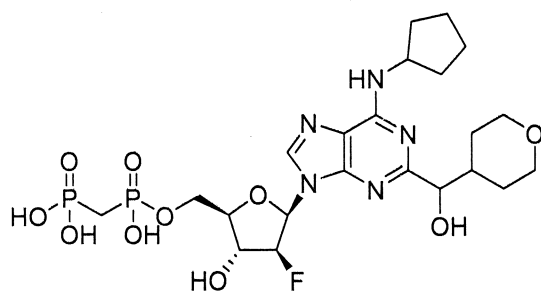
+++



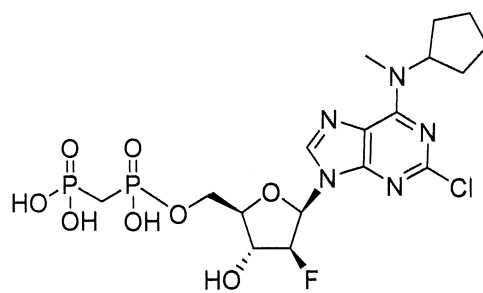
+++



+++

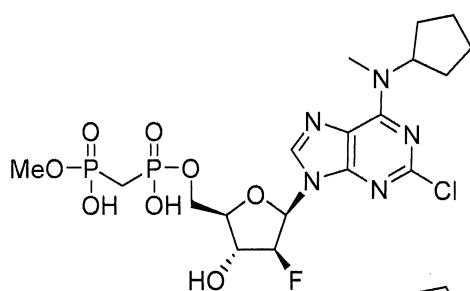


++

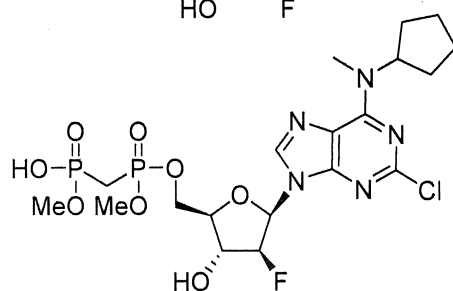


+++

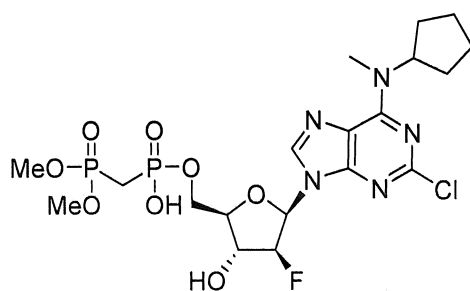
Hiệu lực



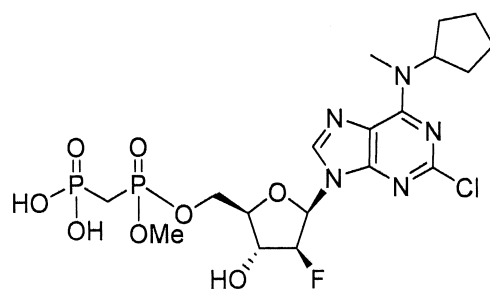
++



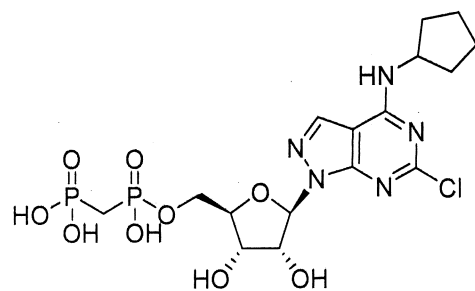
+



+

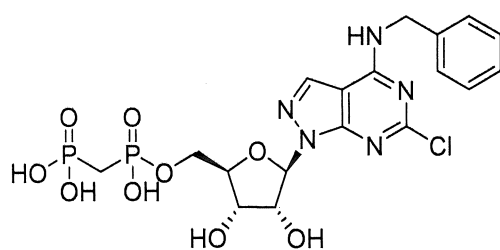


+++

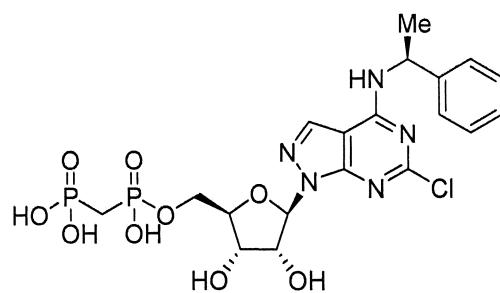


+++

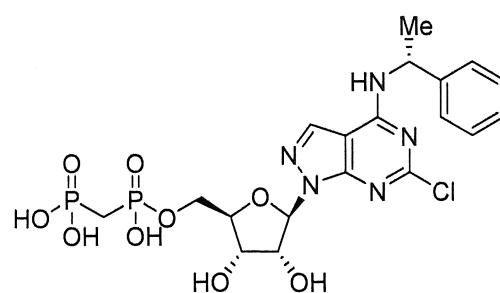
Hiệu lực



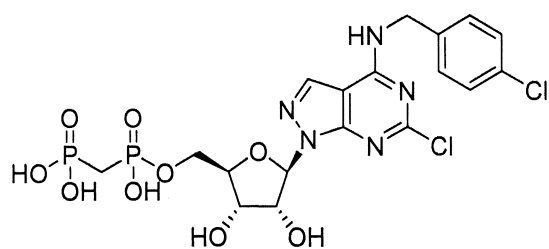
+++



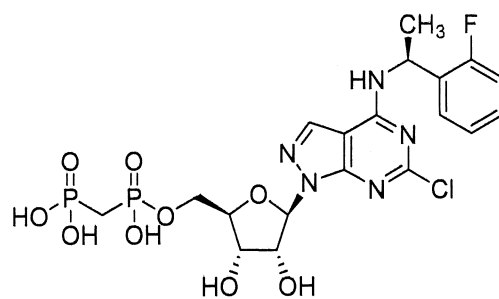
+++



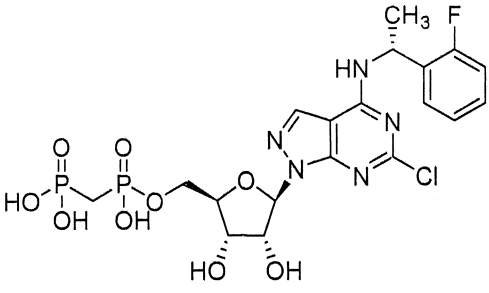
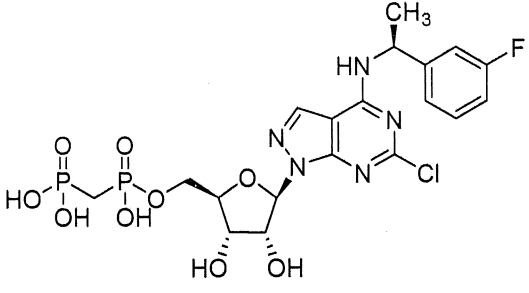
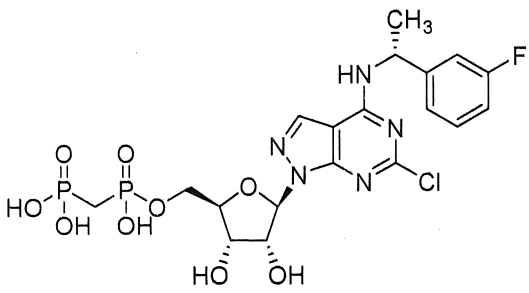
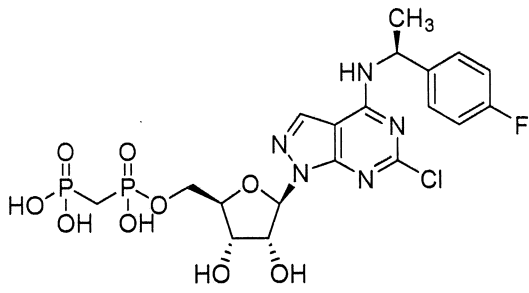
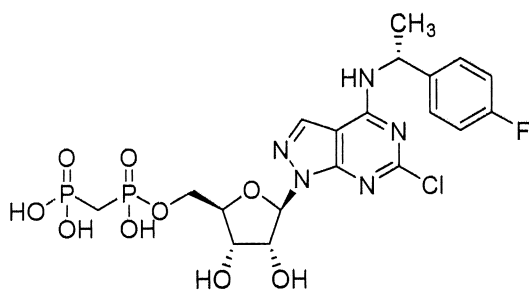
+++



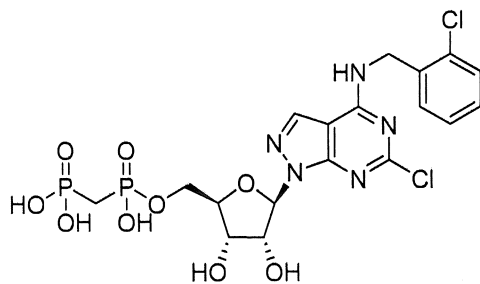
+++



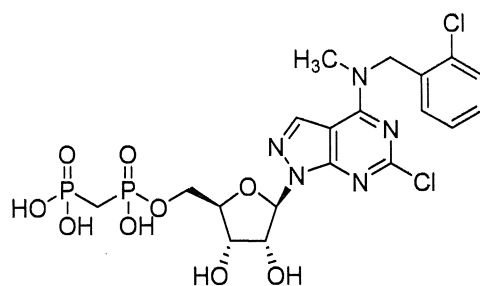
+++

	Hiệu lực
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

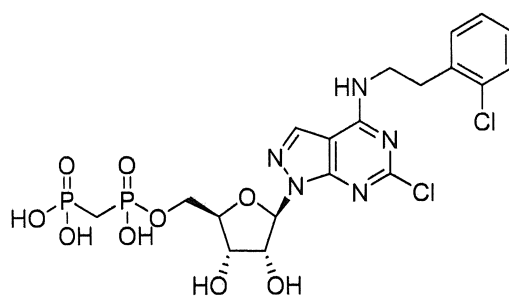
Hiệu lực



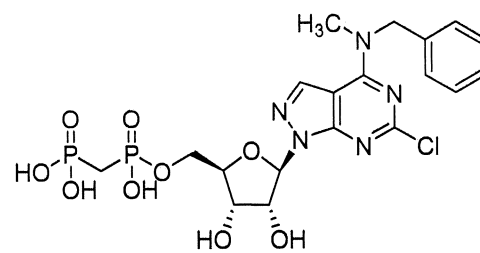
+++



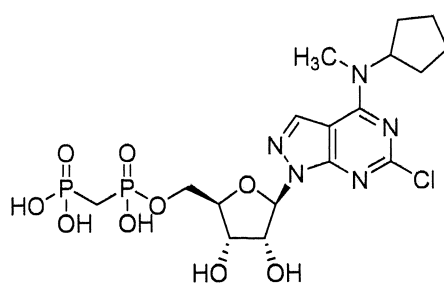
+++



+++

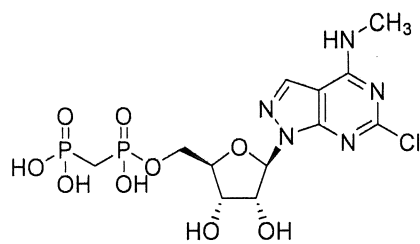


+++

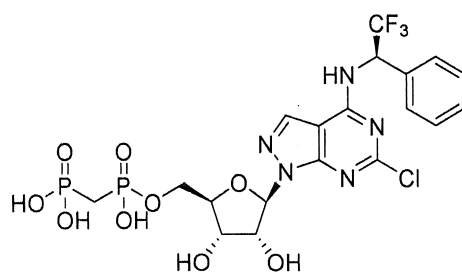


+++

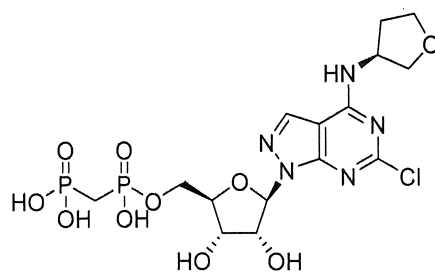
Hiệu lực



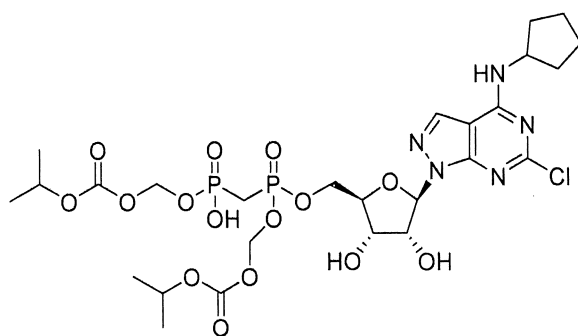
+++



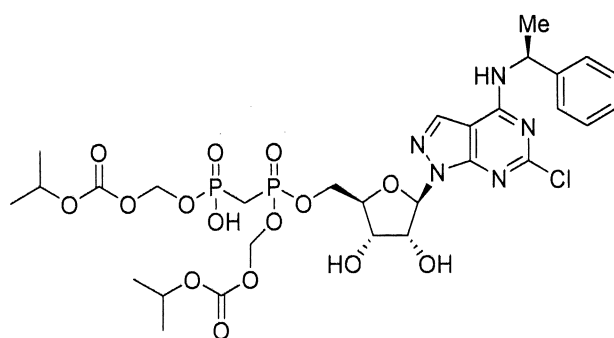
+++



+++

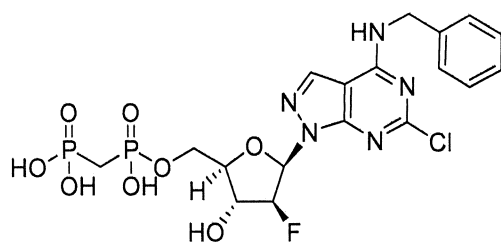


+

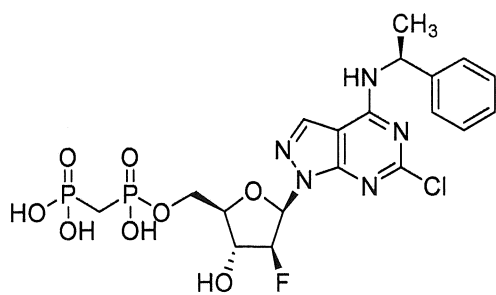


+

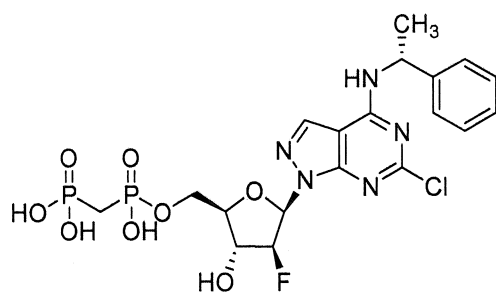
Hiệu lực



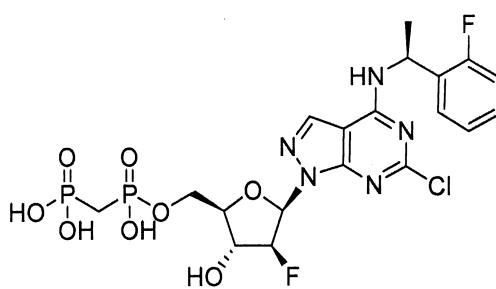
+++



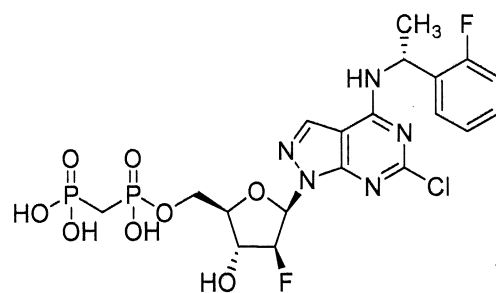
+++



+++

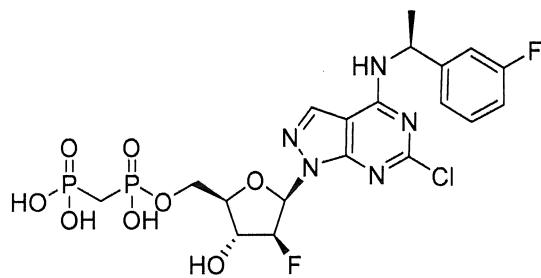


+++

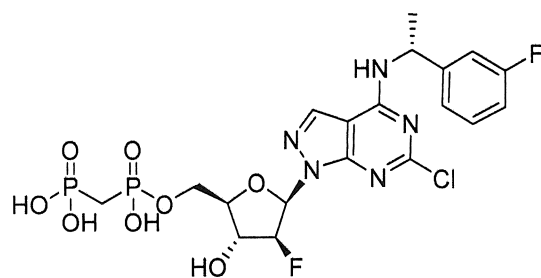


+++

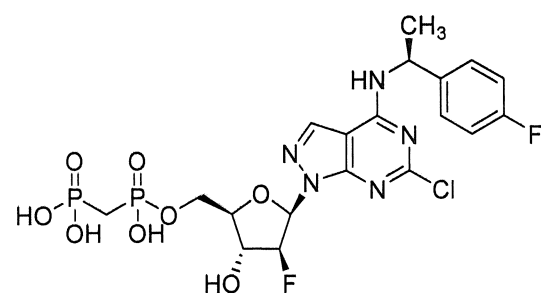
Hiệu lực



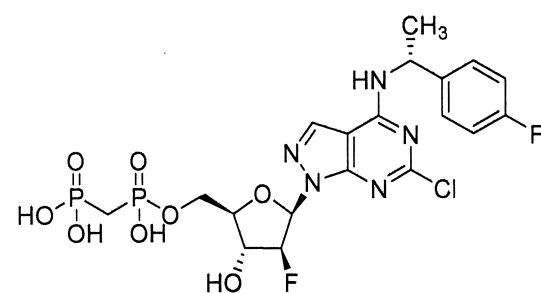
+++



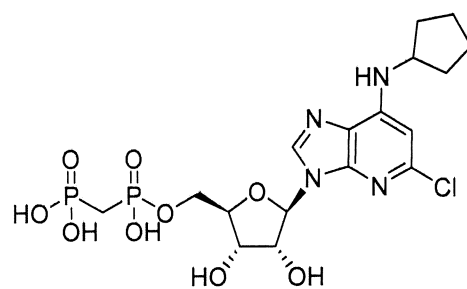
+++



+++

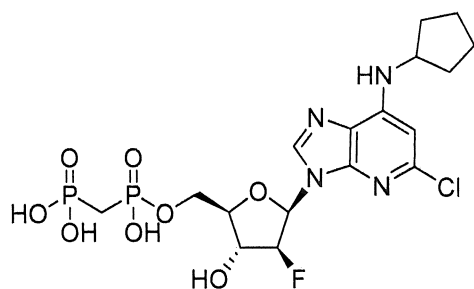


+++

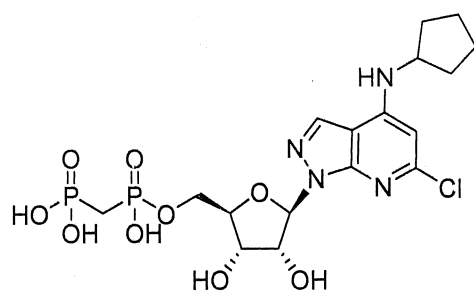


+++

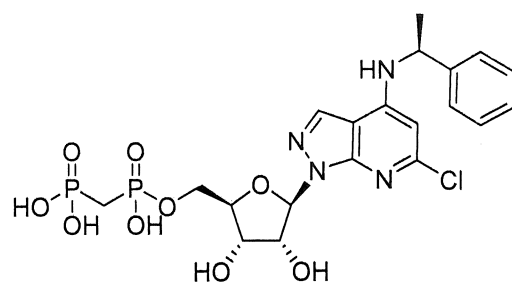
Hiệu lực



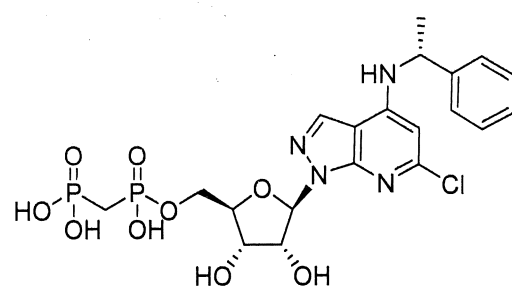
+++



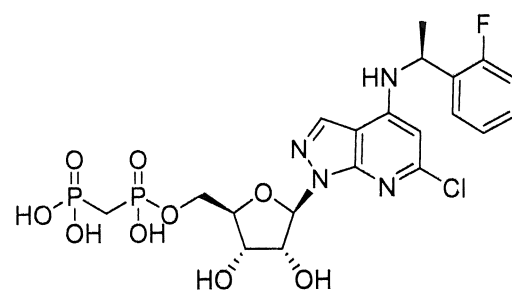
+++



+++

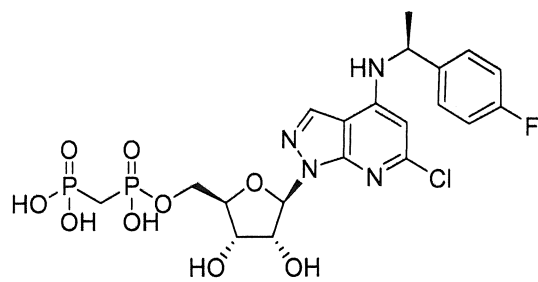


+++

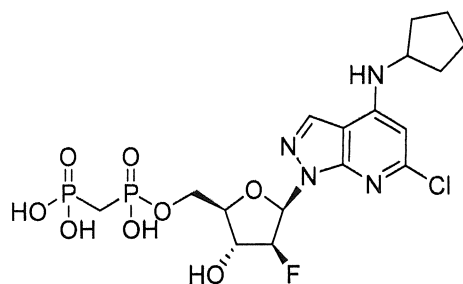


+++

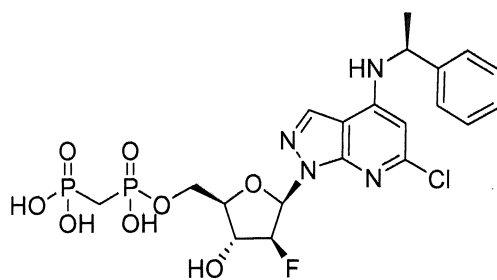
Hiệu lực



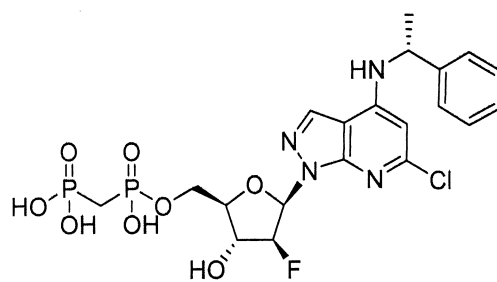
+++



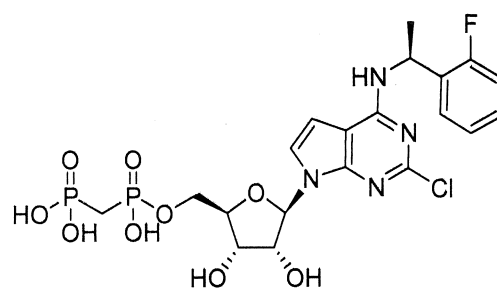
+++



+++

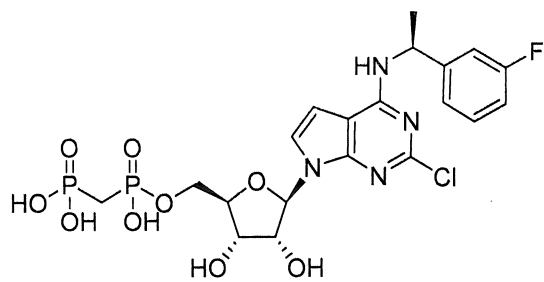


+++

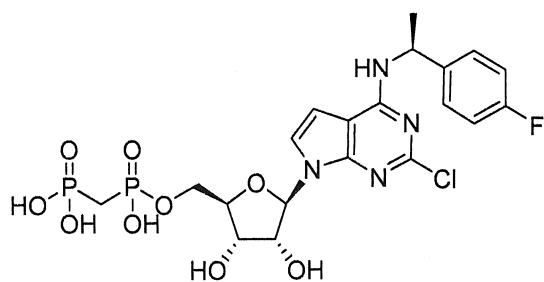


+++

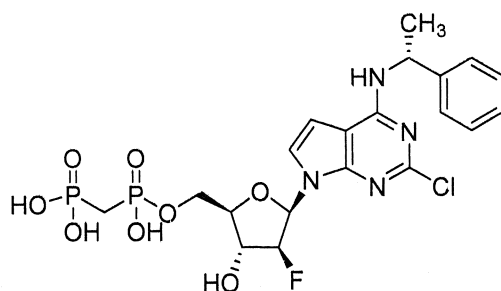
Hiệu lực



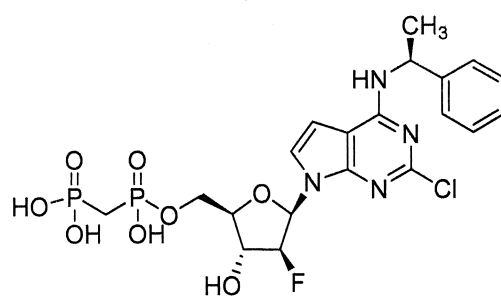
+++



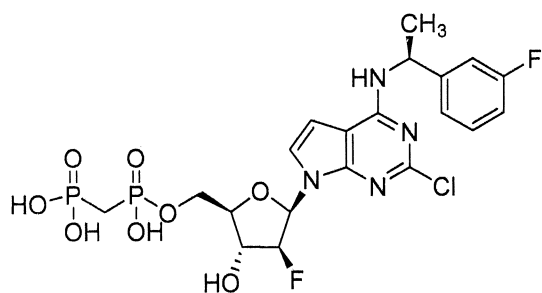
+++



+++

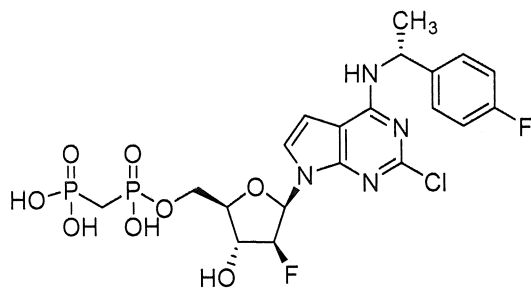


+++

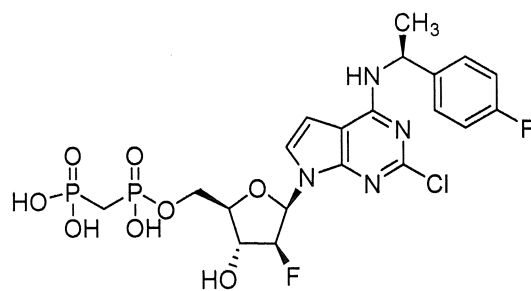


+++

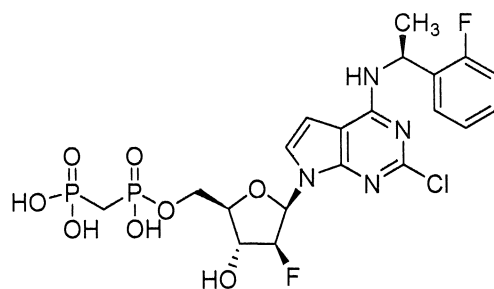
Hiệu lực



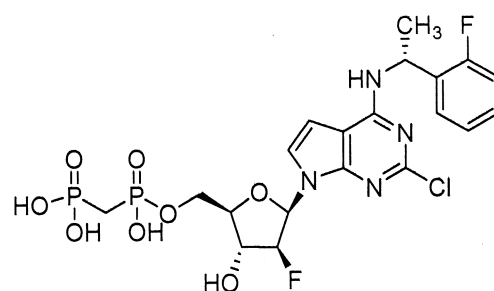
+++



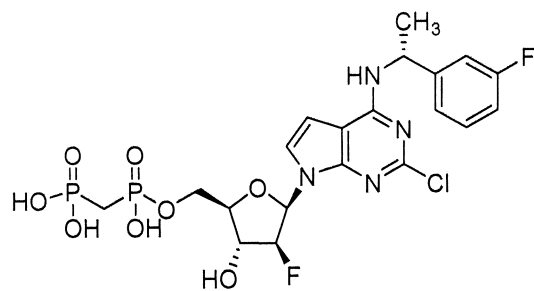
+++



+++

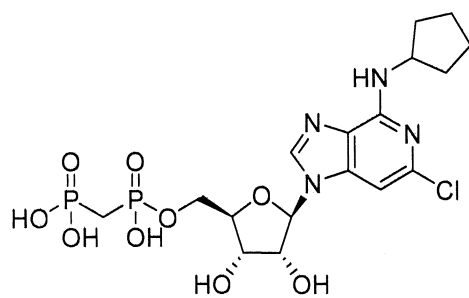


+++

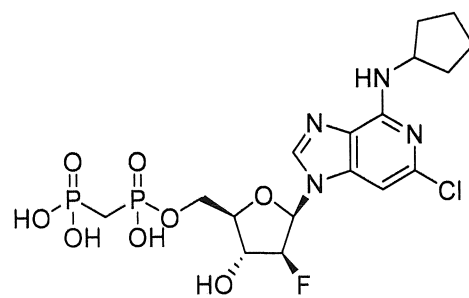


+++

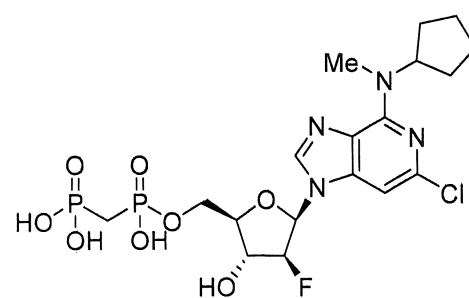
Hiệu lực



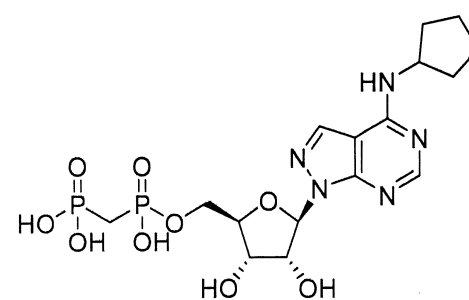
+++



+++



+++



+++

Ví dụ sinh học

Nguyên liệu và phương pháp

Các nguyên liệu và các phương pháp chung được áp dụng, khi được chỉ định, hoặc có thể được dùng trong các ví dụ dưới đây:

Các phương pháp chuẩn trong lĩnh vực sinh học phân tử được bộc lộ trong các tài liệu khoa học (ví dụ, xem tài liệu: Sambrook và Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; và Ausubel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y., mà bộc lộ việc tách dòng ở các tế bào vi khuẩn và việc gây đột biến ADN (Vol. 1), tách dòng ở tế bào của động vật có vú và tế bào nấm men (Vol. 2), các thể tiếp hợp glyco và biểu hiện protein (Vol. 3), và tin sinh học (Vol. 4)).

Các tài liệu khoa học mô tả các phương pháp tinh chế protein, bao gồm việc làm kết lắng miễn dịch, sắc ký, điện di, ly tâm, và kết tinh, cũng như phân tích hóa học, biến đổi theo phương pháp hóa học, cải biến sau dịch mã, tạo ra protein dung hợp, và glycosyl hóa các protein (ví dụ, xem tài liệu: Coligan, *et al.* (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY).

Các gói phần mềm và các cơ sở dữ liệu để xác định, ví dụ, các đoạn kháng nguyên, các trình tự dẫn đầu, gấp protein, các miền chức năng, các vị trí glycosyl hóa, và duỗi thẳng trình tự, là sẵn có (ví dụ, xem tài liệu: GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); và DeCypher™ (TimeLogic Corp., Crystal Bay, NV).

Có nhiều tài liệu về các thử nghiệm và các kỹ thuật thí nghiệm khác mà có thể áp dụng làm cơ sở để đánh giá các hợp chất theo sáng chế.

Ức chế hoạt tính ecto-5'-nucleotidaza. Các hợp chất được đánh giá để xác định hoạt tính ức chế ecto-5'-nucleotidaza của chúng (CD73). Một cách vắn tắt, các tế bào CHO-K1 đã được chuyển nhiễm ổn định với CD73 của người được tạo ra bởi LakePharma (Belmont, CA) bằng cách áp dụng việc tách dòng phân tử CD73 của người (xem: <http://www.uniprot.org/uniprot/P21589>) và vật truyền biểu hiện biểu hiện tạm thời của động vật có vú (P21589.1). Sau khi lựa chọn chất kháng sinh trong môi trường tế bào CD OptiCHO (do Invitrogen cung cấp, số catalog# 12681-011) chứa 5µg/ml puromyxin và 200µg/ml Hygromyxin B, vốn huyền phù gồm các tế bào CHO-

CD73 được gom và làm đông lạnh trong 7,5% DMSO trong môi trường tế bào không có chất kháng sinh.

Vào ngày thử nghiệm, một bình chứa các tế bào CHO-CD73 được rã đông và tạo huyền phù trong môi trường thử nghiệm mà chứa 20mM HEPES, độ pH=7,4, 137mM NaCl, 5,4mM KCl, 1,3mM CaCl_2 , 4,2mM NaHCO_3 và 0,1% glucoza. Để thử nghiệm khả năng của các hợp chất trong việc ức chế hoạt tính enzym của CD73, 2 μ l chứa 500 μ M các hợp chất đã được hòa tan trong DMSO (50 $\times$) được bổ sung vào đĩa polystyren loại có 96 lỗ chứa 58 μ l dung dịch đệm thử nghiệm. Tiếp theo, 20 μ l tế bào CHO-CD73 trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung vào đĩa thử nghiệm, tiếp theo là 20 μ l chứa 125 μ M AMP (Adenosin 5'-monophosphat monohydrat) trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các điều kiện thử nghiệm cuối cùng bao gồm 2500 tế bào trong mỗi lỗ trong 2% DMSO và 25 μ M cơ chất AMP. Sau thời gian 50 phút ủ (ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2) và ly tâm với tốc độ 225 $\times$ g trong thời gian 5 phút, 80 μ l dịch nổi được chuyển sang đĩa Spectra loại 96 lỗ (do PerkinElmer cung cấp, mã số sản phẩm # 6005640) mà đã được phân tán sơ bộ với 20 μ l các chất phản ứng thử nghiệm đo màu PiColorLock Gold (do Thermo cung cấp, danh mục sản phẩm số 30 300 30). Lượng phosphat vô cơ được xác định bằng cách đọc mức hấp thụ ở 620nm trên đầu đọc đĩa EnVision Multilabel (do PerkinElmer cung cấp). Hoạt tính enzym của CD73 là dựa trên lượng phosphat tạo ra. Tỷ lệ phần trăm của hoạt tính được tính trên cơ sở DMSO và không có lỗ đối chứng tế bào. Trị số IC_{50} của các hợp chất được xác định bằng cách khớp hồi quy phi tuyến tính theo bốn thông số của tỷ lệ phần trăm của hoạt tính trong phần mềm GraphPad Prism.

Đánh giá được lực học và được động học. Thử nghiệm được lực học có thể dựa trên cơ sở đo lượng adenosin trong huyết thanh gián tiếp qua CD73. Lượng adenosin có thể được xác định theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC), và lượng hợp chất trong huyết thanh còn có thể tùy ý được xác định trong cùng đợt sắc ký lỏng cao áp.

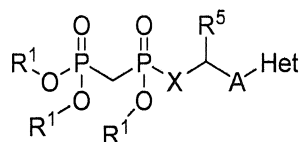
Các phương án cụ thể về sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này, kể cả các cách thức tốt nhất để thực hiện mà các tác giả sáng chế để thực hiện sáng chế đã biết. Sau khi tham khảo phần mô tả nêu trên, các phương án thay đổi đối với các phương án đã được bộc lộ có thể trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết về lĩnh vực kỹ thuật này, và kỳ vọng rằng người có hiểu biết về lĩnh vực kỹ thuật này có thể áp dụng các thay đổi đó khi thích hợp. Do đó, dự định rằng sáng chế được thực hiện theo cách khác cách đã được bộc lộ trong bản mô tả này, và sáng chế bao gồm tất cả các cải biến và phương án tương đương của đối tượng nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ như

được xác định theo luật pháp hiện hành. Hơn thế nữa, tổ hợp bất kỳ gồm các yếu tố đã được bộc lộ trên đây trong tất cả các biến thể có thể của chúng được bao trùm trong phạm vi của sáng chế trừ khi có quy định khác hoặc được chỉ rõ theo cách khác là trái với phạm vi này.

Tất cả các tài liệu công bố, công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, số hiệu gửi lưu, và các tài liệu viện dẫn khác đã trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn như là từng tài liệu hoặc công bố được nêu rõ và riêng lẻ để được kết hợp vào đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó, trong đó,
mỗi R¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý, aryl đã được thế tùy ý, và -C(R²R²)-O-C(O)-OR³, hoặc hai nhóm R¹ được tổ hợp theo cách tùy ý để tạo nên nhân có 5 cạnh đến 7 cạnh;

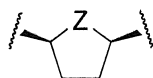
mỗi R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý;

mỗi R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, và aryl đã được thế tùy ý;

R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH₂, và S;

A là

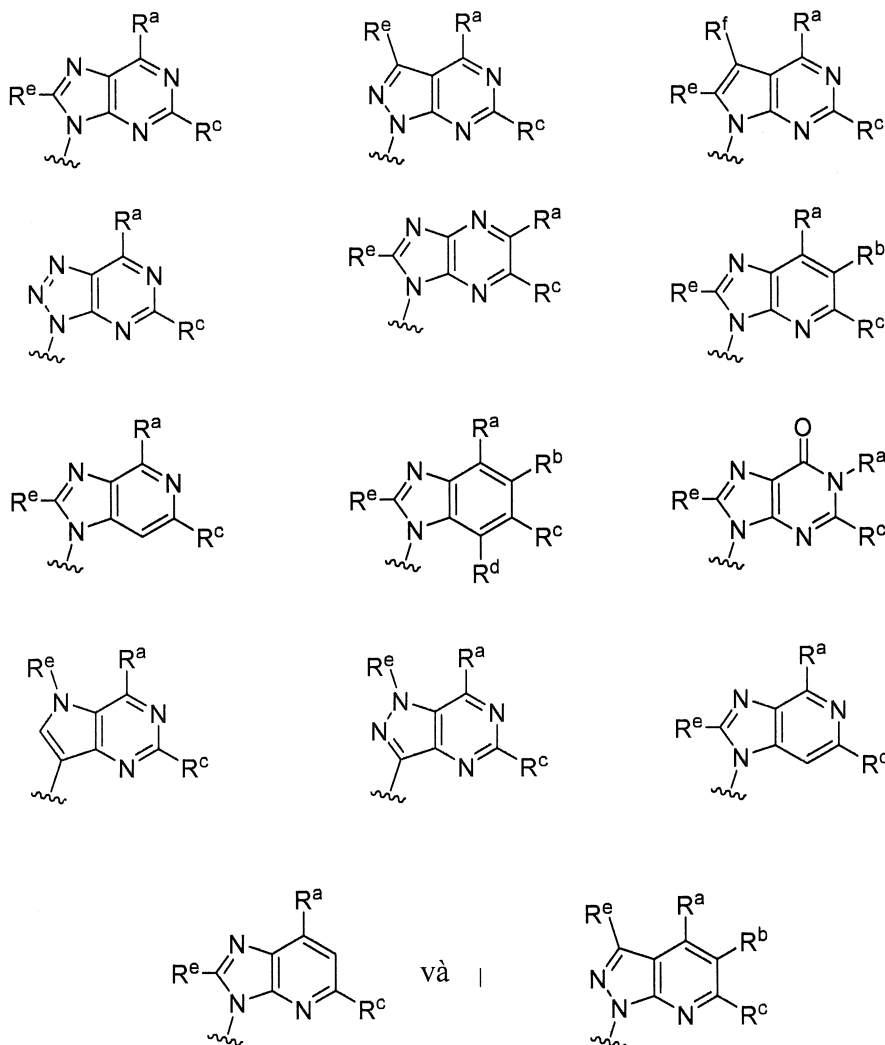


mà được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R⁶;

Z được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR⁶, NR⁶, và O;

mỗi R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH₃, OH, CN, F, C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý, và OC(O)-C₁-C₆ alkyl; và tùy ý hai nhóm R⁶ ở các đỉnh liền kề trên nhân được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là 1 nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân;
và

Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

R^c và R^d được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$;

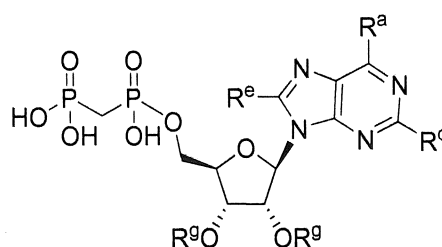
R^e và R^f được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl đã được thể tùy ý;

mỗi X^1 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl đã được thể tùy ý, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy

ý, xycloheteroalkylC₁-C₄alkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, aryl đã được thể tùy ý, arylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, heteroaryl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, và tùy ý, hai nhóm R⁷ gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, đã được dung hợp tùy ý vào nhân aryl;

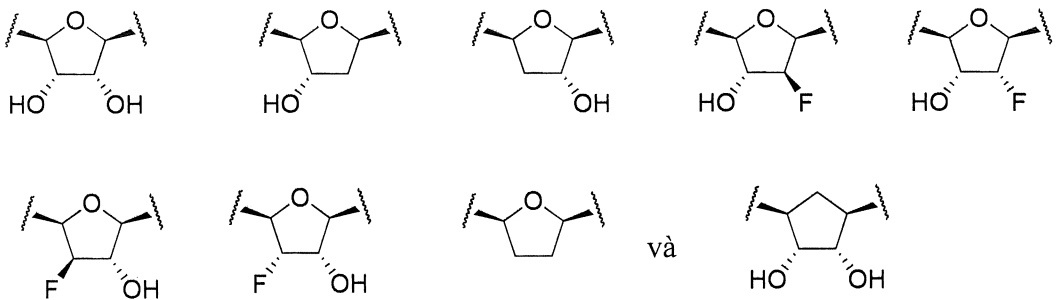
với điều kiện rằng các hợp chất này là khác với các hợp chất trong đó tổ hợp của X, A, và Het tạo nên



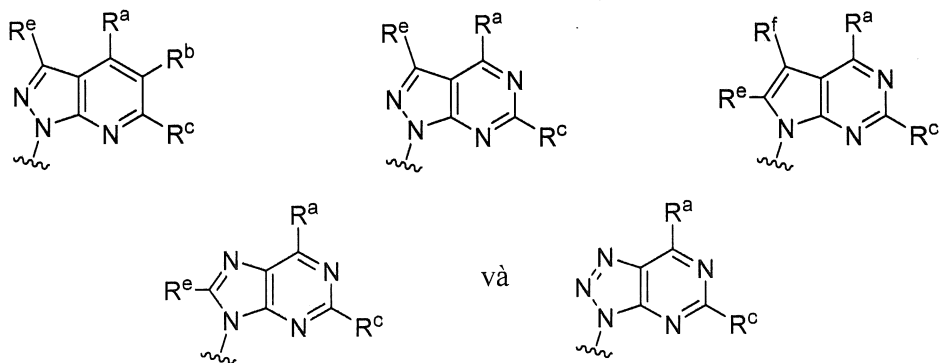
trong đó R^g là H hoặc hai nhóm R^g được tổ hợp để tạo nên axetonid; và hoặc

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, -OCH₂Ph, -SCH₂Ph, -NH₂, metylamino, etylamino, đimetylamin, dietylamin, N-metyl-N-etylamin, phenylamin, benzylamin, 1-phenyletylamin, 2-phenyletylamin, N-benzyl-N-etylamin, N-benzyl-N-metylamin, đibenzylamin, 4-aminobenzylamin, 2-clorobenzylamin, 3-clorobenzylamin, 4-clorobenzylamin, 4-hydroxybenzylamin, 4-metoxibenzylamin, 4-nitrobenzylamin, hoặc 4-sulfamoylbzenzylamin; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là -NH₂, và R^e là brom, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamin, và R^e là brom; hoặc
- (iv) R^c là amino, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, đimetylamin, dietylamin, benzylamin hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (v) R^c là clo, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamin, 2-clorobenzylamin, 1-phenyletylamin, (S)-1-phenyletylamin, (R)-1-phenyletylamin hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (vi) R^c là iot, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamin hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (vii) R^a là amino, R^e là hydro, và R^c là piperaziny, thioalyl hoặc xyclohexyletylthio.

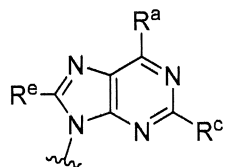
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm:



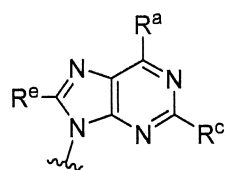
3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó, trong đó Het được chọn từ nhóm bao gồm:



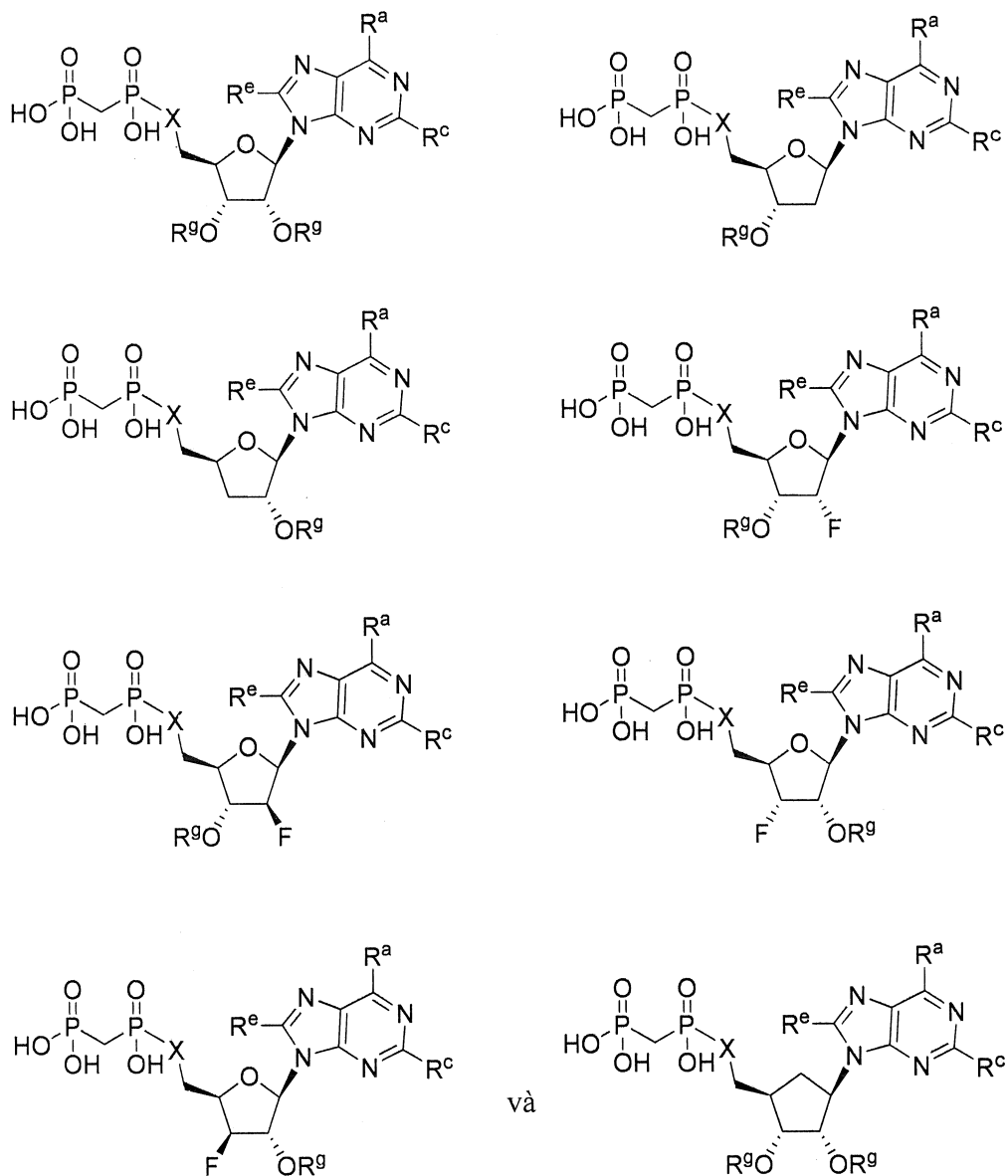
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het là:



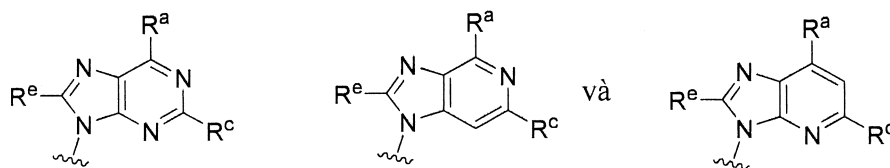
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het có công thức:

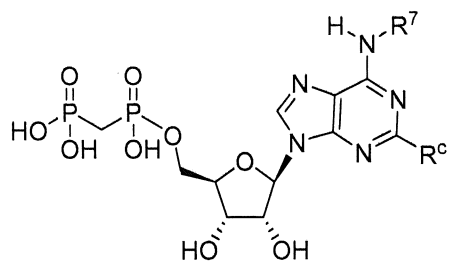


6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^c không là hydro.
7. Hợp chất theo điểm 6, có công thức được chọn từ nhóm bao gồm:

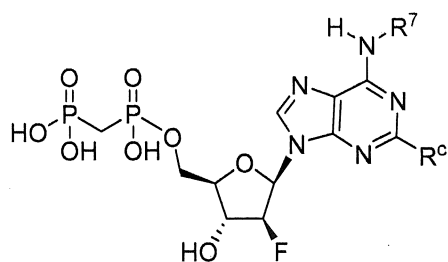


8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là H.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là H, và X là O.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là H, X là O, và mỗi R^1 là H.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het được chọn từ

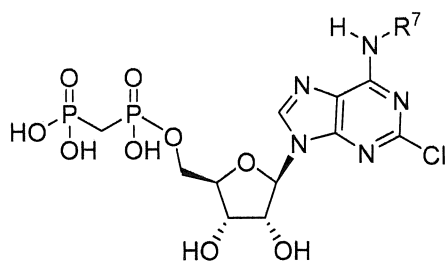




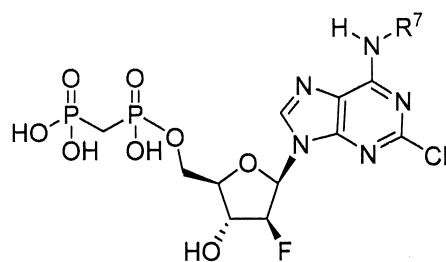
13. Hợp chất theo điểm 7 có công thức:



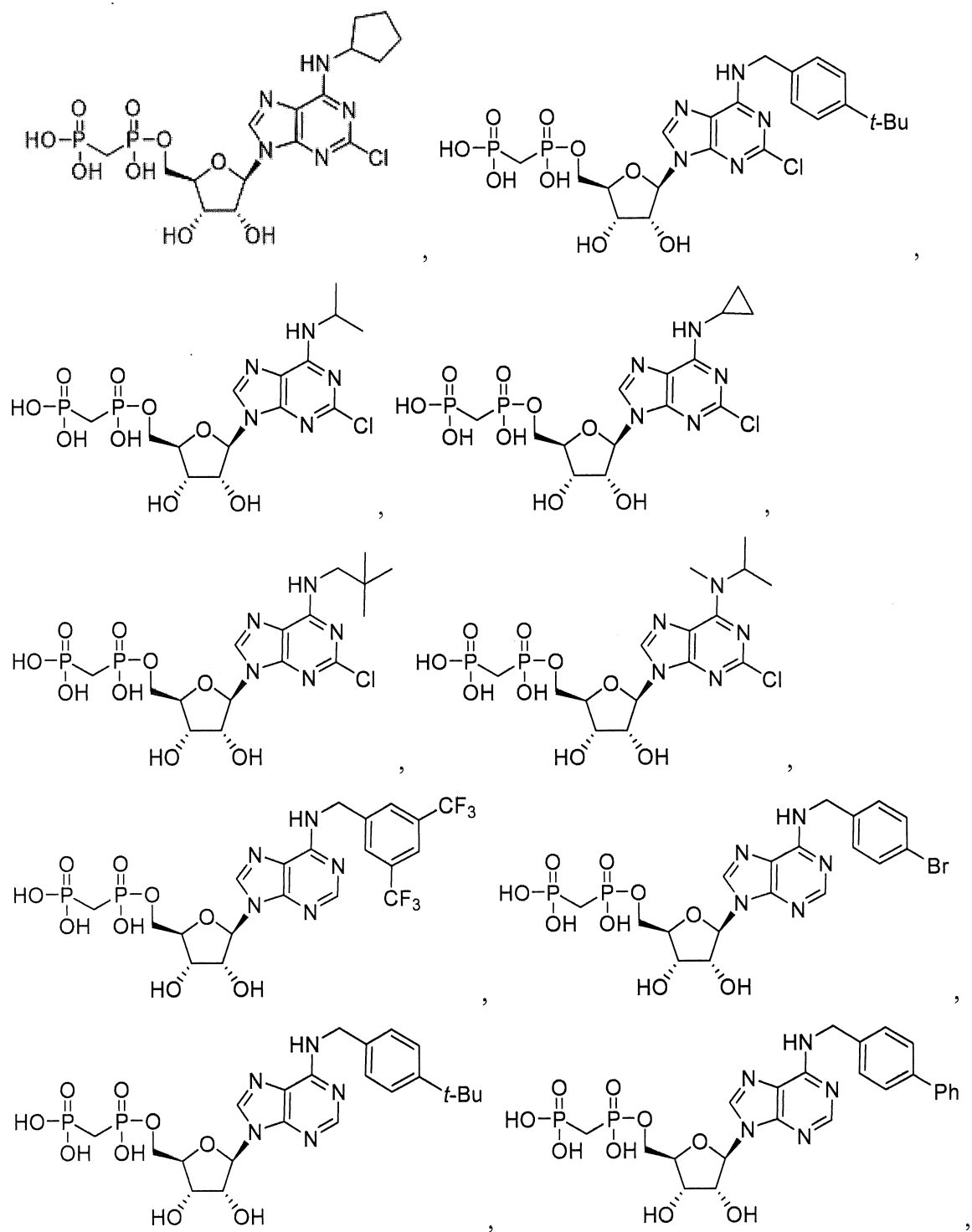
14. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:

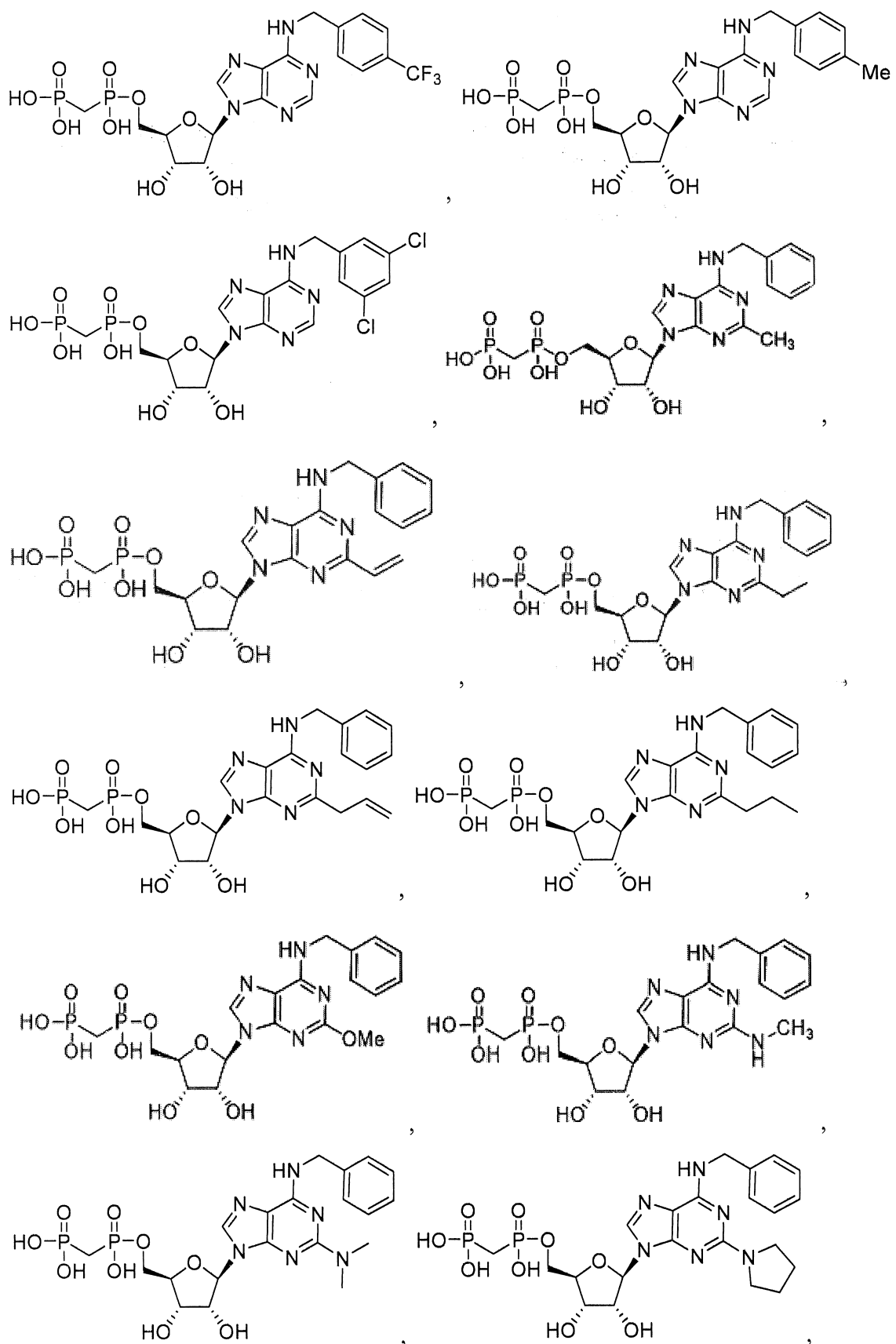


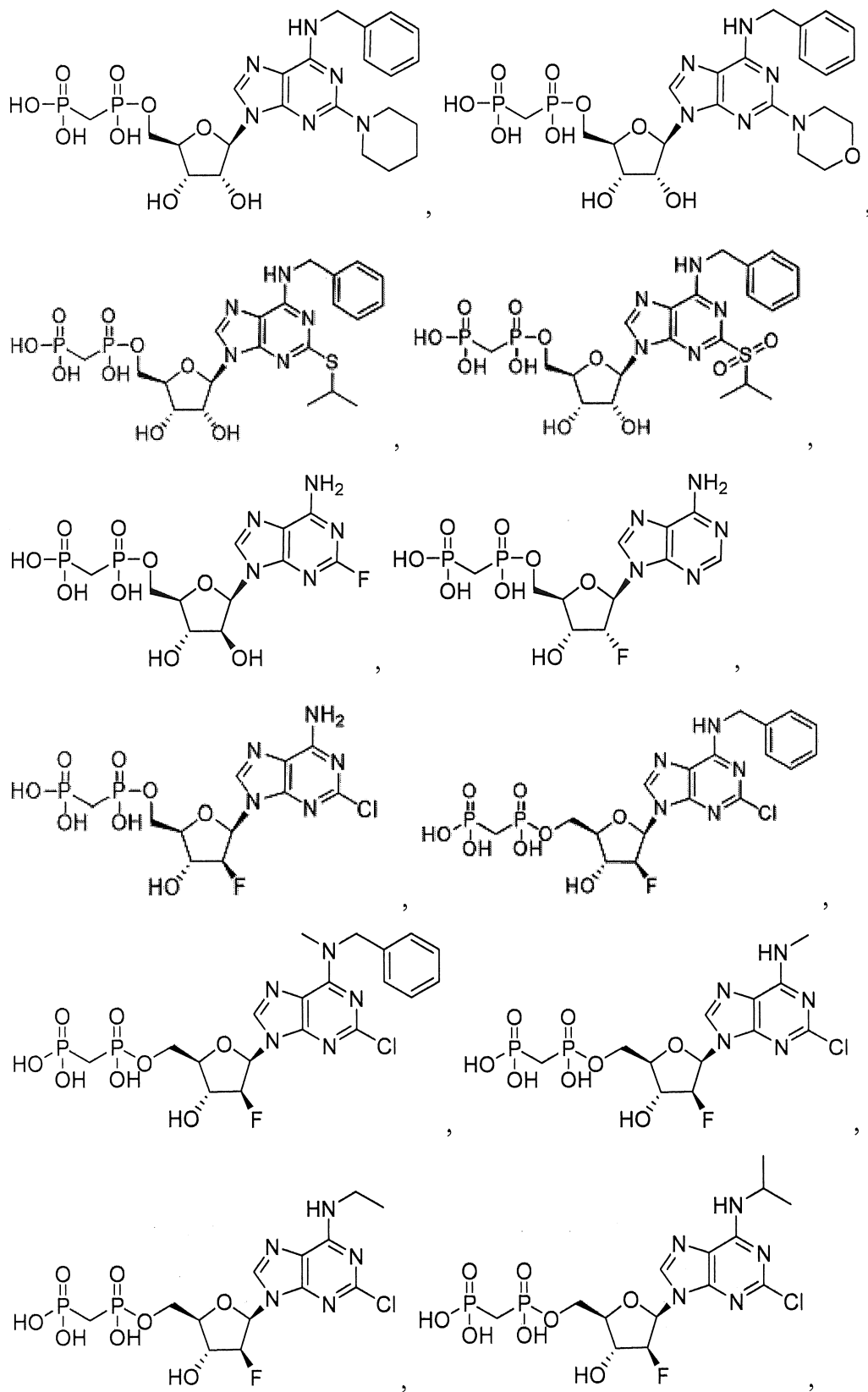
15. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:

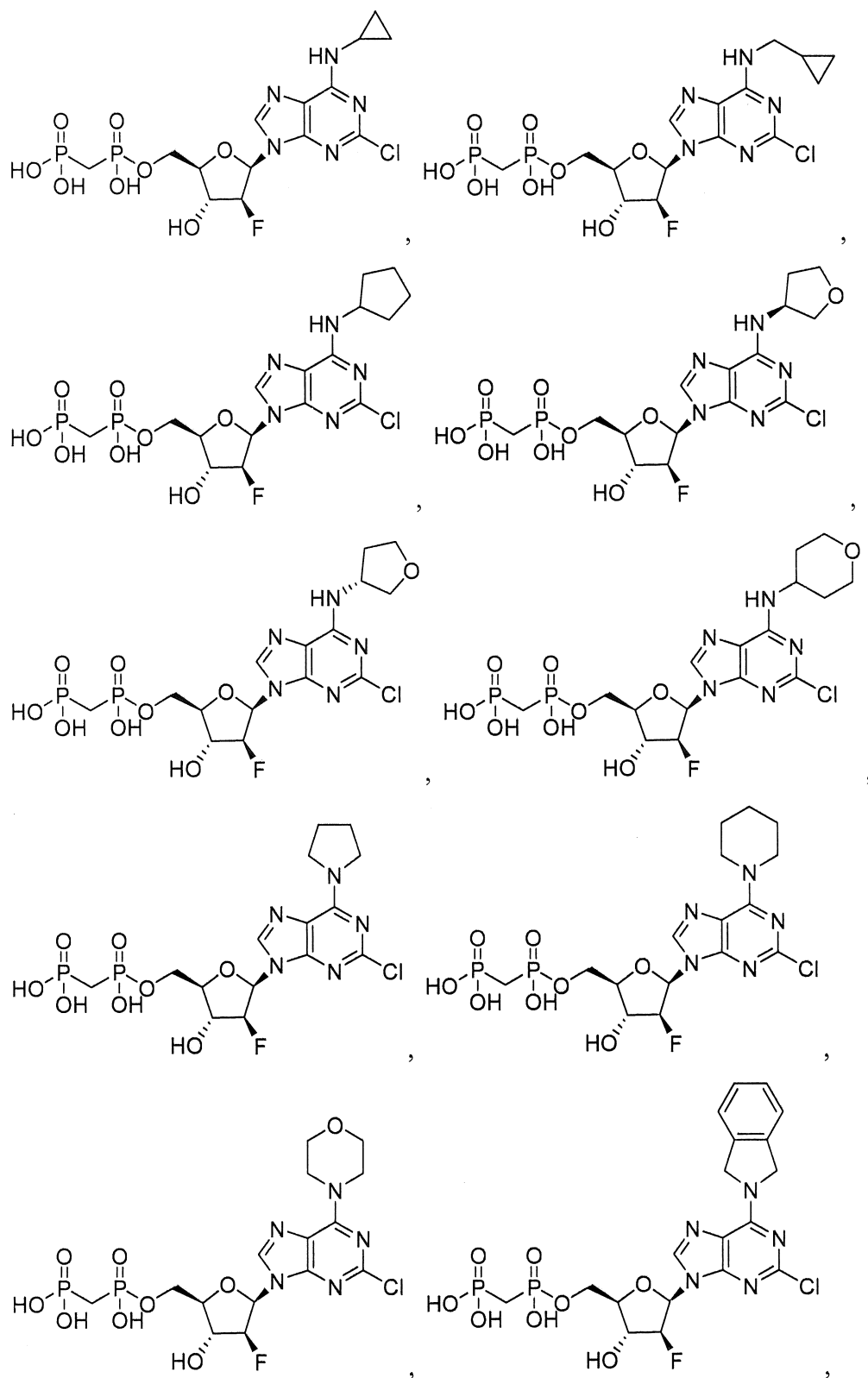


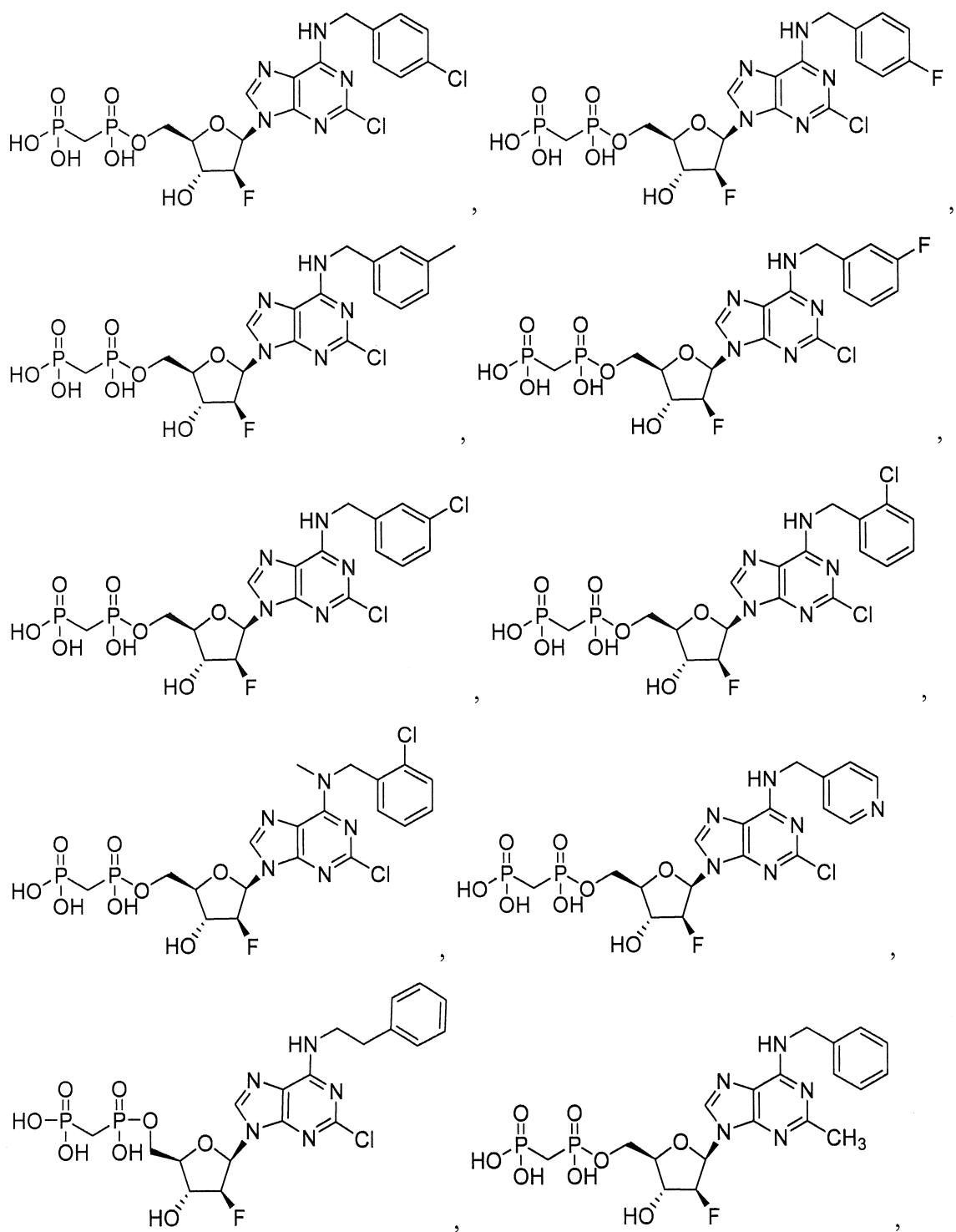
16. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm

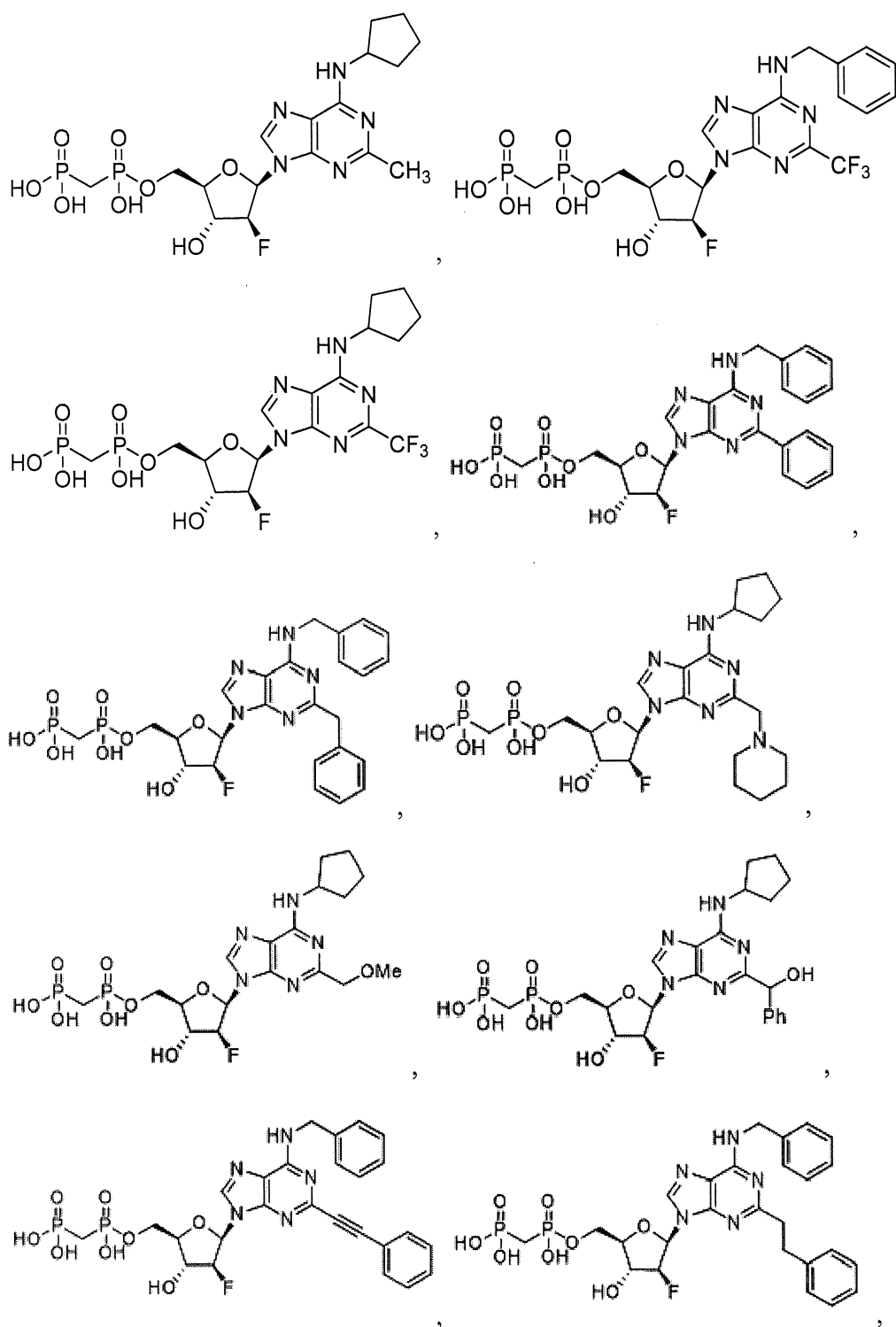


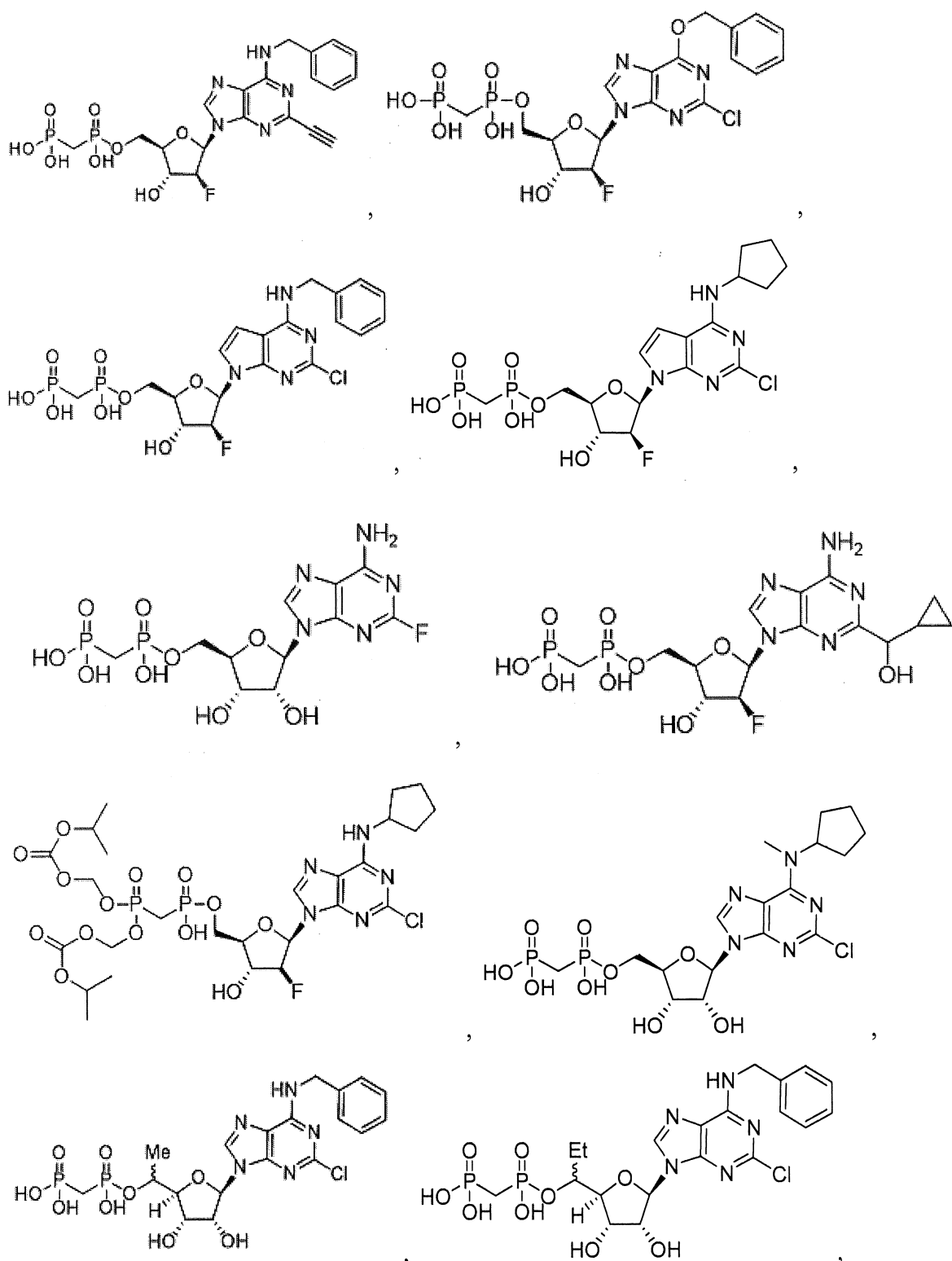


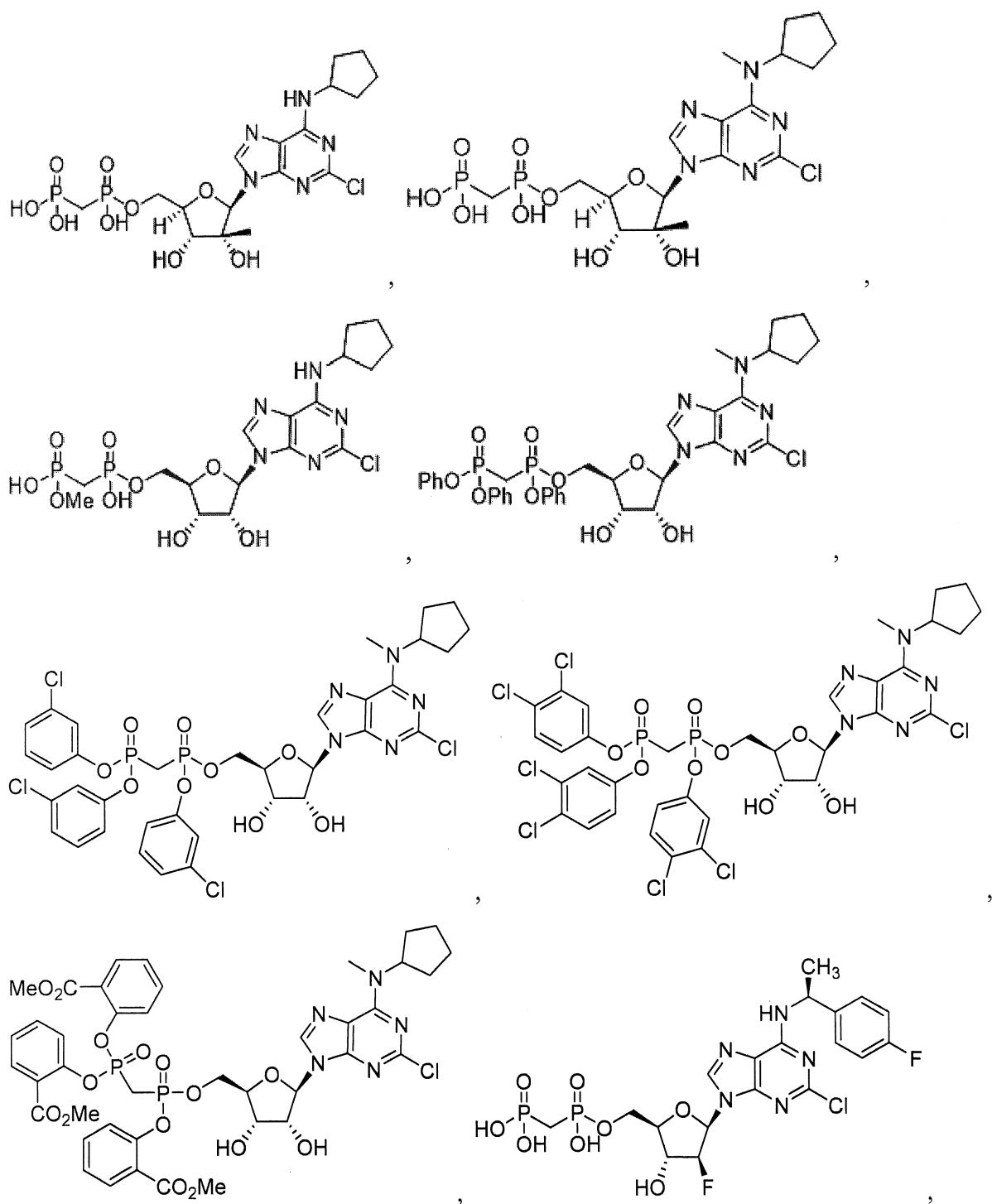


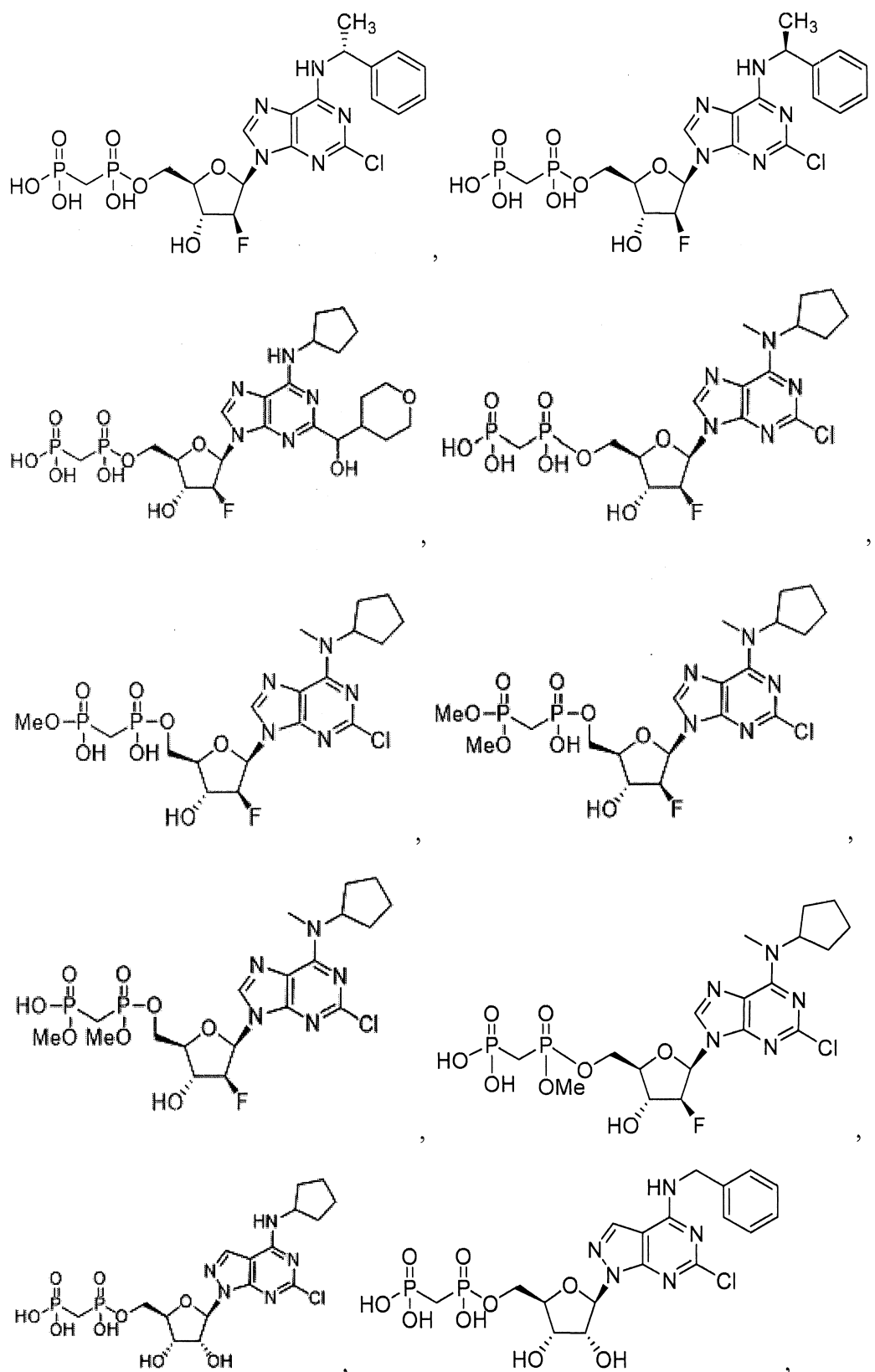


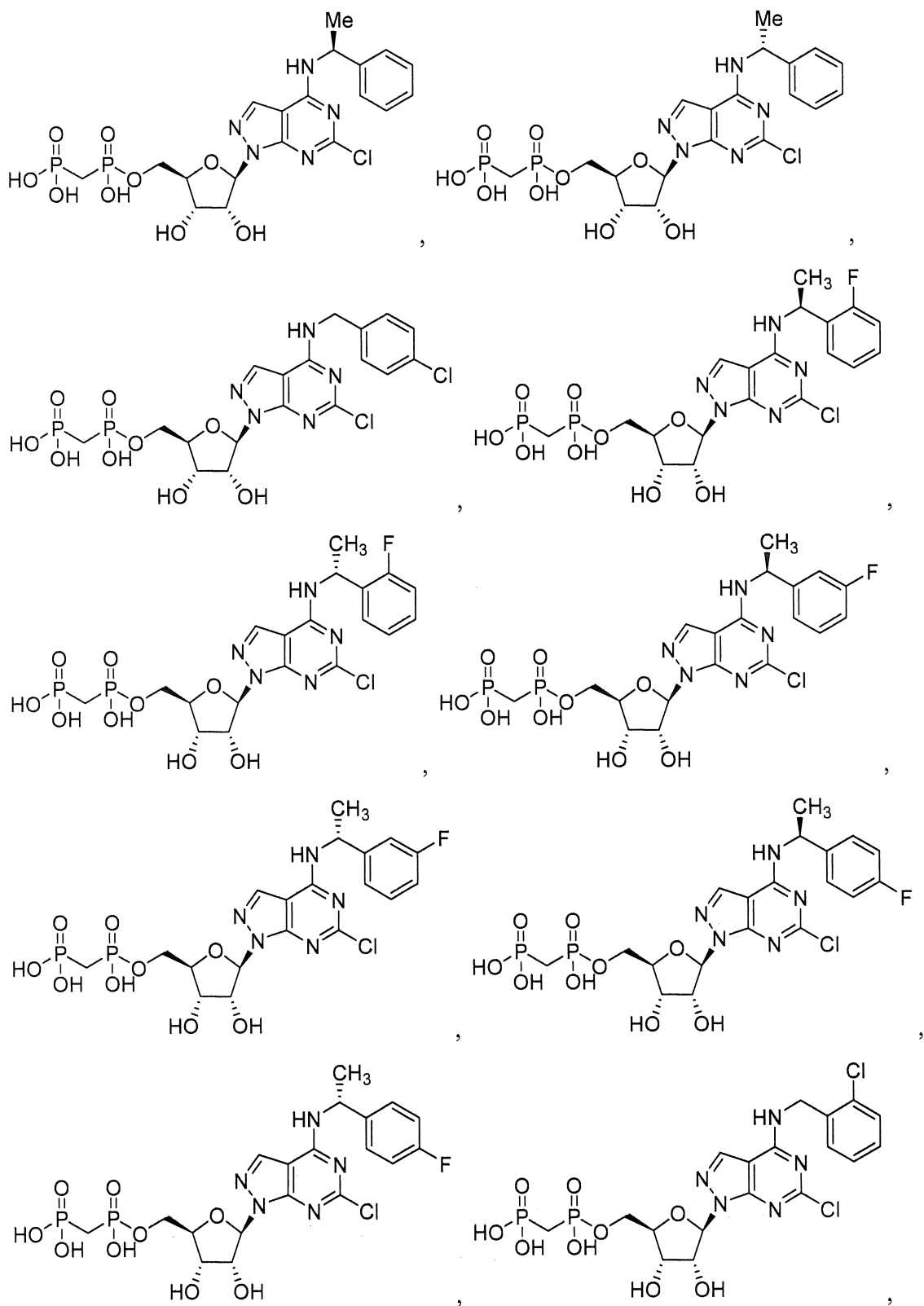


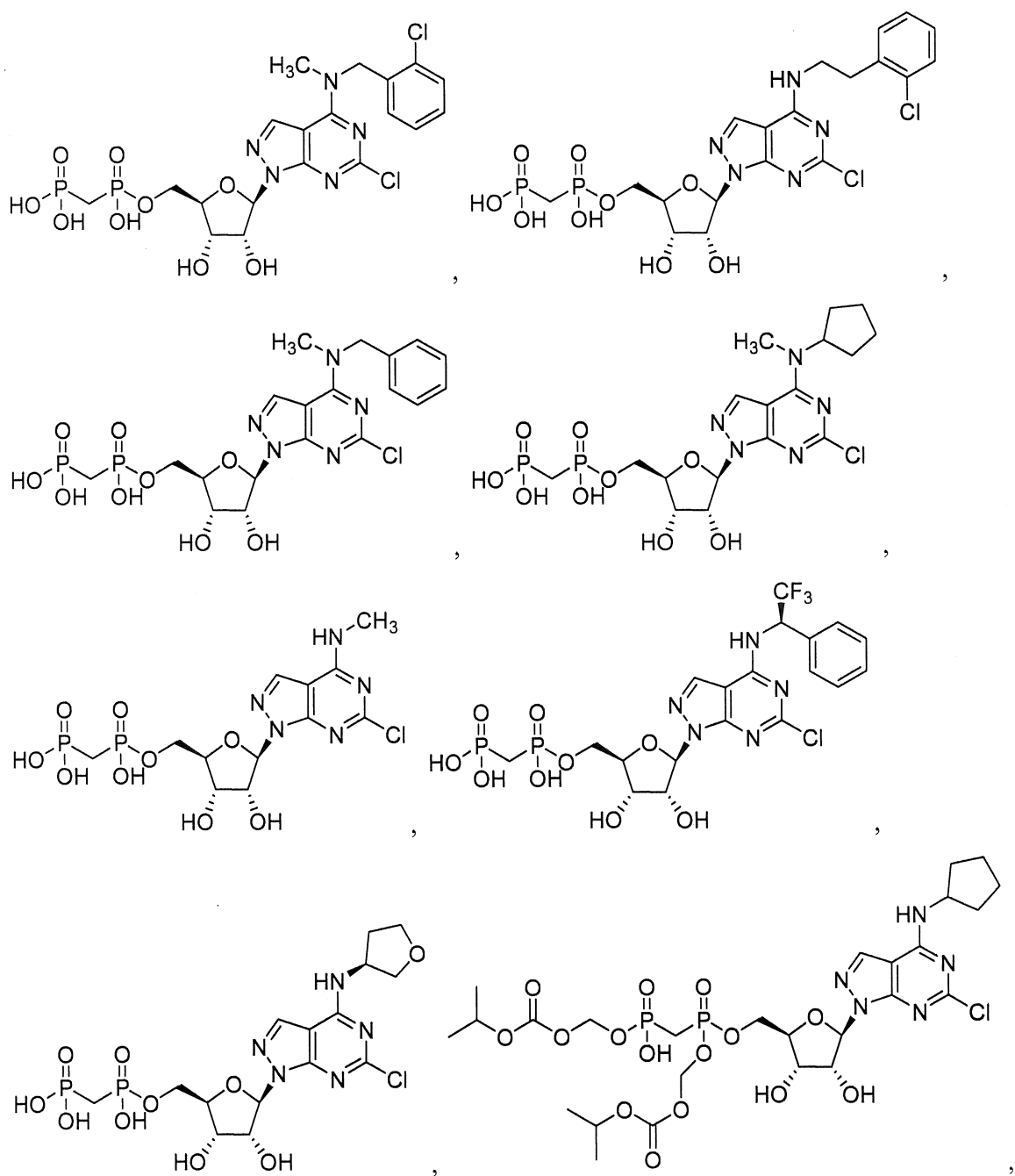


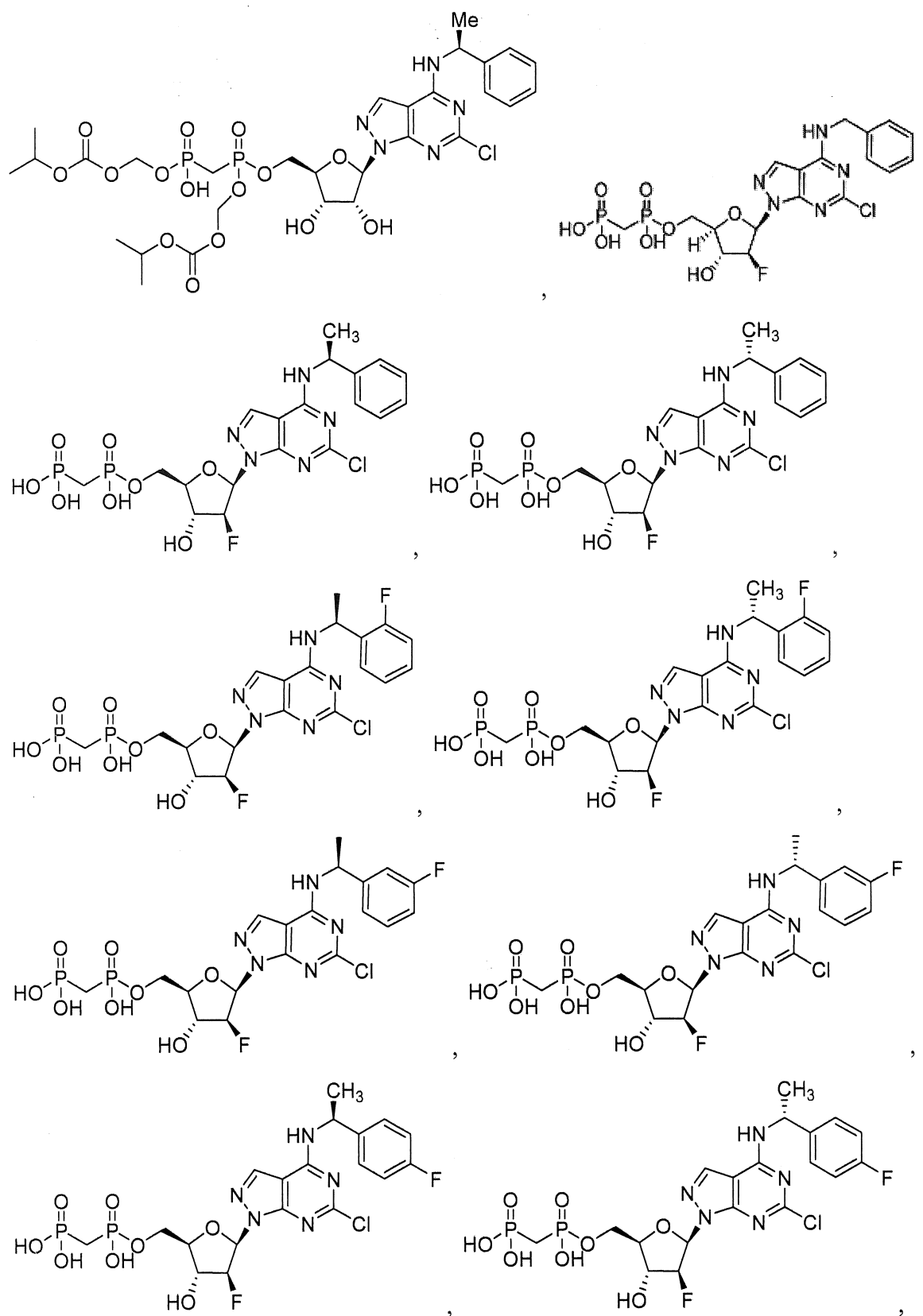


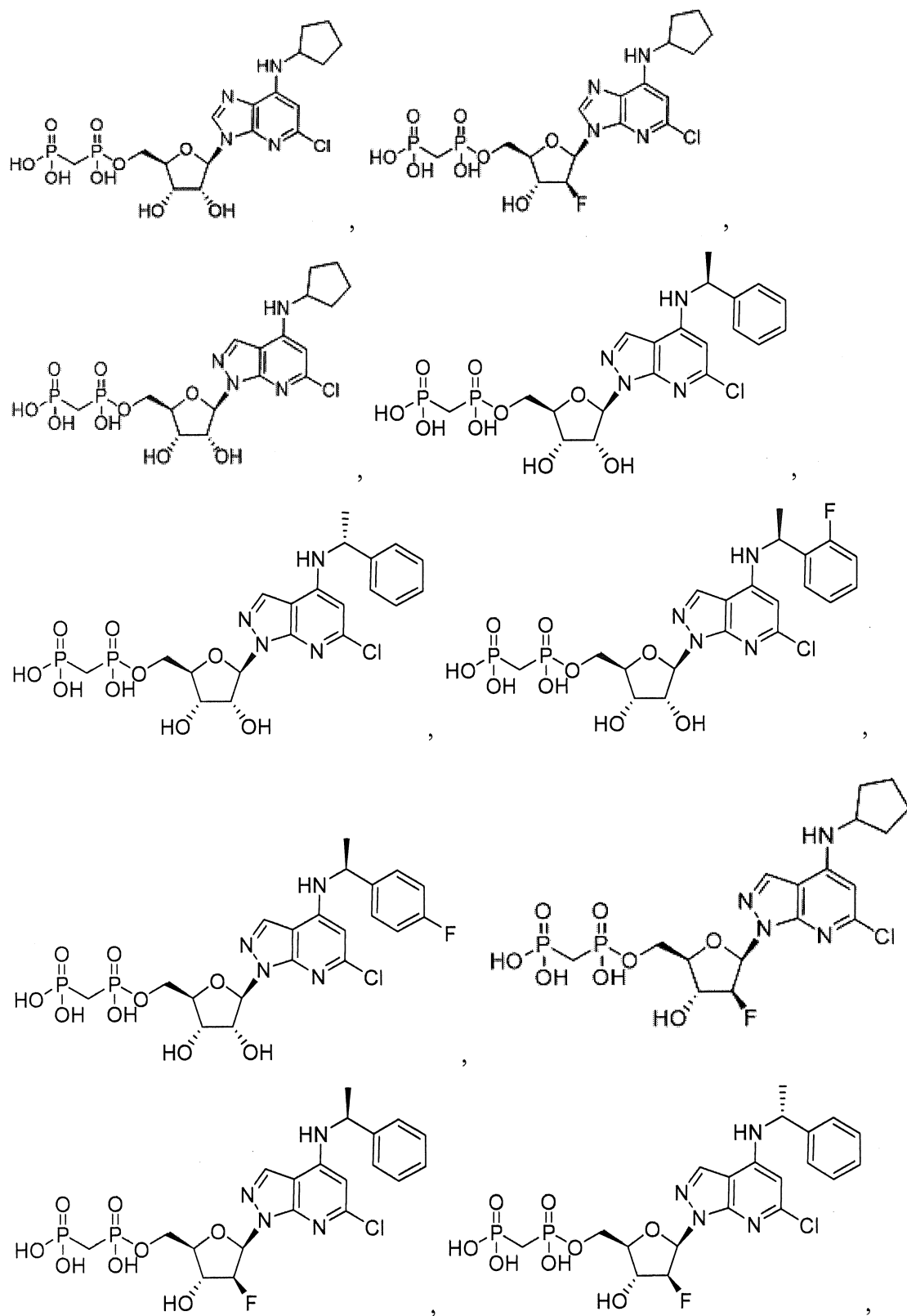


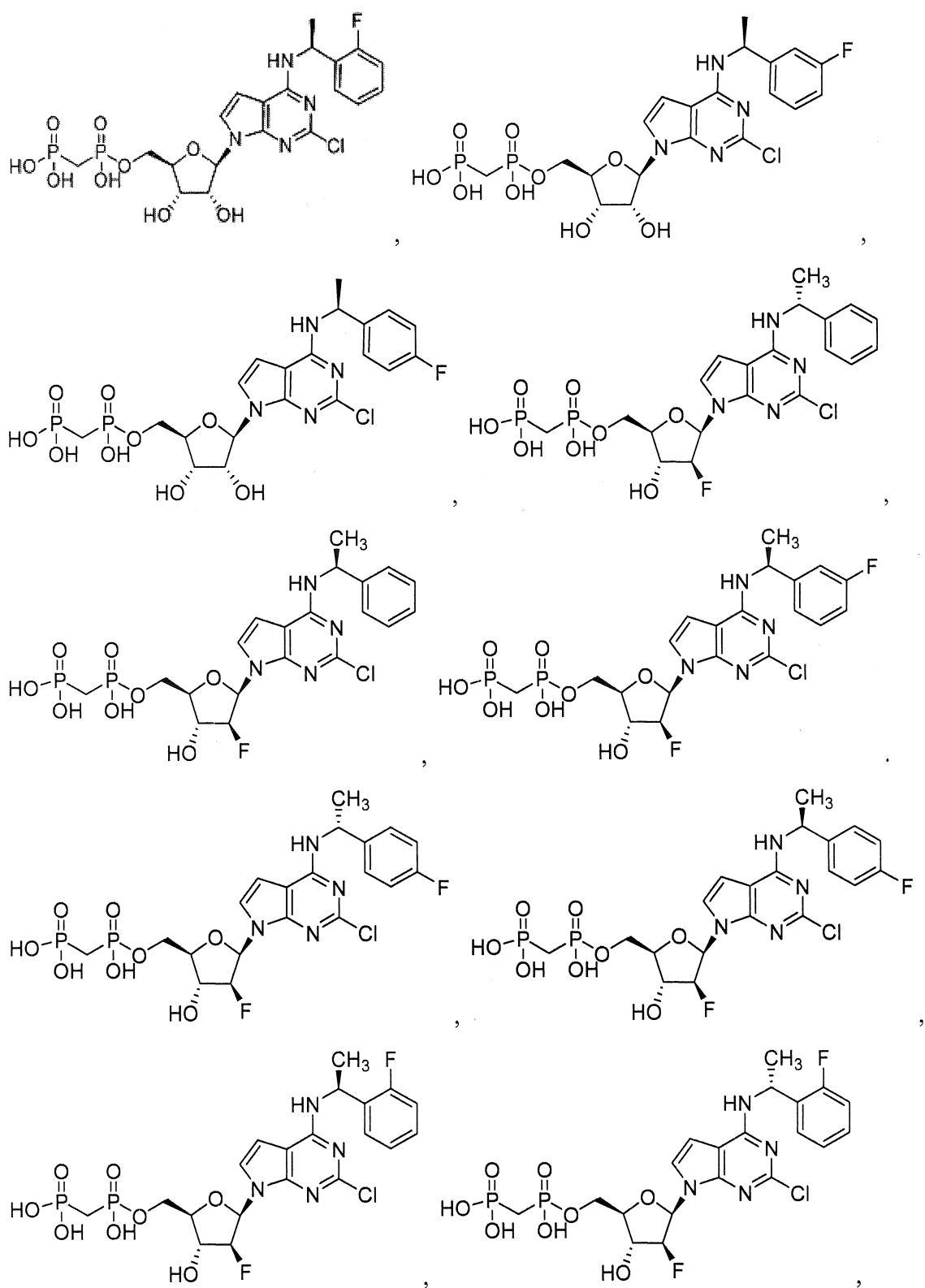


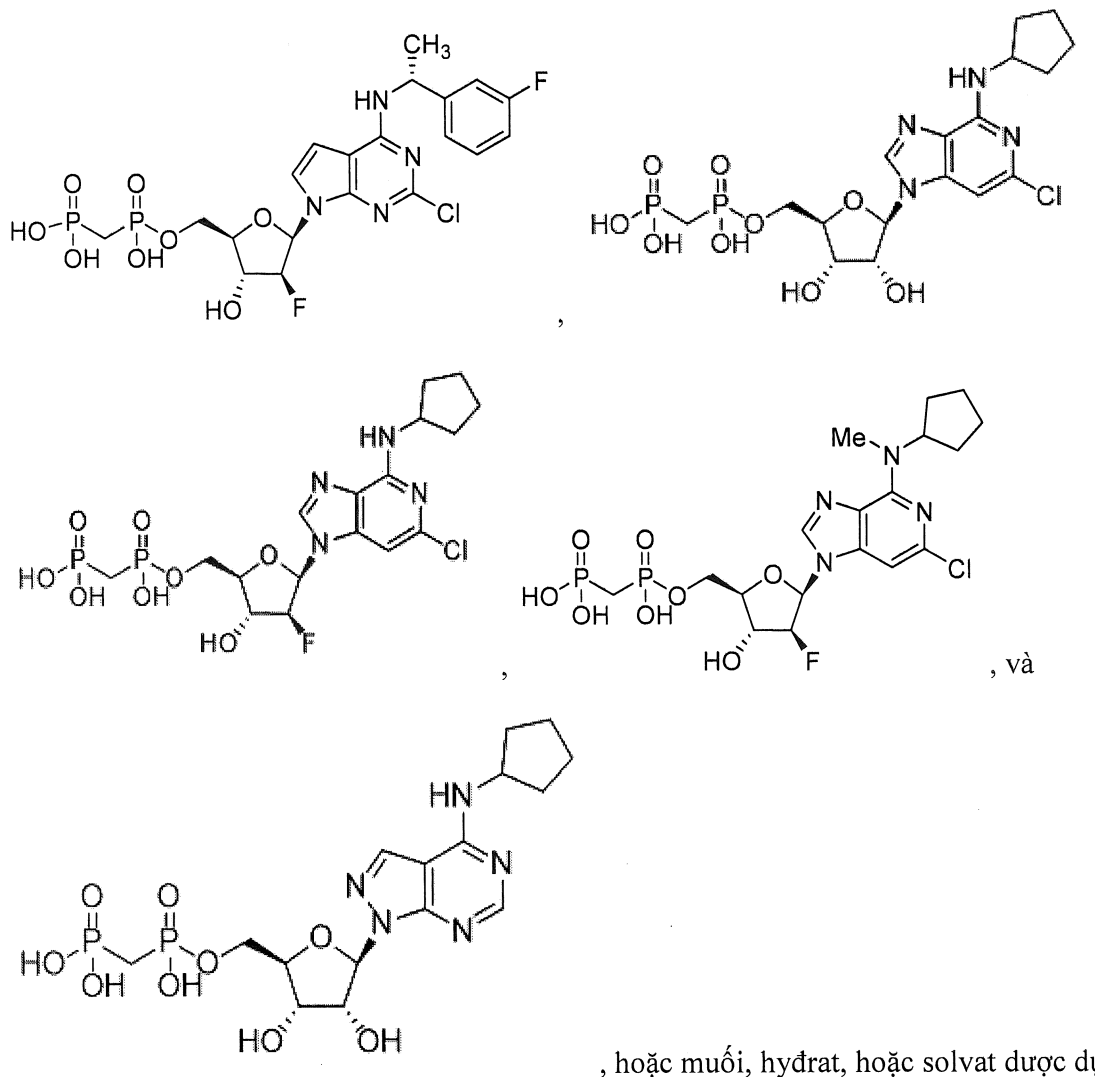






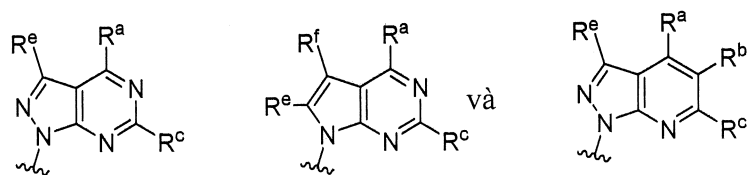






, hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

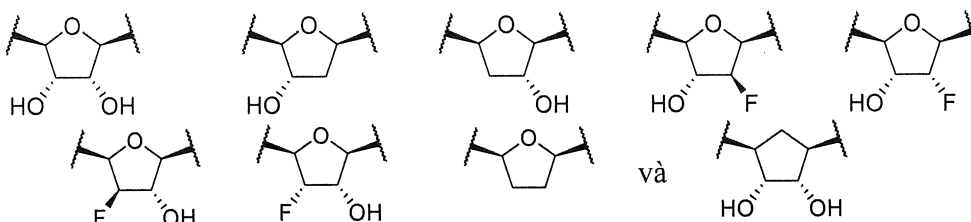
R^c được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$;

R^e và R^f được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl đã được thể tùy ý;

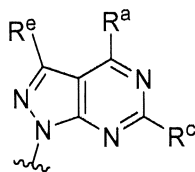
mỗi X^1 là C_1 - C_4 alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_{10} alkyl đã được thể tùy ý, C_2 - C_{10} alkenyl đã được thể tùy ý, C_2 - C_{10} alkynyl đã được thể tùy ý, C_3 - C_7 xycloalkyl đã được thể tùy ý, C_3 - C_7 xycloalkyl C_1 - C_4 alkyl đã được thể tùy ý, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, xycloheteroalkyl C_1 - C_4 alkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, aryl đã được thể tùy ý, aryl C_1 - C_4 alkyl đã được thể tùy ý, aryl C_2 - C_4 alkenyl đã được thể tùy ý, aryl C_2 - C_4 alkynyl đã được thể tùy ý, heteroaryl đã được thể tùy ý, heteroaryl C_1 - C_4 alkyl đã được thể tùy ý, heteroaryl C_1 - C_4 alkenyl đã được thể tùy ý, heteroaryl C_2 - C_4 alkynyl đã được thể tùy ý, và tùy ý, hai nhóm R^7 gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, đã được dung hợp tùy ý vào nhân aryl.

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm:

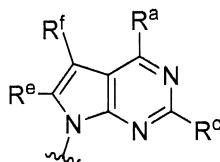


19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó Het là



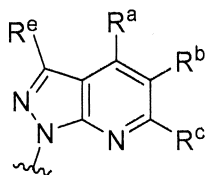
20. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R^5 là H, X là O, mỗi R^1 là H, R^e là H, R^c không là H, và R^a là NHR^7 .

21. Hợp chất theo điểm 7, trong đó Het là



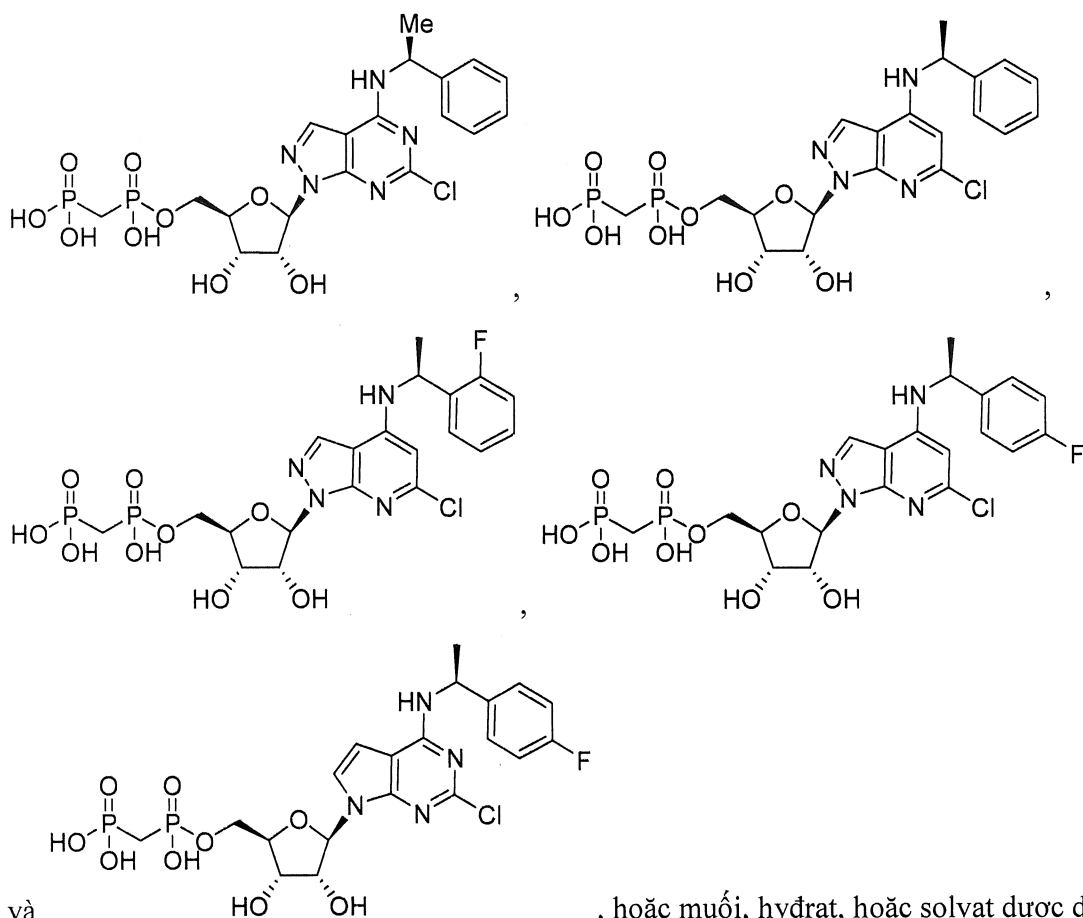
22. Hợp chất theo điểm 21, trong đó R^5 là H, X là O, mỗi R^1 là H, R^e và R^f là H, R^c không là H, và R^a là NHR^7 .

23. Hợp chất theo điểm 17, trong đó Het là



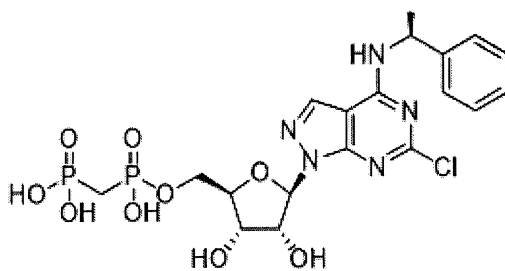
24. Hợp chất theo điểm 23, trong đó R^5 là H, X là O, mỗi R^1 là H, R^e và R^b là H, R^c không là H, và R^a là NHR^7 .

25. Hợp chất theo điểm 17, được chọn từ nhóm bao gồm



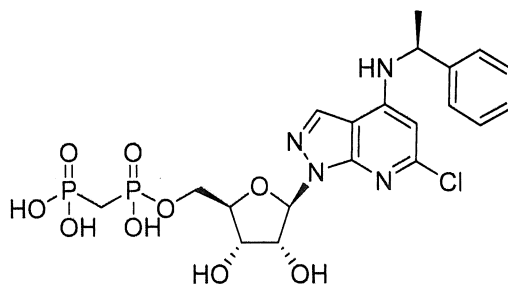
và , hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



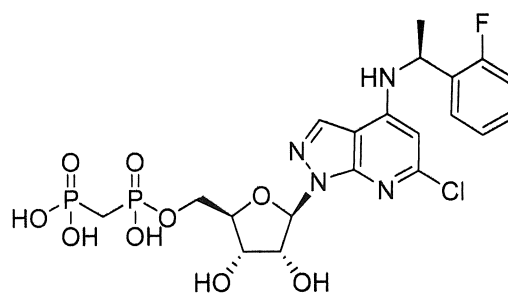
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

27. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



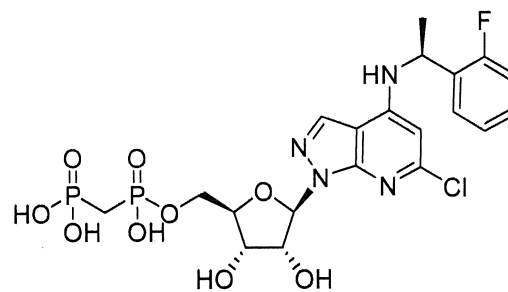
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

28. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



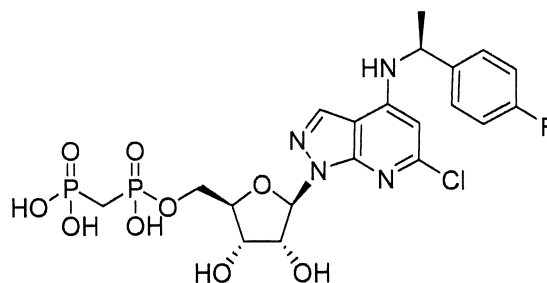
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



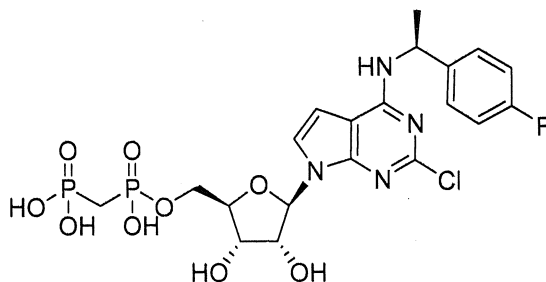
hoặc muối được dụng của nó.

30. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

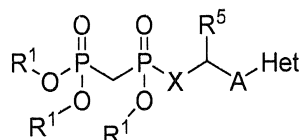
31. Hợp chất theo điểm 1, có công thức



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

32. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm **1** đến **31**, và tá dược được dụng.

33. Hợp chất để dùng làm thuốc trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được điều tiết ít nhất là một phần bởi CD73, hợp chất có công thức



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó, trong đó,

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, aryl đã được thế tùy ý, và $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$, hoặc hai nhóm R^1 được tổ hợp theo cách tùy ý để tạo nên nhân có 5 cạnh đến 7 cạnh;

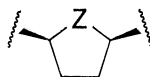
mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, và aryl đã được thế tùy ý;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2 , và S;

A là

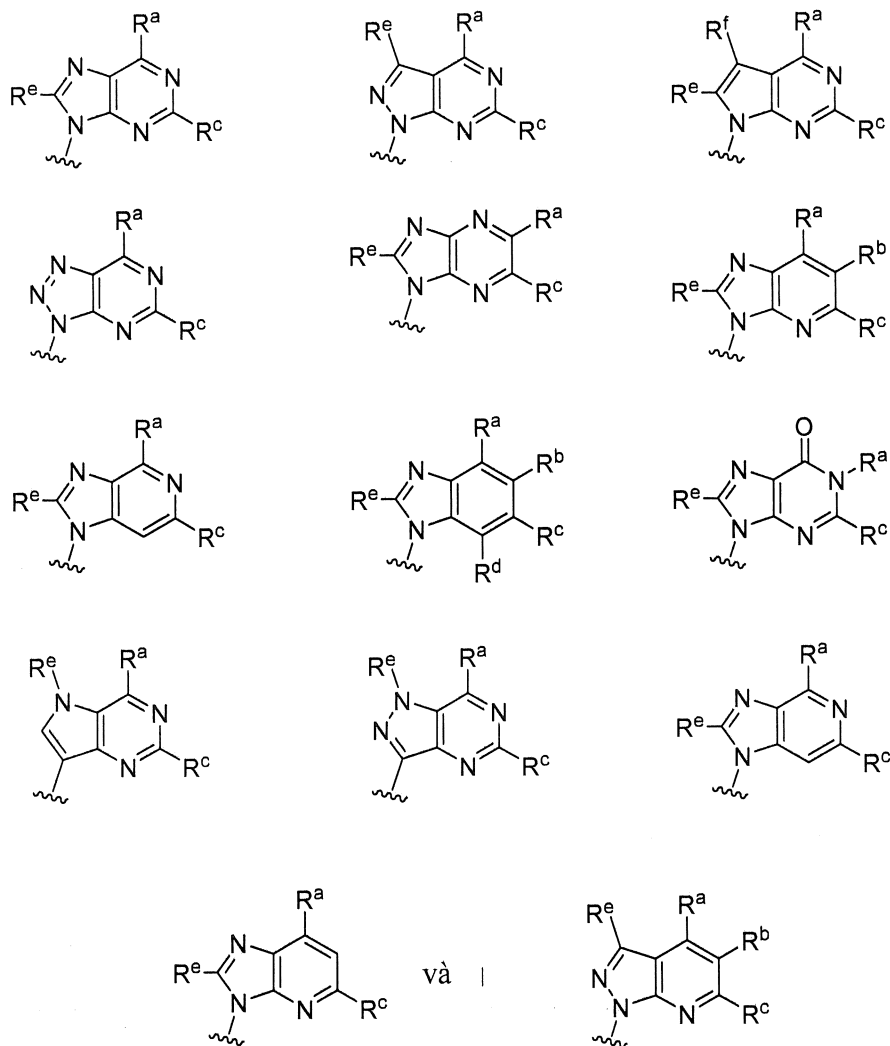


mà được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^6 ;

Z được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^6 , NR^6 , và O;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , OH, CN, F, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, và $OC(O)-C_1$ - C_6 alkyl; và tùy ý hai nhóm R^6 ở các đỉnh liền kề trên nhân được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là 1 nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân; và

Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

R^c và R^d được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$;

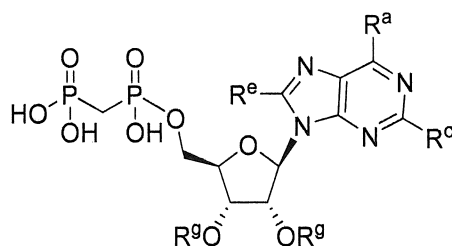
R^e và R^f được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl đã được thể tùy ý;

mỗi X^1 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl đã được thể tùy ý, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy

ý, xycloheteroalkylC₁-C₄alkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, aryl đã được thể tùy ý, arylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, heteroaryl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, và tùy ý, hai nhóm R⁷ gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, đã được dung hợp tùy ý vào nhân aryl;

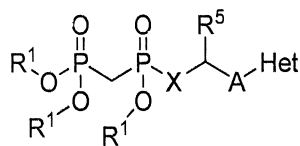
với điều kiện rằng các hợp chất này là khác với các hợp chất trong đó tổ hợp của X, A, và Het tạo nên



trong đó R^g là H hoặc hai nhóm R^g được tổ hợp để tạo nên axetonid; và hoặc

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, -OCH₂Ph, -SCH₂Ph, -NH₂, metylamino, etylamino, dimetyl-amino, dietylamino, N-metyl-N-etyl-amino, phenylamino, benzylamino, 1-phenyletyla-mino, 2-phenyletylamino, N-benzyl-N-etyl-amino, N-benzyl-N-metyl-amino, dibenzylamino, 4-aminobenzylamino, 2-clorobenzylamino, 3-clorobenzylamino, 4-clorobenzylamino, 4-hydroxybenzylamino, 4-metoxybenzylamino, 4-nitrobenzylamino, hoặc 4-sulfamoylbenzylamino; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là -NH₂, và R^e là brom, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamino, và R^e là brom; hoặc
- (iv) R^c là amino, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, dimetyl-amino, dietylamino, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metyl-amino; hoặc
- (v) R^c là clo, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino, 2-clorobenzylamino, 1-phenyletylamino, (S)-1-phenyletylamino, (R)- 1-phenyletylamino hoặc N-benzyl-N-metyl-amino; hoặc
- (vi) R^c là iot, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metyl-amino; hoặc
- (vii) R^a là amino, R^e là hydro, và R^c là piperazinyl, thioalyl hoặc xyclohexyletylthio.

34. Hợp chất để dùng làm thuốc trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được điều tiết ít nhất là một phần bởi CD73, trong đó bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là ung thư; và trong đó hợp chất có công thức



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dựng của nó, trong đó,

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, aryl đã được thế tùy ý, và $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$, hoặc hai nhóm R^1 được tổ hợp theo cách tùy ý để tạo nên nhân có 5 cạnh đến 7 cạnh;

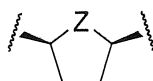
mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, và aryl đã được thế tùy ý;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2 , và S;

A là



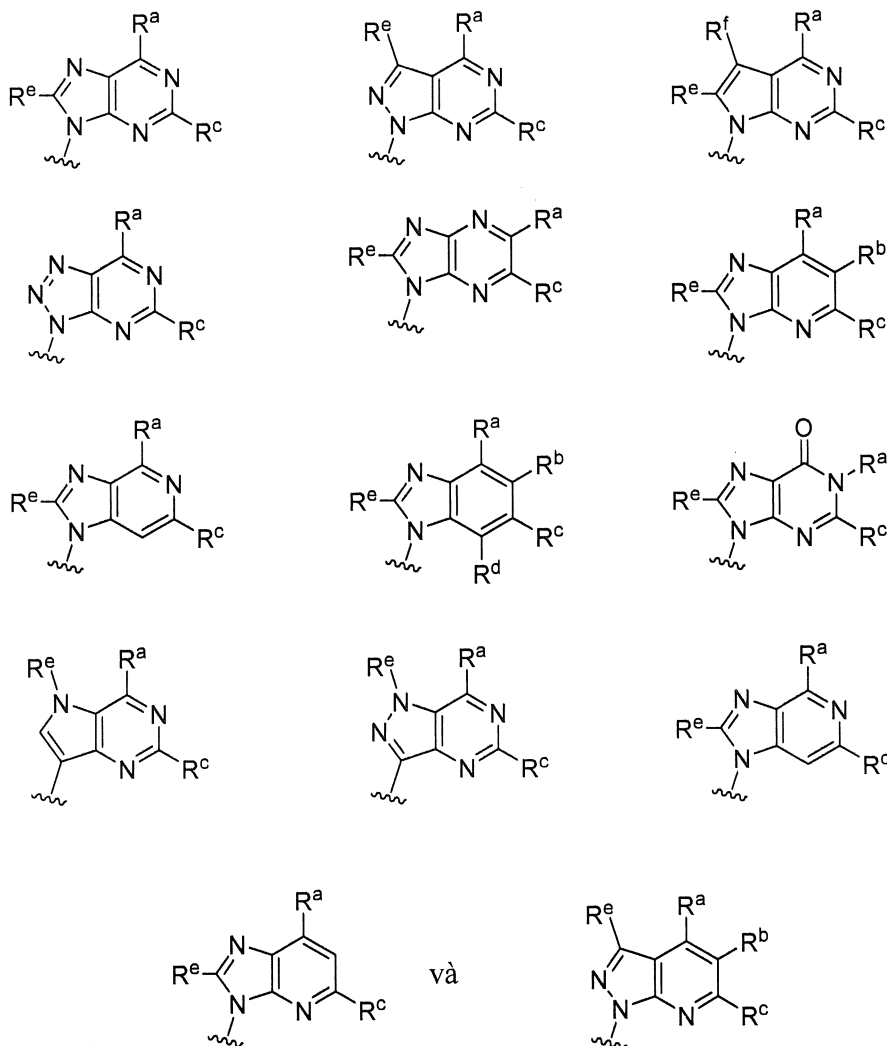
mà được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^6 ;

Z được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^6 , NR^6 , và O;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , OH, CN, F, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, và $OC(O)-C_1-C_6$ alkyl; và tùy ý hai nhóm R^6 ở các đỉnh liền kề trên nhân được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là 1 nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân;

và

Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , $\text{NHC(O)}R^7$, NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

R^c và R^d được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7R^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2R^7$;

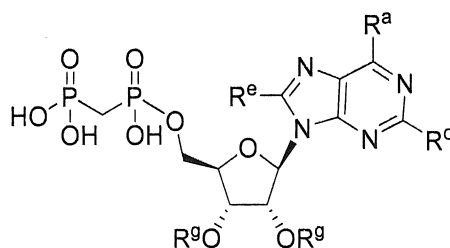
R^e và R^f được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl đã được thể tùy ý;

mỗi X^1 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl đã được thể tùy ý, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy

ý, xycloheteroalkylC₁-C₄alkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, aryl đã được thể tùy ý, arylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, heteroaryl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, và tùy ý, hai nhóm R⁷ gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, đã được dung hợp tùy ý vào nhân aryl;

với điều kiện rằng các hợp chất này là khác với các hợp chất trong đó tổ hợp của X, A, và Het tạo nên

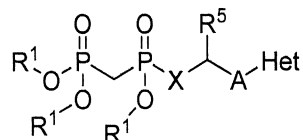


trong đó R^g là H hoặc hai nhóm R^g được tổ hợp để tạo nên axetonid; và hoặc

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, -OCH₂Ph, -SCH₂Ph, -NH₂, metylamino, etylamino, dimetylamo, dietylamino, N-metyl-N-etylamo, phenylamino, benzylamino, 1-phenyletylamino, 2-phenyletylamino, N-benzyl-N-etylamo, N-benzyl-N-metylamo, dibenzylamino, 4-aminobenzylamino, 2-clorobenzylamino, 3-clorobenzylamino, 4-clorobenzylamino, 4-hydroxybenzylamino, 4-metoxybenzylamino, 4-nitrobenzylamino, hoặc 4-sulfamoylbenzylamino; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là -NH₂, và R^e là brom, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamino, và R^e là brom; hoặc
- (iv) R^c là amino, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, dimetylamo, dietylamino, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamo; hoặc
- (v) R^c là clo, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino, 2-clorobenzylamino, 1-phenyletylamino, (S)-1-phenyletylamino, (R)- 1-phenyletylamino hoặc N-benzyl-N-metylamo; hoặc
- (vi) R^c là iot, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamo; hoặc
- (vii) R^a là amino, R^e là hydro, và R^c là piperaziny, thioalyl hoặc xyclohexyletylthio.

35. Hợp chất để dùng làm thuốc trong việc điều trị ung thư được điều tiết ít nhất là một phần bởi CD73, trong đó ung thư này là ung thư tuyến tiền liệt, ruột kết, trực tràng, tụy, cổ tử cung, dạ dày, nội mạc tử cung, não, gan, bàng quang, buồng trứng, tinh hoàn, đầu, cổ, da (kể cả u hắc sắc tố và carxinoa lớp đáy), lớp lót trung biểu mô, tế bào bạch cầu (kể cả u bạch huyết và bệnh bạch cầu),

thực quản, vú, cơ, mô liên kết, phổi (kể cả carcinoma tế bào phổi nhỏ và carcinoma tế bào không nhỏ), tuyến thượng thận, tuyến giáp, thận, hoặc xương; hoặc là u nguyên bào đệm, u trung biểu mô, carcinoma tế bào thận, carcinoma dạ dày, sacom (kể cả sacom Kaposi), ung thư nhau, carcinoma tế bào đáy ở da, hoặc u tinh hoàn; và trong đó hợp chất có công thức



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó, trong đó,

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, aryl đã được thế tùy ý, và $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$, hoặc hai nhóm R^1 được tổ hợp theo cách tùy ý để tạo nên nhân có 5 cạnh đến 7 cạnh;

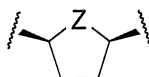
mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, và aryl đã được thế tùy ý;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2 , và S;

A là

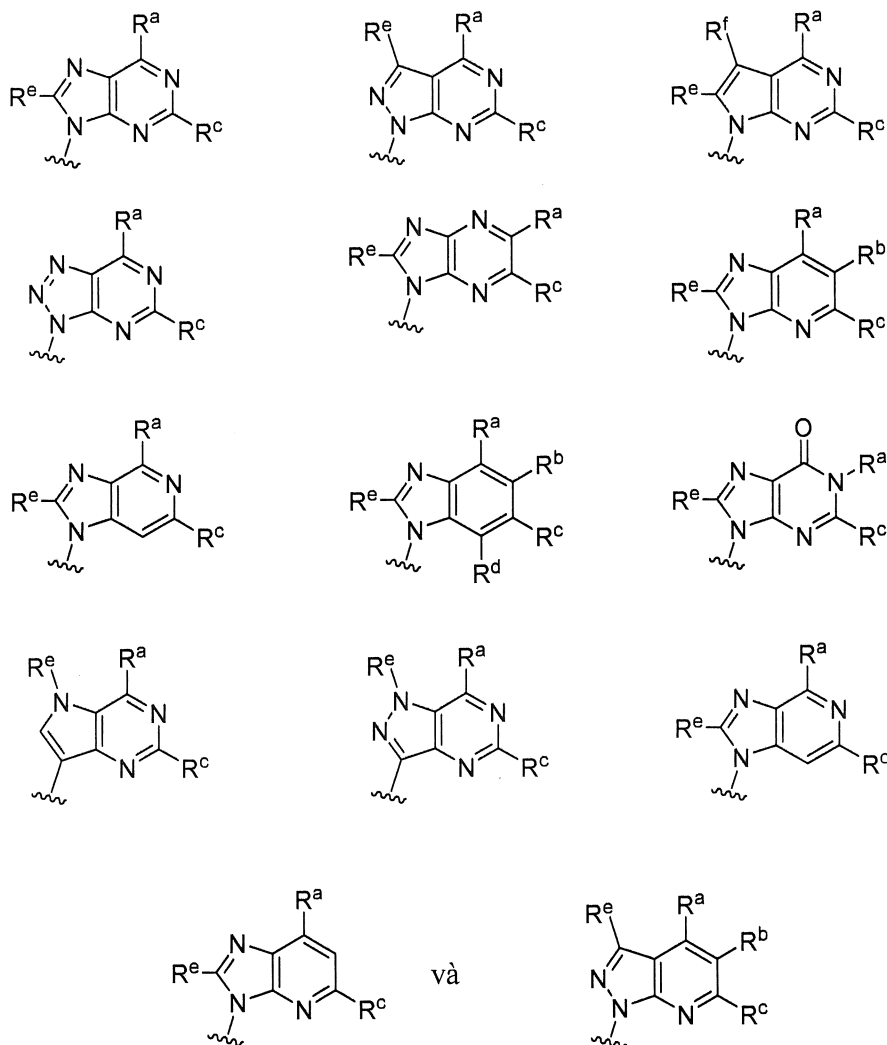


mà được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^6 ;

Z được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^6 , NR^6 , và O;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , OH, CN, F, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, và $OC(O)-C_1$ - C_6 alkyl; và tùy ý hai nhóm R^6 ở các đỉnh liền kề trên nhân được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là 1 nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân; và

Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

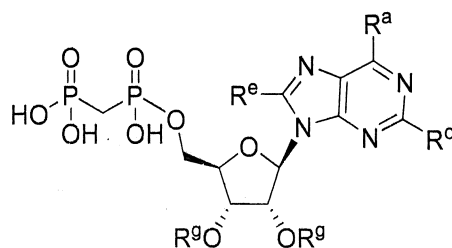
R^c và R^d được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$;

R^e và R^f được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl đã được thể tùy ý;

mỗi X^1 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl đã được thể tùy ý, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý,

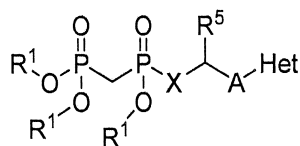
xycloheteroalkylC₁-C₄alkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, aryl đã được thể tùy ý, arylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, heteroaryl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, và tùy ý, hai nhóm R⁷ gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, đã được dung hợp tùy ý vào nhân aryl; với điều kiện rằng các hợp chất này là khác với các hợp chất trong đó tổ hợp của X, A, và Het tạo nên



trong đó R^g là H hoặc hai nhóm R^g được tổ hợp để tạo nên axetonid; và hoặc

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, -OCH₂Ph, -SCH₂Ph, -NH₂, metylamino, etylamino, đimetylamin, diethylamino, N-metyl-N-ethylamino, phenylamino, benzylamino, 1-phenyletylamino, 2-phenyletylamino, N-benzyl-N-ethylamino, N-benzyl-N-metylamin, dibenzylamino, 4-aminobenzylamino, 2-clorobenzylamino, 3-clorobenzylamino, 4-clorobenzylamino, 4-hydroxybenzylamino, 4-metoxibenzylamino, 4-nitrobenzylamino, hoặc 4-sulfamoylbenzylamino; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là -NH₂, và R^e là brom, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamino, và R^e là brom; hoặc
- (iv) R^c là amino, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, đimetylamin, diethylamin, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (v) R^c là clo, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino, 2-clorobenzylamino, 1-phenyletylamino, (S)-1-phenyletylamino, (R)-1-phenyletylamino hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (vi) R^c là iot, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (vii) R^a là amino, R^e là hydro, và R^c là piperaziny, thioalyl hoặc xyclohexyletylthio.

36. Hợp chất để dùng làm thuốc trong việc điều trị ung thư được điều tiết ít nhất là một phần bởi CD73, trong đó ung thư được chọn từ nhóm bao gồm u hắc sắc tố, ung thư ruột kết, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, bệnh bạch cầu, u não, u bạch huyết, ung thư buồng trứng, và sacom Kaposi; và trong đó hợp chất có công thức



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dựng của nó, trong đó,

mỗi R¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý, aryl đã được thế tùy ý, và -C(R²R²)-O-C(O)-OR³, hoặc hai nhóm R¹ được tổ hợp theo cách tùy ý để tạo nên nhân có 5 cạnh đến 7 cạnh;

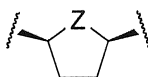
mỗi R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý;

mỗi R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, và aryl đã được thế tùy ý;

R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH₂, và S;

A là



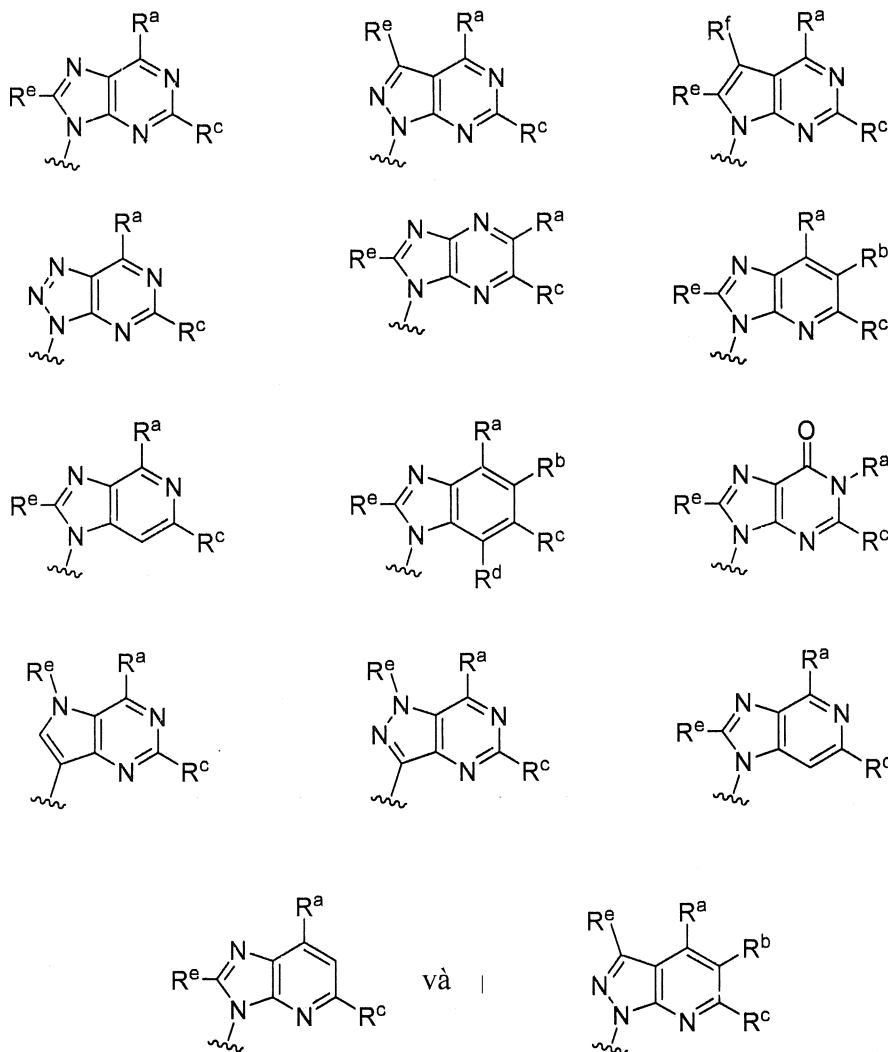
mà được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R⁶;

Z được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR⁶, NR⁶, và O;

mỗi R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH₃, OH, CN, F, C₁-C₆ alkyl đã được thế tùy ý, và OC(O)-C₁-C₆ alkyl; và tùy ý hai nhóm R⁶ ở các đỉnh liền kề trên nhân được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là 1 nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân;

và

Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , $\text{NHC(O)}\text{R}^7$, NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

R^c và R^d được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 ,

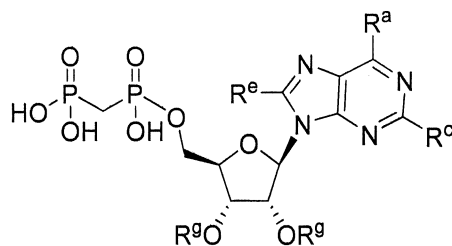
SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$;

R^e và R^f được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

mỗi X^1 là C_1 - C_4 alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_{10} alkyl đã được thế tùy ý, C_2 - C_{10} alkenyl đã được thế tùy ý, C_2 - C_{10} alkynyl đã được thế tùy ý, C_3 - C_7 xycloalkyl đã được thế tùy ý, C_3 - C_7 xycloalkyl C_1 - C_4 alkyl đã được thế tùy ý, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thế tùy ý,

xycloheteroalkylC₁-C₄alkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, aryl đã được thể tùy ý, arylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, heteroaryl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, và tùy ý, hai nhóm R⁷ gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, đã được dung hợp tùy ý vào nhân aryl; với điều kiện rằng các hợp chất này là khác với các hợp chất trong đó tổ hợp của X, A, và Het tạo nên

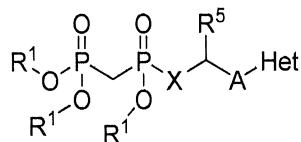


trong đó R⁸ là H hoặc hai nhóm R⁸ được tổ hợp để tạo nên axetonid; và hoặc

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, -OCH₂Ph, -SCH₂Ph, -NH₂, metylamino, etylamino, đimetylamin, diethylamino, N-metyl-N-ethylamino, phenylamino, benzylamino, 1-phenyletylamino, 2-phenyletylamino, N-benzyl-N-ethylamino, N-benzyl-N-metylamin, dibenzylamino, 4-aminobenzylamino, 2-clorobenzylamino, 3-clorobenzylamino, 4-clorobenzylamino, 4-hydroxybenzylamino, 4-metoxibenzylamino, 4-nitrobenzylamino, hoặc 4-sulfamoylbenzylamino; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là -NH₂, và R^e là brom, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamino, và R^e là brom; hoặc
- (iv) R^c là amino, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, đimetylamin, diethylamin, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (v) R^c là clo, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino, 2-clorobenzylamino, 1-phenyletylamino, (S)-1-phenyletylamino, (R)-1-phenyletylamino hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (vi) R^c là iot, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamin; hoặc
- (vii) R^a là amino, R^e là hydro, và R^c là piperaziny, thioalyl hoặc xyclohexyletylthio.

37. Hợp chất để dùng làm thuốc trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được điều tiết ít nhất là một phần bởi CD73, trong đó bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, chứng suy thận, luput, bệnh hen, bệnh vẩy nến, bệnh viêm kết tràng, bệnh viêm tụy, các chứng dị ứng, chứng xơ hóa, hội chứng đau cơ xơ hóa thiếu máu, bệnh Alzheimer, chứng suy tim xung huyết, đột quy,

chứng hẹp van động mạch chủ, xơ cứng động mạch, loãng xương, bệnh Parkinson, lây nhiễm, bệnh Crohn, bệnh viêm loét kết tràng, bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng và các loại eczema khác, xơ cứng toàn thân và bệnh xơ cứng rải rác; và trong đó hợp chất có công thức



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó, trong đó, mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, aryl đã được thế tùy ý, và $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$, hoặc hai nhóm R^1 được tổ hợp theo cách tùy ý để tạo nên nhân có 5 cạnh đến 7 cạnh;

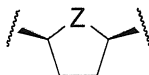
mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, và aryl đã được thế tùy ý;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2 , và S;

A là

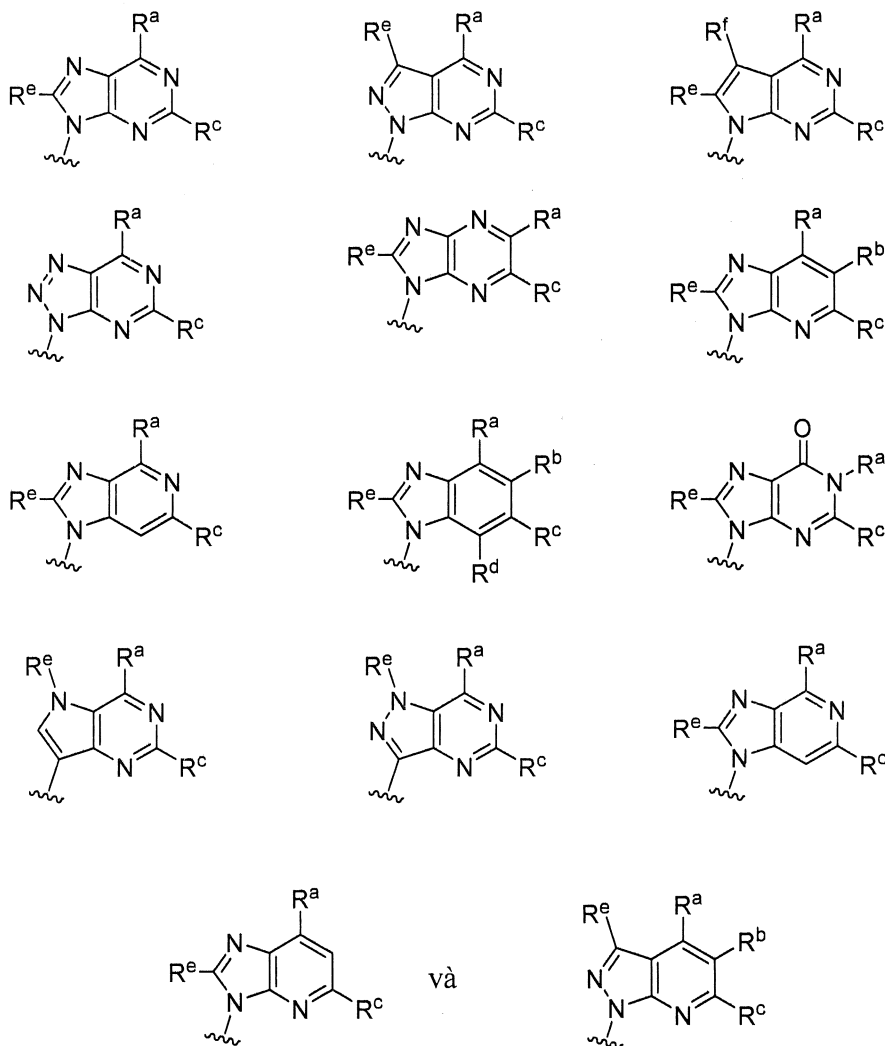


mà được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^6 ;

Z được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^6 , NR^6 , và O;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , OH, CN, F, C_1 - C_6 alkyl đã được thế tùy ý, và $OC(O)-C_1-C_6$ alkyl; và tùy ý hai nhóm R^6 ở các đỉnh liền kề trên nhân được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân có 5 đến 6 cạnh có ít nhất là 1 nguyên tử khác loại làm đỉnh của nhân; và

Het được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó đường sóng biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất, và trong đó:

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 và OR^7 ;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, và OR^7 ;

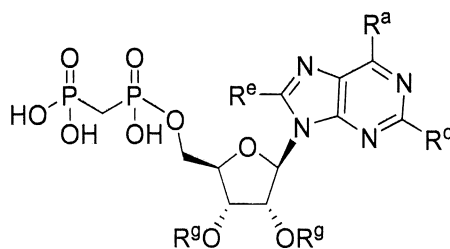
R^c và R^d được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, haloalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ và $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$;

R^e và R^f được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H, halogen, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl đã được thể tùy ý;

mỗi X^1 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylen; và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl đã được thể tùy ý, $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl đã được thể tùy ý, xycloheteroalkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý,

xycloheteroalkylC₁-C₄alkyl có 4 đến 7 cạnh đã được thể tùy ý, aryl đã được thể tùy ý, arylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, arylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, heteroaryl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₁-C₄alkenyl đã được thể tùy ý, heteroarylC₂-C₄alkynyl đã được thể tùy ý, và tùy ý, hai nhóm R⁷ gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp cùng nhau để tạo nên nhân dị vòng có 4 đến 7 cạnh, đã được dung hợp tùy ý vào nhân aryl; với điều kiện rằng các hợp chất này là khác với các hợp chất trong đó tổ hợp của X, A, và Het tạo nên



trong đó R^e là H hoặc hai nhóm R^e được tổ hợp để tạo nên axetonid; và hoặc

- (i) R^c và R^e là hydro và R^a là -OEt, -OCH₂Ph, -SCH₂Ph, -NH₂, metylamino, etylamino, dimetylamino, dietylamino, N-metyl-N-etylamino, phenylamino, benzylamino, 1-phenyletyl amino, 2-phenyletylamino, N-benzyl-N-etylamino, N-benzyl-N-metylamino, dibenzylamino, 4-aminobenzylamino, 2-clorobenzylamino, 3-clorobenzylamino, 4-clorobenzylamino, 4-hydroxybenzylamino, 4-metoxibenzylamino, 4-nitrobenzylamino, hoặc 4-sulfamoylbenzylamino; hoặc
- (ii) R^c là hydro, R^a là -NH₂, và R^e là brom, clo, aminometyl, hoặc thioetyl; hoặc
- (iii) R^c là hydro, R^a là benzylamino, và R^e là brom; hoặc
- (iv) R^c là amino, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, dimetylamino, dietylamino, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamino; hoặc
- (v) R^c là clo, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino, 2-clorobenzylamino, 1-phenyletylamino, (S)-1-phenyletylamino, (R)-1-phenyletylamino hoặc N-benzyl-N-metylamino; hoặc
- (vi) R^c là iot, R^e là hydro, và R^a là -NH₂, benzylamino hoặc N-benzyl-N-metylamino; hoặc
- (vii) R^a là amino, R^e là hydro, và R^c là piperaziny, thioalyl hoặc xyclohexyletylthio.

38. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm **1** đến **31**, và ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung.

39. Tổ hợp theo điểm **38**, trong đó ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung là tác nhân hóa trị liệu, tác nhân điều biến miễn dịch và/hoặc viêm, tác nhân chống tăng cholesterol trong máu, hoặc tác nhân chống viêm.

40. Tổ hợp theo điểm 38, trong đó ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.
41. Kit chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 31, và ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung.
42. Kit theo điểm 41, trong đó ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung là tác nhân hóa trị liệu, tác nhân điều biến miễn dịch và/hoặc viêm, tác nhân chống tăng cholesterol trong máu, hoặc tác nhân chống viêm.
43. Kit theo điểm 41, trong đó ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.
44. Kit theo điểm 43, trong đó chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm ipilimumab, nivolumab và lambrolizumab.
45. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 và ít nhất một tác nhân điều trị bổ sung để dùng làm thuốc điều trị ung thư.
46. Thuốc chứa tổ hợp theo điểm 38.
47. Tổ hợp theo điểm 45 trong đó ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.
48. Thuốc chứa tổ hợp theo điểm 40.
49. Tổ hợp theo điểm 40 hoặc 47, trong đó chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm ipilimumab, nivolumab và lambrolizumab.

HÌNH 1

