



(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)



1-0038193

(51)^{2019.01} C07D 403/12; C07F 9/08; C07D 239/80; (13) B
C07D 285/16; C07D 401/06; C07D
403/04; C07D 403/06; C07D 405/12;
C07D 405/14; C07D 413/06; C07D
413/12; C07D 417/04; C07D 417/06;
A61K 31/498; A61P 35/00

(21) 1-2020-00319 (22) 21/06/2018
(86) PCT/GB2018/051730 21/06/2018 (87) WO2018/234808 27/12/2018
(30) 1709959.9 22/06/2017 GB; 201711021858 22/06/2017 IN; 201811014462
16/04/2018 IN

(45) 25/01/2024 430 (43) 25/08/2020 389

(73) CURADEV PHARMA LIMITED (GB)

Innovation House, Discovery Park, Sandwich Kent CT13 9ND, United Kingdom

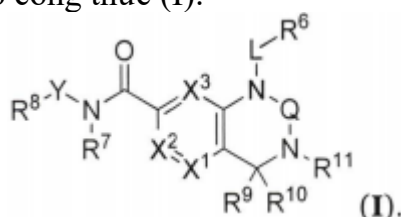
(72) BANERJEE, Monali (IN); MIDDYA, Sandip (IN); BASU, Sourav (IN); GHOSH,
Rajib (IN); PRYDE, David (GB); YADAV, Dharmendra (IN); SHRIVASTAVA,
Ritesh (IN); SURYA, Arjun (IN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN PHÂN TỬ NHỎ CỦA YẾU TỐ KÍCH THÍCH GEN
INTERFERON (STING) CỦA NGƯỜI VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA CHÚNG

(57)

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



Hợp chất này có thể được sử dụng để điều biến protein yếu tố kích thích gen Interferon (STING) và nhờ đó điều trị các bệnh như bệnh ung thư và nhiễm khuẩn. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các phân tử nhỏ để sử dụng trong việc điều biến protein yếu tố kích thích gen interferon (STING). Do đó, các phân tử nhỏ có thể là hữu dụng trong việc điều trị các bệnh, như ung thư và nhiễm trùng vi sinh vật, và v.v... Sáng chế còn đề cập đến bản thân các hợp chất, các chế phẩm dược chứa các hợp chất này, và các phương pháp điều chế các hợp chất này. Các hợp chất này hữu ích để điều biến protein STING.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, hệ miễn dịch của người có thể được chia thành hai nhánh, được gọi là ‘hệ miễn dịch bẩm sinh’, và ‘hệ miễn dịch thích ứng’. Nhánh bẩm sinh chủ yếu chịu trách nhiệm đối với đáp ứng viêm ban đầu thông qua một số yếu tố như xytokin, chemokin và các yếu tố bổ thể. Các yếu tố này tác động đến một số loại tế bào khác nhau bao gồm tế bào mast (dưỡng bào), đại thực bào, tế bào đuôi gai và tế bào giết chết tự nhiên. Nhánh thích ứng liên quan đến phản ứng trì hoãn và kéo dài hơn đối với thách thức thông qua việc sản xuất kháng thể cùng với các phản ứng tế bào T của CD8+ và CD4+ mà rất quan trọng cho bộ nhớ miễn dịch.

Nghiên cứu đã được thực hiện trong nhiều năm về cách thức hệ thống miễn dịch có thể nhận biết và loại bỏ các khối u ác tính (Parish et. al., Immunol and Cell Biol, 2003, 81, 106-113). Một trong các nhà nghiên cứu tiên phong trong lĩnh vực này là William Coley, người mà vào cuối những năm 1800, đã lưu ý rằng bệnh nhân ung thư đã thuyên giảm hoàn toàn bệnh ung thư của họ sau khi bị nhiễm trùng cấp tính do vi khuẩn *Streptococcus pyogenes*. Các nghiên cứu tiếp theo đối với độc tố Coley và với trực khuẩn Calmette-Guerin (BCG) cho liệu pháp miễn dịch ung thư đã mang lại một số kết quả thành công lâm sàng nhưng không có nghĩa là đã đưa ra được phương thuốc bách bệnh để điều trị khối u (Coley, *Am J Med Sci.*, **1893**, 105, 487-511). Trong những năm 1900, các ý kiến dao động về lợi ích của liệu pháp miễn dịch, với các lý thuyết về dung nạp miễn dịch mắc phải (Burnet, *Lancet*, **1967**, 1, 1171-1174 và Matzinger, *Ann. Rev. Immunol.*, **1994**, 12,

991-1045 và Smyth et. al., *Nat Immunol.*, **2001**, 2, 293-299) và các kháng nguyên liên quan đến khối u (Rosenberg et. al., *Immunity*, **1999**, 10, 281-287) có được sự ủng hộ với sự xuất hiện của hệ miễn dịch bẩm sinh như một yếu tố trung gian miễn dịch quan trọng (Lanier, *Nat Med.* **2001**, 7, 1178-1180 và Mayardomo et al., *Nat Med.* **1995**, 1, 1297-1302 và Medzhitov et al., *Trends Microbiol.*, **2000**, 8, 452-456 và Akira et. al., *Nat. Immunol.*, **2001**, 2, 675-680). Việc phát hiện các mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh (PAMP) như axit nucleic hiện được công nhận là một chiến lược trung tâm, qua đó hệ miễn dịch bẩm sinh cảm nhận được các vi sinh vật và các kháng nguyên liên quan đến khối u để sau đó bắt đầu các đáp ứng bảo vệ (Barbalat et. al., *Annu. Rev. Immunol.*, **2011**, 29, 185-214).

Như đã mô tả ở trên, tính miễn dịch bẩm sinh được bắt đầu khi các PAMP hoặc các mẫu phân tử liên quan đến thiệt hại (DAMP) được phát hiện bởi các thụ thể nhận dạng mẫu bao gồm các TLR, các thụ thể giống NOD và thụ thể giống RIG-I. Các thụ thể nhận dạng mẫu này đáp ứng với các DAMP và PAMP bằng cách điều hòa tăng cường các xytokin và interferon Typ 1. Axit nucleic xytosolic là các PAMP/DAMP đã biết và liên hợp với protein STING để kích thích hệ miễn dịch bẩm sinh và thúc đẩy đáp ứng kháng khối u. Liên kết của ADN chuỗi kép (dsADN) bởi GMP-AMP dạng vòng (cGAMP) synthaza (cGAS) kích hoạt sự tạo thành các dinucleotit dạng vòng (CDN). Các CDN là các phân tử tín hiệu truyền thông tin thứ cấp được tạo ra bởi các vi khuẩn đa dạng và bao gồm hai ribonucleotit được kết nối thông qua các liên kết phosphodiester để tạo ra cấu trúc vòng. Các dẫn xuất CDN di(GMP) dạng vòng, di(AMP) dạng vòng và (AMP/GMP) dạng vòng lại đều liên kết với STING với sự hoạt hóa tiếp theo của con đường interferon (Gao et. al., *Cell*, **2013**, 153, 1094-1107; Zhang et. al., *Mol. Cell*, **2013**, 51, 226-235). Liên kết 5'-3' phosphodiester kinh điển được nhận diện cùng với nhiều loại đồng phân liên kết khác nhau (đáng chú ý là cầu nối 5'-2', ví dụ c[G(2',5')pA(3',5')p]) mà tất cả đều liên kết với STING bởi các ái lực khác nhau (Shi et. al., *PNAS*, **2015**, 112, 1947-8952). Những quan sát này đã được chứng thực bởi các nghiên cứu về cấu trúc (Gao et. al., *Cell*, **2013**, 154, 748-762) của các đồng phân liên kết khác nhau của các CDN được gắn kết với các protein STING của người và chuột.

Một cơ chế có khả năng mà theo đó các chất phụ trợ vắc-xin truyền thông, như alum, tạo ra đáp ứng miễn dịch là thông qua việc giải phóng các DAMP. Các chất phụ trợ, như alum, kích hoạt sự giải phóng ADN của tế bào chủ, mà có thể thúc đẩy đáp ứng Th2, gây ra các đáp ứng của tế bào T và sản xuất IgG1 và IgE. Một cách lý tưởng, các chất phụ trợ sẽ được xác định ở mức phân tử và có thể làm gia tăng cường lực và khung thời gian của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu đối với kháng nguyên mang đến sự bảo vệ chống lại các mầm bệnh nội bào và/hoặc làm giảm gánh nặng khối u.

Sự hoạt hóa protein STING có thể tạo ra hệ miễn dịch được hoạt hóa hoặc được môi trường tự nhiên như hệ miễn dịch được tạo ra bởi chất phụ trợ. Điều này có thể tạo ra trạng thái bảo vệ hoặc phòng ngừa khi thách thức hoặc tái thách thức bởi mầm bệnh nội bào hoặc bởi các khối u mà ức chế sự phát triển hoặc lan truyền của các mầm bệnh nội bào hoặc các khối u.

Cũng cần phải hiểu rõ rằng khi chất hoạt hóa STING được sử dụng để trị liệu vào hệ thống trong đó các khối u / mầm bệnh là có mặt, thì chất hoạt hóa này có thể hoạt động có lợi theo hai cách khác nhau, nhưng có liên quan đến nhau. Thứ nhất là, bằng cách làm co ngót trực tiếp các khối u / diệt mầm bệnh thông qua sự điều hòa tăng cường các interferon Típ I và các cytokin để tác động trực tiếp lên các khối u / mầm bệnh, như được mô tả ở trên. Thứ hai là, chất hoạt hóa STING cũng sẽ gây ra đáp ứng miễn dịch kéo dài, sao cho sự tái thử thách hoặc sự tái hòa hợp với mầm bệnh hoặc khối u sẽ được kháng lại cả hai thông qua sự hoạt hóa chung của hệ miễn dịch và thông qua đáp ứng đặc hiệu kháng nguyên tiềm ẩn với mầm bệnh hoặc khối u nêu trên.

Sự giám sát miễn dịch khối u xảy ra với, ví dụ, các khối u phát triển mạnh đã được chọn lọc miễn dịch để tránh sự loại bỏ miễn dịch và thực sự, vai trò quan trọng của hệ miễn dịch bẩm sinh trong việc loại bỏ khối u đặt những phát hiện ban đầu của Coley dưới một khía cạnh mới. Giờ đây thật rõ ràng rằng các đoạn oligonucleotit, nucleotit vòng, và các motif sợi đôi đều có thể hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh thông qua các thụ thể giống toll (Horscroft, *J. Antimicrob. Ther.*, **2012**, 67(4), 789-801 và Diebold et al., *Science*, **2004**, 303, 1529-1531), các thụ thể giống RIG-I (Pichlmair et. al., *Science*, **2006**, 314, 997-

1001) và các protein thích ứng yếu tố kích thích của các gen IFN (STING) (Burdette et. al., *Nat. Immunol.*, **2013**, 14(1), 19-26).

Kiến thức đang phát triển này đã kích thích việc nghiên cứu đáng kể về các ứng dụng trị liệu có thể có về sự điều biến miễn dịch thông qua một số nhóm nhắm đích này. STING gần đây đã được biết đến nhiều hơn như là phân tử truyền tín hiệu quan trọng trong đáp ứng bẩm sinh với các phân tử axit nucleic trong dịch bào tương (Burdette và Vance, *Nat. Immunol.*, **2013**, 14, 19-26). STING đóng vai trò trong quá trình gây cảm ứng phiên mã của các interferon Typ I và các gen được điều hòa đồng thời để đáp ứng với các axit nucleic trong dịch bào tương. Các nghiên cứu trên chuột thiếu hụt STING đã chứng minh vai trò của STING trong các đáp ứng bẩm sinh đối với các phối tử axit nucleic trong dịch bào tương, cụ thể là ADN sợi kép và các axit nucleic của vi khuẩn dựa trên cấu trúc dinucleotit dạng vòng. (Ishikawa et. al., *Nature*, **2009**, 461, 788-792). STING đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng bẩm sinh đối với nhiều mầm bệnh vi khuẩn, virus và sinh vật nhân chuẩn (Watson et. al., *Cell*, **2012**, 150, 803-815; de Almeida et. al., *PLoS One*, **2011**, 6, e23135; Holm et. al., *Nat. Immunol.*, **2012**, 13, 737-743; Stein et. al., *J. Virol.*, **2012**, 86, 4527-4537; Sharma et. al., *Immunity*, **2011**, 35, 194-207).

STING được biểu hiện rộng rãi khắp cơ thể ở cả các tế bào miễn dịch và các tế bào không phải tế bào miễn dịch, ví dụ như ở lá lách, tim, tuyến ức, nhau thai, phổi và bạch cầu ngoại vi, cho thấy vai trò của nó trong việc kích hoạt hệ miễn dịch bẩm sinh đáp ứng với PAMP/DAMP (Sun et. al., *PNAS*, **2009**, 106, 8653-8658). Biểu hiện của nó trong các tế bào miễn dịch dẫn đến sự khuếch đại nhanh chóng tín hiệu miễn dịch ban đầu và sự trưởng thành của các APC. STING được biểu hiện trong một số dòng tế bào biến nạp bao gồm tế bào thận phôi người HEK293, tế bào biểu mô đáy phế nang của người bị ung thư tuyến A549, tế bào đơn bào THP-1 và tế bào bạch cầu đơn nhân U937.

STING cũng có vai trò trung tâm trong một số rối loạn tự miễn nhất định được bắt đầu bằng việc nhận biết không phù hợp ADN tự thân (Gall et. al., *Immunity*, **2012**, 36, 120-131) và đã được đề xuất để cảm nhận các sự kiện dung hợp màng liên quan đến sự xâm nhập của virus, theo cách thức độc lập với việc cảm nhận axit nucleic (Holm et. al., *Nat. Immunol.*, **2012**, 13, 737-743).

STING bao gồm miền xuyên màng đầu tận cùng N, miền hình cầu ở trung tâm và đuôi tận cùng C. Protein tạo thành dime đối xứng ở trạng thái liên kết phối tử, với các dinucleotit vòng liên kết tại túi liên kết bề mặt dime. Liên kết của các CDN với STING hoạt hóa tăng các sự kiện theo đó protein tuyển chọn và hoạt hóa I κ B kinaza (IKK) và kinaza liên kết TANK (TBK1), tiếp theo là sự phosphoryl hóa của chúng hoạt hóa các yếu tố phiên mã hạt nhân (NF κ B) và yếu tố điều hòa interferon 3 (IRF3) tương ứng. Các protein được hoạt hóa này chuyển vị vào nhân để kích thích sự phiên mã của các gen mã hóa interferon Typ I và xytokin để thúc đẩy sự phòng vệ của hệ miễn dịch gian bào. Các biến thể trình tự được biết đến giữa protein STING của người và chuột và giữa các protein STING trong quần thể người. Một số alen biến thể xuất hiện tự nhiên đã được xác định.

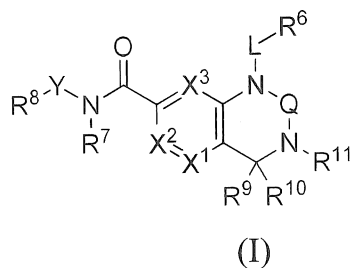
Các dẫn xuất của nhóm CDN hiện đang được phát triển như các tác nhân chống khối u khi tiêm vào trong khối u (Corrales et.al., *Cell Rep.*, **2015**, 19, 1018-1030). Phân tử nhỏ trên cơ sở xanten axit 5,6-dimetyl-xantenon axetic (DMXAA) ban đầu được xác định là một phân tử nhỏ thể hiện các hoạt tính điều biến miễn dịch thông qua việc kích thích các xytokin và phá vỡ sự tạo mạch ở khối u trong các mô hình ghép dị loài ở chuột (Baguley và Ching, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **2002**, 54, 1503-1511). Hiệu quả đầy hứa hẹn này đã dẫn đến việc khảo sát bằng thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn II kháng ung thư biểu mô tế bào phổi không phải tế bào nhỏ nhưng sau đó đã thất bại. Cơ chế hoạt tính của DMXAA chống lại các khối u ở chuột cuối cùng đã được gán là do hoạt tính của nó dưới dạng chất hoạt hóa STING ở chuột. Thất bại của nó trong các thử nghiệm lâm sàng ở người là do DMXAA chỉ có khả năng kích hoạt STING của chuột chứ không phải STING của người (Lara et. al., *J. Clin. Oncol.*, **2011**, 29, 2965-2971; Conlon et. al., *J. Immunol.*, **2013**, 190, 5216-5225). Sự thiếu hoạt tính ở người đã cản trở tất cả những nỗ lực tiếp theo để phát triển tác nhân này như một liệu pháp khối u. Gần đây, phân tử nhỏ có liên quan 10-carboxymetyl-9-acridanon (CMA) (Cavlar et. al., *EMBO J.*, **2013**, 32, 1440-1450) đã được phát hiện là liên kết với STING chuột, nhưng cũng không liên kết với STING người. Cả DMXAA và CMA đã thể hiện liên kết hai phân tử của mỗi phối tử với dime STING tại một vùng gần với bề mặt dime.

Do đó, vẫn có nhu cầu tồn tại trong lĩnh vực này về các liệu pháp trị liệu cải thiện để điều trị các bệnh, như ung thư, mà có thể chống lại các phương pháp trị liệu truyền thống. Các chiến lược miễn dịch học cho thấy sự hứa hẹn với việc điều trị ung thư, và nhu cầu cần thiết về phát triển các chế phẩm và phương pháp cải tiến trong lĩnh vực này. Cụ thể, nhu cầu về các hợp chất điều biến protein STING của người, cũng như các phương pháp để điều trị các bệnh mà có thể hưởng lợi từ phương pháp điều biến như vậy.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được phát triển bởi sự làm việc của các tác giả sáng chế bằng nỗ lực xác định các chất điều biến protein STING.

Theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



, trong đó X^1 là CR^1 hoặc N;

X^2 là CR^2 hoặc N;

X^3 là CR^3 hoặc N;

Q là C=O, S=O, SO₂, C=S hoặc CR^4R^5 ;

L là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C=O, S=O, SO₂, -CH₂C(O)-, -CH₂CONH-, hoặc -CONH-;

Y là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, CN, hydroxyl, COOH, CONR¹R², NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế,

nhóm C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, và heteroxycyloxy tùy ý được thế;

R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, và C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế; hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xoắn;

R⁶ là vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R¹², trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl; và dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh;

R⁷ là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, sulfonyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế hoặc C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế;

R⁸ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R⁹ và R¹⁰ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, CO₂H, CONR¹R², azido, sulfonyl, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ thioalkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế; hoặc R⁹ và R¹⁰ cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào có thể kết hợp để tạo thành vòng xoắn tùy ý được thế;

R¹¹ được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, H, hydroxyl, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ thioalkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế;

nhóm R^{12} hoặc mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, OH, $OP(O)(OH)_2$, $NR^{13}R^{14}$, $CONR^{13}R^{14}$, CN, $COOR^{13}$, NO_2 , azido, SO_2R^{13} , OSO_2R^{13} , $NR^{13}SO_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $O(CH_2)_nOC(O)R^{13}$, $NR^{13}(CH_2)_nOC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{13}$, $OC(O)OR^{13}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $OC(O)O(CH_2)_nCOOR^{14}$, $OC(O)NR^{13}(CH_2)_nCOOR^{14}$, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R^{13} và R^{14} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6;

hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình dược dụng của nó.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng các hợp chất có công thức (I) rất hữu ích trong liệu pháp trị liệu hoặc làm dược phẩm.

Do đó, theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình dược dụng của nó, để sử dụng trong liệu pháp trị liệu.

Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện thấy rằng các hợp chất có công thức (I) rất hữu ích trong việc điều biến protein yếu tố kích thích của các gen Interferon (STING) .

Như vậy, theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều biến protein yếu tố kích thích của các gen Interferon (STING) .

Tốt hơn nữa, hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc hoạt hóa, hoặc chủ vận, protein STING.

Thuận lợi là, các hợp chất theo sáng chế điều biến các dạng đa hình chính của protein STING của người. Có một số dạng đa hình STING được báo cáo, nhưng 5 dạng đa hình được liệt kê dưới đây là những dạng đa hình chính mà chiếm gần 99% tổng dân số của con người. Theo đó, protein STING có thể là dạng đa hình kiểu dại (WT/R232), dạng đa hình HAQ, dạng đa hình REF (H232), dạng đa hình AQ hoặc dạng đa hình Q. Như được thể hiện trong Fig. 1, dạng đa hình kiểu dại có arginin ở vị trí 71, 232 và 293 và glyxin ở vị trí 230, dạng đa hình HAQ có histidin ở vị trí 71, alanin ở vị trí 230, arginin ở vị trí 232 và glutamin ở vị trí 293, dạng đa hình REF có arginin ở vị trí 71 và 293, glyxin ở vị trí 230 và histidin ở vị trí 232, dạng đa hình AQ có arginin ở vị trí 71 và 232, alanin ở vị trí 230 và glutamin ở vị trí 293, và dạng đa hình Q có các arginin ở vị trí 71 và 232, glyxin ở vị trí 230 và glutamin ở vị trí 293.

Bằng cách điều biến protein STING, có thể điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, nhiễm vi khuẩn, nhiễm virus, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm nấm, rối loạn do hệ miễn dịch gián tiếp gây ra, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh hệ thần kinh ngoại biên, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, bệnh mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh tim mạch.

Do đó, theo khía cạnh thứ tư sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hỗn hợp hoặc dạng đa hình được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ ung thư, nhiễm vi khuẩn, nhiễm virus, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm nấm, rối loạn do hệ miễn dịch gián tiếp gây ra, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh hệ thần kinh ngoại biên, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, bệnh mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh tim mạch.

Tốt hơn nữa, bệnh này là bệnh ung thư.

Bản mô tả này mô tả phương pháp điều biến protein yếu tố kích thích của các gen Interferon (STING) ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hỗn hợp hoặc dạng đa hình được dụng của nó.

Tốt hơn nữa, phương pháp này bao gồm việc hoạt hóa protein STING.

Protein STING có thể là dạng đa hình kiểu dài, dạng đa hình HAQ, dạng đa hình REF, dạng đa hình AQ hoặc dạng đa hình Q.

Bản mô tả này cũng mô tả phương pháp điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ ung thư, nhiễm vi khuẩn, nhiễm virus, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm nấm rối loạn do hệ miễn dịch gián tiếp gây ra, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh hệ thần kinh ngoại biên, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, bệnh mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh tim mạch, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó.

Cần phải hiểu rõ rằng thuật ngữ “ngăn ngừa” có thể có nghĩa là “làm giảm khả năng của”.

Bệnh thoái hóa thần kinh có thể là bệnh Alzheimer hay bệnh mất trí nhớ. Bệnh virus có thể là viêm gan. Nhiễm ký sinh trùng có thể là sốt rét. Rối loạn tâm trạng có thể là trầm cảm. Rối loạn giấc ngủ có thể là mất ngủ.

Theo một khía cạnh được ưu tiên, bệnh này là ung thư. Bệnh ung thư có thể được chọn từ nhóm bao gồm ung thư đại trực tràng, ung thư tế bào vảy đường tiêu hóa hô hấp, ung thư phổi, ung thư não, ung thư gan, ung thư dạ dày, sacôm, bệnh bạch cầu, u lympho, đa u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư vú, u melanin, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy hoặc ung thư biểu mô thận.

Theo một khía cạnh được ưu tiên khác, bệnh này là nhiễm virus. Bệnh nhiễm virus có thể là nhiễm virus viêm gan C (HCV).

Các tác giả sáng chế tin rằng một số hợp chất thuộc phạm vi công thức (I) bản thân nó là có tính mới và tính sáng tạo.

Các định nghĩa sau đây được sử dụng liên quan đến các hợp chất theo sáng chế trừ khi ngữ cảnh chỉ ra theo cách khác.

Xuyên suốt phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ của sáng chế cụm từ “bao gồm” và các dạng khác của cụm từ này, chẳng hạn như “gồm” và “bao gồm,” có nghĩa là bao gồm nhưng không giới hạn ở, và không nhằm mục đích loại trừ, ví dụ, các chất phụ gia, các hợp phần, các số nguyên, hay các bước khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít “một” (“a,” “an,” và “the”) bao gồm cả các dạng đề cập số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác. Vì vậy, ví dụ, việc đề cập đến “chế phẩm” bao gồm các hỗn hợp của hai hoặc nhiều chế phẩm như vậy.

“Tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là sự kiện, hoạt động hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể hoặc không thể xảy ra, và có nghĩa là phần mô tả bao gồm cả các trường hợp mà sự kiện, hoạt động hoặc tình huống này xảy ra và các trường hợp mà sự kiện, hoạt động hoặc tình huống này không xảy ra.

Thuật ngữ “alkyl”, như được sử dụng trong đây, trừ khi được chỉ ra khác, dùng để chỉ hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh. Theo một số phương án, nhóm alkyl này là hydrocacbon bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba. Theo một số phương án, nhóm alkyl này gồm có một đến sáu nguyên tử cacbon, *nghĩa là* C₁-C₆ alkyl. C₁-C₆ alkyl bao gồm ví dụ metyl, etyl, n-propyl (1-propyl) và isopropyl (2-propyl, 1-metyletyl), butyl, pentyl, hexyl, *isobutyl*, *sec-butyl*, *tert-butyl*, *isopentyl*, *neopentyl*, và *isohexyl*. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều halogen, OH, OP(O)(OH)₂, OSO₂R¹, NHSO₂R¹, C₁-C₆ alkoxy, NR¹R², CONR¹R², CN, COOH, C₅-C₁₀ aryl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl và dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh. Do đó, cần phải hiểu rõ rằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế có thể là C₁-C₆ haloalkyl tùy ý được thế, *nghĩa là* C₁-C₆ alkyl được thế bằng ít nhất một halogen, và còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều OH, C₁-C₆ alkoxy, NR¹R², CONR¹R², CN, COOH, C₅-C₁₀ aryl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl và dị vòng có 3 đến 8 cạnh. Cần phải hiểu rằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế có thể là

polyfloalkyl tùy ý được thế. R^1 và R^2 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “halo” bao gồm flo (-F), clo (-Cl), brom (-Br) và iot (-I).

Thuật ngữ “polyfloalkyl” có thể để chỉ nhóm C_1 - C_3 alkyl trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử flo. Thuật ngữ này có thể bao gồm các nhóm perfloalkyl, *nghĩa là* nhóm C_1 - C_3 alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử flo. Do đó, thuật ngữ C_1 - C_3 polyfloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloretyl, 3,3,3-triflopropyl, 2,2,3,3,3-pentaflorpropyl, và 2,2,2-triflo-1-(triflometyl)etyl.

“Alkoxy” dùng để chỉ nhóm R^{15} -O- trong đó R^{15} là nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế hoặc C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế. Các nhóm C_1 - C_6 alkoxy làm ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở metoxy, etoxy, n-propoxy (1-propoxy), n-butoxy và *tert*-butoxy. Nhóm alkoxy có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều halogen, OH, OP(O)(OH)₂, OSO₂R¹³, N(H)SO₂R¹³, alkoxy, NR¹R², CONR¹R², CN, COOH, aryl, heteroaryl, xycloalkyl và dị vòng. R^1 và R^2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế.

“Thioalkyl” dùng để chỉ nhóm R^{15} -S- trong đó R^{15} là nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế hoặc nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế. Nhóm thioalkyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều halogen, OH, OP(O)(OH)₂, alkoxy, NR¹R², CONR¹R², CN, COOH, aryl, heteroaryl, xycloalkyl và dị vòng. R^1 và R^2 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế.

“Aryl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon thơm có 5 đến 10 cạnh. Các ví dụ về nhóm C_5 - C_{10} aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, α -naphtyl, β -naphtyl, biphenyl, tetrahydronaphtyl và indanyl. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, halogen, OH, OP(O)(OH)₂, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế, NR¹R², CONR¹R², CN, COOH, NO₂, azido, C_1 - C_3 polyfloalkyl, aryloxy,

heteroaryloxy, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, dị vòng có 3 đến 8 cạnh, SO_2R^1 , NHCOR^1 , OC(O)OR^1 , $\text{OC(O)NR}^1\text{R}^2$ và OC(O)R^1 . R^1 và R^2 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thể.

Thuật ngữ “hai vòng” hoặc “bicyclic” như được sử dụng trong đây dùng để chỉ phân tử có hai vòng dung hợp, trong đó các vòng này là xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl. Theo một phương án, các vòng này được dung hợp qua một liên kết giữa hai nguyên tử. Gốc hai vòng được tạo thành từ đó dùng chung một liên kết giữa các vòng. Theo một phương án khác, gốc hai vòng này được tạo thành bằng cách dung hợp hai vòng qua một dãy các nguyên tử của các vòng này tạo thành một đầu cầu. Tương tự, “cầu nối” là mạch không phân nhánh của một hoặc nhiều nguyên tử nối hai đầu cầu trong hợp chất đa vòng. Theo một phương án khác, gốc hai vòng này là gốc “xoắn” hoặc “vòng xoắn”. Nhóm vòng xoắn này có thể là $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh mà được liên kết thông qua một nguyên tử cacbon của gốc vòng xoắn vào một nguyên tử cacbon của gốc vòng cacbon hoặc gốc dị vòng. Theo một phương án, nhóm vòng xoắn là xycloalkyl và được liên kết với xycloalkyl khác. Theo một phương án khác, nhóm vòng xoắn là xycloalkyl và được liên kết với heteroxyclyl. Theo một phương án khác, nhóm vòng xoắn này là heteroxyclyl và được liên kết với heteroxyclyl khác. Theo một phương án khác nữa, nhóm vòng xoắn này là heteroxyclyl và được liên kết với xycloalkyl. Nhóm vòng xoắn có thể được thể hoặc không được thể bằng một hoặc nhiều $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thể, halogen, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy tùy ý được thể, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN, COOH, NO_2 , azido, $\text{C}_1\text{-C}_3$ polyfloalkyl và NHCOR^1 . R^1 và R^2 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thể.

“Alkoxycarbonyl” dùng để chỉ nhóm alkyl-O-C(O)-, trong đó alkyl là $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thể. Nhóm alkoxycarbonyl có thể được thể hoặc không được thể bằng một hoặc nhiều halogen, OH, NR^1R^2 , CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, COOH, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl. R^1 và R^2 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thể.

“Aryloxy” dùng để chỉ nhóm Ar-O- trong đó Ar là nhóm C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, như được xác định trên đây.

“Xycloalkyl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon có 3 đến 6 cạnh không thơm, bão hòa, bão hòa một phần, đơn vòng, hai vòng hoặc đa vòng. Các ví dụ đại diện về C₃-C₆ xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl. Nhóm xycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, halogen, CN, hydroxyl, COOH, CONR¹R², NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₆ alkoxy, azido, C₁-C₃ polyfloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, SO₂R¹, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl. R¹ và R² mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế.

“Heteroaryl” dùng để chỉ hệ vòng có 5 đến 10 cạnh thơm đơn vòng hoặc hai vòng trong đó ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại mỗi nguyên tử khác loại này có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có oxy, lưu huỳnh và nitơ. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl có 5 đến 10 cạnh bao gồm furan, thiophen, indol, azaindol, oxazol, thiazol, isoxazol, isothiazol, imidazol, N-metylimidazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyrol, N-metylpyrol, pyrazol, N-metylpyrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1- metyl-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metyltetrazol, benzoxazol, benzothiazol, benzofuran, benzisoxazol, benzimidazol, N-metylbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolin, quinolin, và isoquinolin. Các nhóm heteroaryl hai vòng có 5 đến 10 cạnh bao gồm các nhóm trong đó vòng phenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin được dung hợp với vòng heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh. Nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, halogen, OH, CN, NR¹R², azido, COOH, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, C₁-C₃ polyfloalkyl, CONR¹R², NO₂, NHCOR¹ và SO₂R¹. R¹ và R² mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế.

“Dị vòng” hoặc “heteroxyclyl” dùng để chỉ các phân tử đơn vòng, hai vòng hoặc có cầu nối có 3 đến 8 cạnh trong đó ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại hoặc mỗi nguyên tử khác loại này có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có oxy, lưu huỳnh và nitơ. Dị vòng có thể là bão hòa hoặc bão hòa một phần. Các nhóm heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh làm ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở aziridin, oxiran, oxiren, thiiran, pyrolin, pyrrolidin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, piperidin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, tetrahydropyran, pyran, morpholin, piperazin, thian, thiin, piperazin, azepan, diazepan, oxazin. Nhóm heteroxyclyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, halogen, C₁-C₆ alkoxy, OH, NR¹R², COOH, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, CONR¹R², NO₂, NHCOR¹, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế và SO₂R¹. R¹ và R² mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế.

“Alkenyl” dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon olefin không bão hòa mà có thể phân nhánh hoặc không phân nhánh. Theo một số phương án, nhóm alkenyl này có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, *nghĩa là* nhóm này là C₂-C₆ alkenyl. C₂-C₆ alkenyl bao gồm ví dụ vinyl, allyl, propenyl, butenyl, pentenyl và hexenyl. Nhóm alkenyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halogen, OH, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₃ polyfloalkyl, NR¹R², CONR¹R², SO₂R¹, NHCOR¹, CN, COOH, C₅-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, và dị vòng có 3 đến 8 cạnh. R¹ và R² mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế.

“Alkynyl” dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon axetylen không bão hòa mà có thể phân nhánh hoặc không phân nhánh. Theo một số phương án, nhóm alkynyl này có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, *nghĩa là* nhóm này là C₂-C₆ alkynyl. C₂-C₆ alkynyl bao gồm ví dụ propargyl, propynyl, butynyl, pentynyl và hexynyl. Nhóm alkynyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halogen, OH, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₃ polyfloalkyl, NR¹R², CONR¹R², SO₂R¹, NHCOR¹, CN, COOH, C₅-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, và dị vòng có 3 đến 8 cạnh.

R^1 và R^2 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thể.

“Alkylsulfonyl” dùng để chỉ nhóm alkyl-SO₂- trong đó alkyl là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thể, và như được xác định trên đây.

“Heteroaryloxy” dùng để chỉ nhóm heteroaryl-O- trong đó heteroaryl này là heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thể, và như được xác định trên đây.

“Heteroxyclyloxy” dùng để chỉ nhóm dị vòng-O- trong đó dị vòng này là dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thể, và như được xác định trên đây.

Hợp phức của hợp chất có công thức (I) có thể được hiểu là phức đa thành phần, trong đó được chất này và ít nhất một thành phần khác có mặt với lượng tỷ lượng hoặc lượng không tỷ lượng. Phức này có thể không phải là muối hoặc solvat. Các phức của dạng này bao gồm clathrat (các hợp phức bao gồm được chất-vật chủ) và đồng tinh thể. Phức thứ hai thường được xác định là các phức tinh thể của các thành phần phân tử trung tính mà được liên kết với nhau thông qua các tương tác không đồng hóa trị, nhưng cũng có thể là phức của phân tử trung tính với một muối. Đồng tinh thể có thể được điều chế bằng kết tinh nóng chảy, bằng cách tái kết tinh từ các dung môi, hoặc bằng cách nghiền vật lý các thành phần với nhau – xem tài liệu *Chem Commun*, 17, 1889-1896, bởi O. Almarsson và M. J. Zaworotko (2004), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Để đánh giá tổng quát về các phức đa thành phần, xem tài liệu *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, bởi Haleblan (Tháng 8 năm 1975), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ “muối được dụng” có thể được hiểu là để chỉ muối bất kỳ của hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này vẫn giữ các tính chất sinh học của nó và không độc hoặc cách khác không mong muốn để sử dụng trong dược phẩm. Các muối này có thể có nguồn gốc từ nhiều loại ion đối hữu cơ và vô cơ đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các muối này bao gồm, nhưng không giới hạn ở: (1) các muối cộng axit được tạo thành từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ chẳng hạn như axit hydrocloric, hydrobromic, sulfuric,

nitric, phosphoric, sulfamic, axetic, adepic, aspartic, trifloaxetic, tricloaxetic, propionic, hexanoic, xyclopentylpropionic, glycolic, glutaric, pyruvic, lactic, malonic, succinic, sorbic, ascorbic, malic, maleic, fumaric, tartaric, xitric, benzoic, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, picric, cinnamic, mandelic, phtalic, lauric, metansulfonic, etansulfonic, 1,2-etan-disulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, benzensulfonic, 4-clobenzensulfonic, 2-naphtalensulfonic, 4-toluensulfonic, camphoric, camphorsulfonic, 4-metylbixyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylic, glucoheptonic, 3-phenylpropionic, trimetylaxetic, tert-butylaxetic, lauryl sulfuric, gluconic, benzoic, glutamic, hydroxynaphtoic, salixylic, stearic, xyclohexylsulfamic, quinic, muconic và các axit tương tự; hoặc (2) các muối cộng bazơ được tạo thành khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc hoặc (a) được thay thế bởi ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ hoặc ion nhôm, hoặc các hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như natri, kali, canxi, magie, nhôm, lithi, kẽm, và bari hydroxit, amoniac hoặc (b) phối hợp với bazơ hữu cơ, chẳng hạn như các amin hữu cơ béo, vòng no hoặc thơm, chẳng hạn như amoniac, metylamin, dimetylamin, dietylamín, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylendiamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzyletylen-diamin, cloprocain, dietanolamin, procain, N-benzylphenetylamin, N-metylglucamin piperazin, tris(hydroxymetyl)-aminometan, tetrametylamoni hydroxit, và bazơ tương tự.

Các muối được dụng có thể bao gồm, natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni và tương tự, và khi hợp chất này chứa nhóm chức bazơ, các muối của các axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc, chẳng hạn như hydrohalogenua, ví dụ hydroclorua, hydrobromua và hydroiodua, cacbonat hoặc bicarbonat, sulfat hoặc bisulfat, borat, phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, sulfamat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, axetat, trifloaxetat, tricloaxetat, propionat, hexanoat, xyclopentylpropionat, glycolat, glutarat, pyruvat, lactat, malonat, succinat, tannat, tartrat, tosylat, sorbat, ascorbat, malat, maleat, fumarat, tartarat, camsylat, xitrat, cyclamat, benzoat, isethionat, esylat, format, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoat, picrat, cinnamat, mandelat, phtalat, laurat, metansulfonat (mesylat), metylsulphat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, etansulfonat, 1,2-etan-disulfonat, 2-hydroxyetansulfonat, benzensulfonat (besylat), 4-clobenzensulfonat, 2-naphtalensulfonat, 4-toluensulfonat, camphorat,

camphorsulfonat, 4-metylbixyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylat, glucoheptonat, 3-phenylpropionat, trimetylaxetat, tert-butylaxetat, lauryl sulfat, gluceptat, gluconat, glucoronat, hexaflophosphat, hibenzat, benzoat, glutamat, hydroxynaphthoat, salixylat, stearat, xyclohexylsulfamat, quinat, muconat, xinofloat và tương tự.

Các muối hemi của các axit và bazơ có thể còn được tạo thành, ví dụ, các muối hemisulphat.

Người có hiểu biết trung bình sẽ hiểu rõ là các muối nêu trên bao gồm các muối trong đó ion đối này hoạt động quang học, ví dụ D-lactat, hoặc raxemic, ví dụ DL-tartrat.

Để đánh giá về muối thích hợp, xem tài liệu “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Đức, 2002).

Các muối được dụng của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng một hoặc nhiều phương pháp trong số ba phương pháp:

- (i) bằng cách cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn;
- (ii) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ axit hoặc bazơ không bền khỏi tiền chất thích hợp của hợp chất có công thức (I) sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc
- (iii) bằng cách biến đổi một muối của hợp chất có công thức (I) thành hợp chất khác bằng phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp.

Tất cả ba phản ứng thường được thực hiện trong dung dịch. Muối thu được có thể kết tủa và được gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối thu được có thể thay đổi từ được ion hóa hoàn toàn đến gần như không được ion hóa.

Thuật ngữ “solvat” có thể được hiểu là để chỉ hợp chất được nêu trong bản mô tả này hoặc muối của nó, mà còn bao gồm lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ của dung môi được liên kết bằng các lực liên phân tử không đồng hóa trị. Khi dung môi này là nước, solvat này là hydrat. Các solvat được dụng phù hợp với sáng chế bao gồm các solvat

trong đó dung môi kết tinh có thể được thể đẳng trương, ví dụ D_2O , d_6 -axeton và d_6 -DMSO.

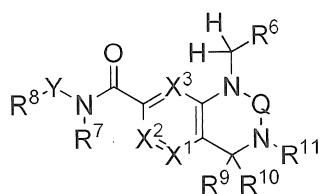
Một hệ thống phân loại được chấp nhận hiện nay đối với hydrat hữu cơ là hệ thống xác định hydrat vị trí được phân tách, hydrat kênh hoặc hydrat liên hợp ion kim loại – xem tài liệu *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* của K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các hydrat vị trí được phân tách là các hydrat trong đó các phân tử nước được phân tách khỏi sự tiếp xúc trực tiếp với nhau bằng cách xen vào các phân tử hữu cơ. Trong các hydrat kênh, các phân tử nước nằm trong các kênh mạng tinh thể trong đó các phân tử này nằm cạnh các phân tử nước khác. Trong hydrat liên hợp ion kim loại, các phân tử nước được liên kết với ion kim loại.

Khi dung môi hoặc nước được liên kết chặt chẽ, thì phức này sẽ có hệ số tỷ lượng được xác định rõ không phụ thuộc vào độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước được liên kết yếu, như là trong các solvat kênh hoặc các hợp chất hút ẩm, hàm lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và các điều kiện làm khô. Trong các trường hợp như vậy, hệ số phi tỷ lượng sẽ là tiêu chuẩn.

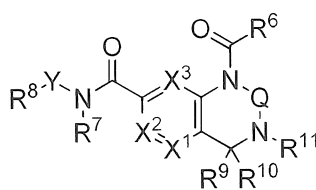
Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các trạng thái rắn liên tục trong khoảng từ vô định hình hoàn toàn đến hoàn toàn tinh thể, bao gồm cách dạng đa hình của vật liệu tinh thể này. Thuật ngữ ‘vô định hình’ dùng để chỉ trạng thái trong đó vật liệu này thiếu trật tự dài hạn ở mức độ phân tử và, phụ thuộc vào nhiệt độ, có thể biểu hiện các tính chất vật lý của chất rắn hoặc chất lỏng. Thông thường các vật liệu này không tạo ra các mẫu nhiễu xạ tia X đặc biệt và, khi thể hiện các tính chất của chất rắn, được mô tả chính thức hơn ở dạng chất lỏng. Khi gia nhiệt, sự thay đổi từ tính chất rắn sang lỏng xảy ra được đặc trưng bởi sự thay đổi trạng thái, thường là loại hai (‘chuyển pha thủy tinh’). Thuật ngữ ‘tinh thể’ dùng để chỉ pha rắn trong đó vật liệu này có cấu trúc bên trong được sắp xếp ổn định ở mức độ phân tử và tạo ra mẫu nhiễu xạ tia X đặc biệt có các pic xác định. Vật liệu này khi được gia nhiệt đủ cũng sẽ thể hiện các tính chất của chất lỏng, nhưng sự thay đổi từ rắn sang lỏng được đặc trưng bởi sự chuyển pha, thường là loại một (‘điểm nóng chảy’).

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn tồn tại ở trạng thái tinh thể lỏng (pha trung gian giữa rắn và lỏng (mesophase) hoặc tinh thể lỏng) khi ở các điều kiện thích hợp. Trạng thái tinh thể lỏng là trạng thái trung gian giữa trạng thái tinh thể thực sự và trạng thái lỏng thực sự (nóng chảy hoặc dung dịch). Tinh thể lỏng xuất hiện do kết quả của sự thay đổi nhiệt độ được mô tả là ‘hướng nhiệt’ và kết quả từ sự bổ sung thành phần thứ hai, chẳng hạn như nước hoặc dung môi khác, được mô tả là ‘dễ tan’. Các hợp chất có khả năng tạo thành các pha mesophase dễ tan được mô tả là ‘lưỡng tính’ và bao gồm các phân tử có nhóm đầu cực ion (chẳng hạn như $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, hoặc $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) hoặc không ion (chẳng hạn như $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$). Để biết thêm thông tin, xem tài liệu Crystals and the Polarizing Microscope bởi N. H. Hartshorne và A. Stuart, xuất bản lần thứ 4 (Edward Arnold, 1970), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

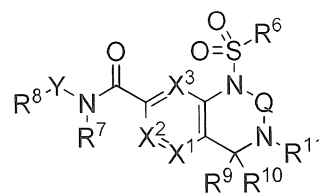
L có thể là CH_2 , $\text{C}=\text{O}$ hoặc SO_2 . Do đó, hợp chất này có thể được biểu diễn bằng một hợp chất bất kỳ có công thức (I-I) đến (I-III);



(I-I)

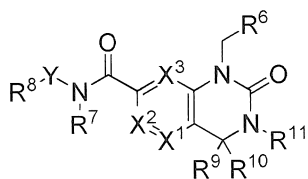


(I-II)

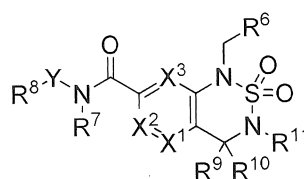


(I-III)

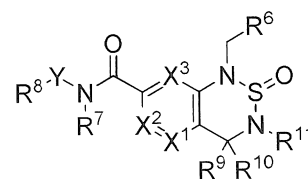
Q có thể là $\text{C}=\text{O}$, SO_2 , $\text{S}=\text{O}$, CR^4R^5 hoặc $\text{C}=\text{S}$. Do đó, việc sử dụng hợp chất (I-I) có thể được biểu diễn bằng một hợp chất bất kỳ có công thức (I-I-I) đến (I-I-V);



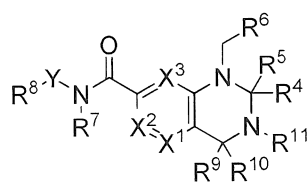
(I-I-I)



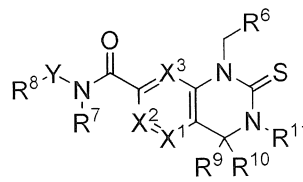
(I-I-II)



(I-I-III)



(I-I-IV)



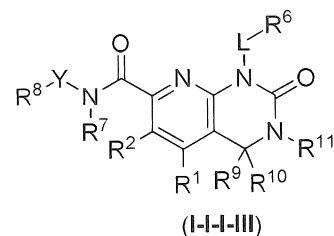
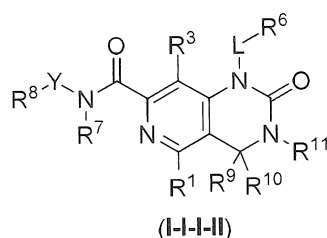
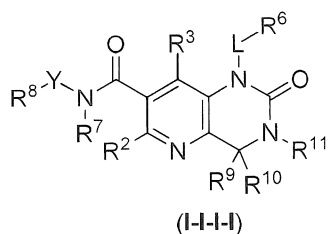
(I-I-V)

Cần phải hiểu rõ rằng trong các cấu trúc trên đây L là $-\text{CH}_2-$. Tuy nhiên, các công thức tương tự trong đó L là C=O hoặc SO_2 cũng nằm trong phạm vi của sáng chế và cũng được đưa vào đây.

Theo một phương án X^1 là CR^1 , X^2 là CR^2 và X^3 là CR^3 . R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thể. Tốt hơn nếu, R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, và C_1 - C_3 alkyl. Tốt hơn nữa là, R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, và methyl. Tốt nhất là, R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm là H.

Theo một phương án thay thế, một hoặc hai nhóm trong số X^1 , X^2 và X^3 là N. Do đó, X^1 có thể là N, X^2 có thể là CR^2 và X^3 có thể là CR^3 , X^1 có thể là CR^1 , X^2 có thể là N và X^3 có thể là CR^3 hoặc X^1 có thể là CR^1 , X^2 có thể là CR^2 và X^3 có thể là N.

Do đó, hợp chất này có thể được biểu diễn bằng một hợp chất bất kỳ có công thức (I-I-I) đến (I-I-I-III):



Có thể được hiểu là trong công thức từ (I-I-I-I) đến (I-I-I-III), Q là C=O. Tuy nhiên, các công thức tương tự trong đó Q là SO_2 , S=O, CR^4R^5 hoặc C=S cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

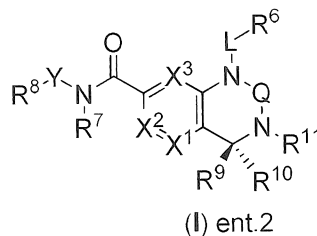
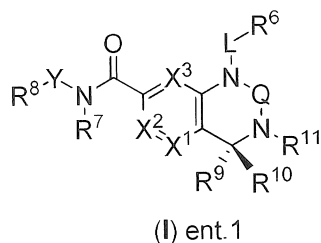
Tốt hơn nếu X^2 là CR^2 . Do đó, X^1 có thể là CR^1 hoặc N và X^3 có thể là CR^3 hoặc N. X^1 có thể là N, X^2 có thể là CR^2 và X^3 có thể là CR^3 , hoặc X^1 có thể là CR^1 , X^2 có thể là CR^2 và X^3 có thể là N, hoặc X^1 có thể là N, X^2 có thể là CR^2 và X^3 có thể là N. Tốt hơn nếu, R^2 là H, halogen hoặc C_1 - C_3 alkyl. Tốt hơn nữa là, R^2 là H, halogen hoặc methyl. Tốt nhất là, mỗi nhóm R^2 là H.

Tốt hơn nếu, R^1 và/hoặc R^3 , trong các phương án trong đó chúng có mặt, độc lập là H, halogen hoặc C_1 - C_3 alkyl. Tốt hơn nữa là, R^1 và/hoặc R^3 , trong các phương án trong đó chúng có mặt, độc lập là H, halogen hoặc metyl. Tốt nhất là, R^1 và/hoặc R^3 , trong các phương án trong đó chúng có mặt, là H.

Các hợp chất có công thức (I) có thể bao gồm một hoặc nhiều trung tâm lập thể và do đó có thể tồn tại là các chất đồng phân quang học, chẳng hạn như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang. Tất cả các chất đồng phân này và các hỗn hợp của nó được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Theo các phương án trong đó R^9 khác với R^{10} thì hợp chất có công thức (I) sẽ bao gồm trung tâm lập thể thứ nhất. Có thể được hiểu rõ ràng rằng trung tâm lập thể thứ nhất, hoặc tâm lập thể, là nguyên tử cacbon mà R^9 và R^{10} được liên kết đồng hóa trị vào đó.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được biểu diễn bởi công thức (I)-ent 1 hoặc (I)-ent 2:



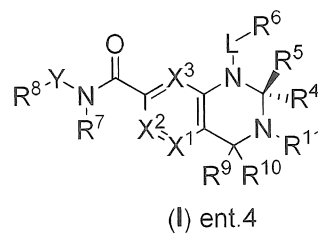
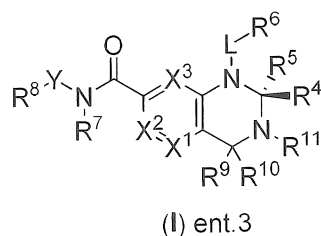
Tốt hơn nếu, trung tâm lập thể thứ nhất xác định chất đồng phân đối ảnh S.

Tốt hơn nếu, ít nhất một nhóm trong số R^9 và R^{10} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, halogen, H, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_1 - C_3 polyfloalkyl. Tốt hơn nữa là, ít nhất một nhóm trong số R^9 và R^{10} là C_1 - C_6 alkyl, H hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, thậm chí tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl, H hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, và tốt nhất là ít nhất một nhóm trong số R^9 và R^{10} là H, metyl, etyl, isopropyl hoặc xyclopropyl. Theo một phương án, cả hai nhóm R^9 và R^{10} là H. Tuy nhiên, theo một phương án được ưu tiên nhất, một nhóm trong số R^9 và R^{10} là metyl và nhóm còn lại là H. Theo một phương án, cả hai nhóm R^9 và R^{10} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế hoặc H. Theo một phương án, cả hai nhóm R^9 và R^{10} là C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl, thậm chí Tốt hơn nếu metyl, etyl hoặc isopropyl, và tốt nhất là cả hai nhóm

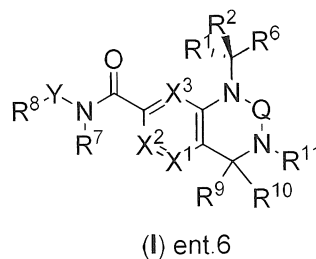
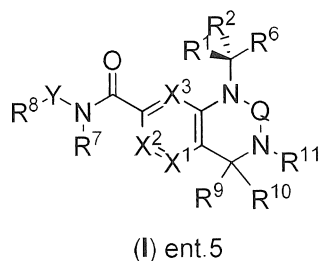
R^9 và R^{10} là metyl. Tuy nhiên, theo một phương án được ưu tiên nhất, một nhóm trong số R^9 và R^{10} là metyl và nhóm còn lại là H.

Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (I)-ent 1, R^9 là H và R^{10} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_1 - C_3 polyfloalkyl. Tốt hơn nếu R^{10} là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, Tốt hơn nếu R^{10} là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, và tốt nhất là R^{10} là metyl, etyl, isopropyl hoặc xyclopropyl. Theo một phương án được ưu tiên nhất, R^{10} là metyl.

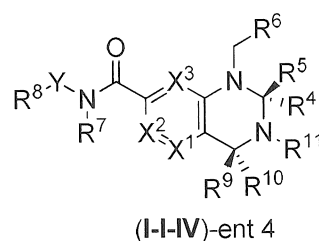
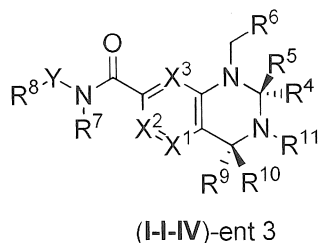
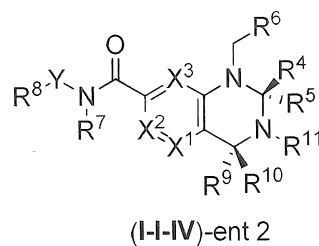
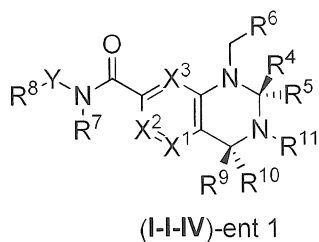
Như được đề cập trên đây, Q có thể là CR^4R^5 . Do đó, hợp chất này có thể là hợp chất có công thức (I)-ent 3 hoặc (I)-ent 4:



Theo cách khác hoặc ngoài ra, L là nhóm alkyl mạch phân nhánh. Do đó, hợp chất này có thể là hợp chất có công thức (I)-ent. 5 hoặc (I)-ent. 6:



Theo một phương án khác nữa, hợp chất này có thể bao gồm hai trung tâm bất đối xứng, và có thể được biểu diễn bởi hợp chất có công thức (I-I-IV)-ent 1, công thức (I-I-IV)-ent 2, công thức (I-I-IV)-ent 3 hoặc công thức (I-I-IV)-ent 4:



Cần được hiểu là các hợp chất nêu trên có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân đối ảnh và ở dạng các cặp chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này cũng đại diện cho các phương án khác của sáng chế.

Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bao gồm tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang học thích hợp hoặc phân giải raxemat (hoặc raxemat của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao phân tách đồng phân quang học (HPLC).

Theo cách khác, raxemat (hoặc tiền chất raxemic) có thể được phản ứng với hợp chất hoạt động quang học thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp khi hợp chất có công thức (I) chứa gốc axit hoặc bazơ, bazơ hoặc axit chẳng hạn như 1-phenyletylamin hoặc axit tartaric. Hỗn hợp đồng phân không đối quang thu được có thể được tách bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất đồng phân không đối quang được biến đổi thành (các) chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng bằng các phương pháp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất bất đối xứng theo sáng chế (và các tiền chất bất đối xứng của nó) có thể thu được ở dạng được làm giàu chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng sắc ký, thường là sắc ký HPLC, trên nhựa bất đối với pha động gồm có hydrocacbon, thường là heptan hoặc hexan, chứa isopropanol từ 0 đến 50% theo thể tích, thường là từ 2% đến 20%, và

alkylamin từ 0 đến 5% theo thể tích, thường là diethylamin 0,1%. Cô nước giải hấp tạo ra hỗn hợp được làm giàu.

Các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này; xem, ví dụ, "Stereochemistry of Organic Compounds" bởi E. L. Eliel và S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Theo một phương án, R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, H, hydroxyl, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế và C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl và H. Tốt hơn nữa là R^{11} là C_1 - C_3 alkyl hoặc H, và tốt nhất là methyl hoặc H.

Tốt hơn nếu R^{11} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_1 - C_3 polyfloalkyl. Tốt hơn nữa là R^{11} là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, thậm chí tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl, C_2 - C_3 alkenyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, và tốt nhất là R^{11} là methyl, ethyl, isopropyl hoặc cyclopropyl.

Theo một phương án được ưu tiên nhất, R^{11} là methyl.

Theo một phương án được ưu tiên, Q là $C=O$, SO_2 hoặc CR^4R^5 . Tốt hơn nữa là, Q là $C=O$ hoặc CR^4R^5 . Tốt hơn nếu, R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xoắn. Tốt hơn nữa là, R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Do đó, cả hai nhóm R^4 và R^5 có thể là H. Theo cách khác, cả hai nhóm R^4 và R^5 có thể là Me hoặc R^4 có thể là Me và R^5 có thể là H.

Tốt nhất là, Q là $C=O$.

L có thể là C=O hoặc SO₂. Tuy nhiên, theo một phương án được ưu tiên, L là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, -CH₂C(O)- hoặc -CH₂CONH-. Tốt hơn nếu, L là C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, C(Me)H, CF₂ hoặc C(H)F và tốt nhất là -CH₂-.

Tốt hơn nếu, R⁶ là vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R¹², trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng; heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh; và C₃-C₆ xycloalkyl. Tốt hơn nữa là, R⁶ là vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R¹², trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng; và heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh. Tốt nhất là, R⁶ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R¹².

Theo một số phương án R⁶ không được thế.

Ngoài ra, R⁶ có thể bao gồm vòng được thế bằng khoảng từ 1 đến 5 nhóm R¹². Do đó, vòng này có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R¹².

Nhóm R¹² có thể là halogen. Halogen này có thể là flo, clo, brom hoặc iot, tốt hơn nữa là flo, clo hoặc brom, thậm chí tốt hơn nữa là flo hoặc clo, và tốt nhất là flo.

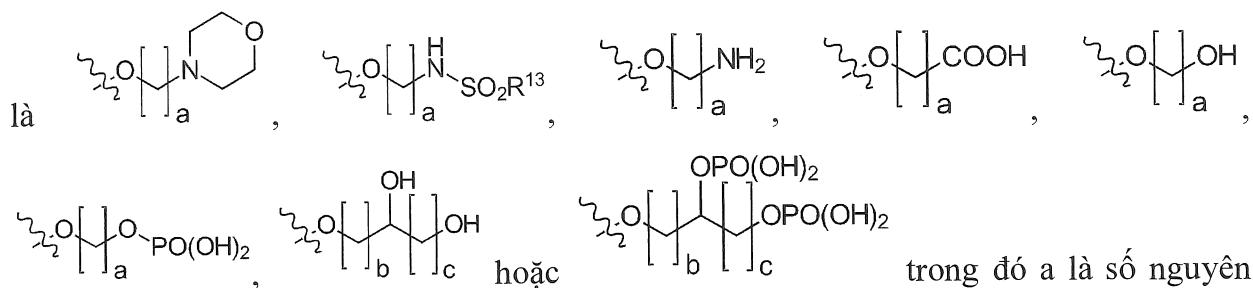
Nhóm R¹² có thể là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, và tốt hơn nữa là C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, alkyl này có thể không được thế. Do đó, nhóm R¹² có thể là metyl, etyl, n-propyl (1-propyl) và isopropyl (2-propyl, 1-metyletyl), butyl, pentyl, hexyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, isohexyl hoặc neohexyl. Ngoài ra, alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, OH, NH₂ và CN. Tốt hơn nếu, halogen này là clo hoặc flo và tốt nhất là flo. Theo một phương án được ưu tiên, nhóm R¹² là metyl hoặc etyl tùy ý được thế. Alkyl tùy ý được thế có thể là metyl hoặc etyl được flo hóa. Theo một phương án được ưu tiên, nhóm R¹² là metyl, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, hoặc -CH(OH)CH₃.

Nhóm R^{12} có thể là C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế. Do đó, nhóm R^{12} có thể là $-OR^{15}$, trong đó R^{15} là nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế hoặc C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{15} là nhóm C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_3 alkenyl tùy ý được thế hoặc C_2 - C_3 alkynyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, C_1 - C_6 alkoxy này có thể không được thế. Do đó, nhóm R^{12} có thể là metoxy, etoxy, n-propoxy (1-propoxy), n-butoxy và *tert*-butoxy. Theo một phương án được ưu tiên, nhóm R^{12} là metoxy hoặc $-OCH_2CHCH_2$. Ngoài ra, C_1 - C_6 alkoxy này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $-OH$, $-NH_2$, CN , $OP(O)(OH)_2$, $COOH$, halogen, OSO_2R^{13} , $N(H)SO_2R^{13}$, C_3 - C_6 xycloalkyl và dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh. R^{13} có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{13} được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là H và C_1 - C_3 alkyl. Theo một phương án được ưu tiên R^{13} là Me. C_3 - C_6 xycloalkyl này có thể là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh có thể là aziridin, oxiran, oxiren, thiiran, pyrolin, pyrrolidin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, piperidin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, tetrahydropyran, pyran, morpholin, piperazin, thian, thiin, piperazin, azepan, diazepan hoặc oxazin. Tốt hơn nếu, dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh này là morpholin.

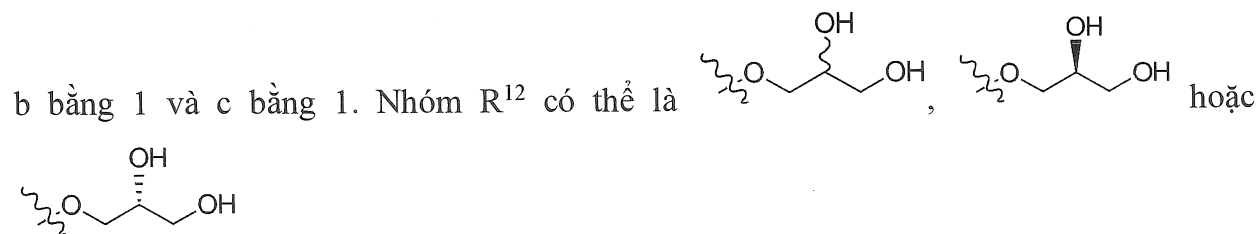
Theo một phương án, nhóm R^{12} là alkoxy tùy ý được thế, có nghĩa là $-OR^{15}$. R^{15} có thể là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế.

Theo một phương án, R^{15} là C_1 - C_6 alkyl được thế bằng halogen, Tốt hơn nếu clo hoặc flo và tốt nhất là flo. Theo một phương án được ưu tiên, nhóm R^{15} là metyl được halogen hóa, tốt hơn nữa là metyl được flo hóa và tốt nhất là $-CHF_2$ hoặc $-CF_3$. Do đó, nhóm R^{12} có thể là $-OCHF_2$ hoặc $-OCF_3$.

Ngoài ra, R^{15} có thể là C_1 - C_6 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có OH , $OP(O)(OH)_2$, OSO_2R^1 , $NHSO_2R^1$, C_1 - C_6 alkoxy, NR^1R^2 , $CONR^1R^2$, CN , $COOH$, C_5 - C_{10} aryl tùy ý được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl và dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là R^{15} là C_1 - C_6 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có OH , $OP(O)(OH)_2$, $NHSO_2R^1$, $COOH$ và dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh. Do đó, nhóm R^{12} có thể



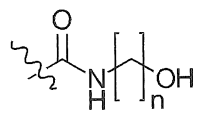
nằm trong khoảng từ 1 đến 6, và cả b và c là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5 trong đó tổng của b và c là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5. Do đó, a có thể bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, và Tốt hơn nếu bằng 1, 2 hoặc 3. Do đó, b và c có thể bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5. Tốt hơn nếu, cả b và c là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2 trong đó tổng của b và c là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2. Theo một phương án được ưu tiên,



Nhóm R^{12} có thể là $NR^{13}R^{14}$. R^{13} và R^{14} mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{13} và R^{14} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế. Theo một phương án, cả R^{13} và R^{14} là H. Do đó, nhóm R^{12} có thể là NH_2 . Ngoài ra, ít nhất một nhóm trong số R^{13} và R^{14} có thể là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, Tốt hơn nếu C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế. Alkyl hoặc mỗi nhóm alkyl có thể không được thế. Do đó, alkyl hoặc mỗi nhóm alkyl có thể là methyl, ethyl, n-propyl (1-propyl) và isopropyl (2-propyl, 1-metyletyl), butyl, pentyl, hexyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, isohexyl hoặc neohexyl. Do đó, nhóm R^{12} có thể là $N(H)Me$ hoặc $N(Me)_2$. Ngoài ra, alkyl hoặc mỗi nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm halogen, -OH, CN hoặc NH_2 . Theo một phương án, nhóm R^{12} có thể là $-NH(CH_2)_mOH$, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 1 đến 3. Theo một phương án được ưu tiên, m bằng 2 hoặc 3.

Nhóm R^{12} có thể là $CONR^{13}R^{14}$. R^{13} và R^{14} mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{13} và R^{14} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế. Theo một phương án, cả R^{13} và R^{14} là H. Do đó, nhóm R^{12} có thể là $CONH_2$. Ngoài ra, ít nhất một nhóm trong số R^{13} và

R^{14} có thể là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, Tốt hơn nếu C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, alkyl này được thế bằng nhóm OH. Do đó, theo một phương án, nhóm R^{12} có thể là



, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Tốt hơn nếu, n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, và tốt nhất là n bằng 2.

Nhóm R^{12} có thể là $COOR^{13}$. R^{13} có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{13} được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là H và C_1 - C_3 alkyl. Theo một phương án được ưu tiên R^{13} là H hoặc Me.

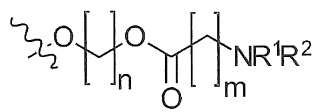
Nhóm R^{12} có thể là OSO_2R^{13} . R^{13} có thể được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{13} được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là H và C_1 - C_3 alkyl. Theo một phương án được ưu tiên R^{13} là Me.

Nhóm R^{12} có thể là $NR^{13}SO_2R^{14}$. R^{13} và R^{14} có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{13} và R^{14} được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là H và C_1 - C_3 alkyl. Theo một phương án được ưu tiên, R^{13} là H và R^{14} là Me.

Nhóm R^{12} có thể là $NR^{13}C(O)R^{14}$. R^{13} và R^{14} có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{13} và R^{14} được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế. Nhóm alkyl hoặc mỗi nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm halogen, -OH, CN hoặc NH_2 . Theo một phương án được ưu tiên, R^{13} là H và R^{14} là methyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, R^{14} là Me hoặc $-CH_2NH_2$. Do đó, nhóm R^{12} có thể là $-NHC(O)CH_3$ hoặc $-NHC(O)CH_2NH_2$.

Nhóm R^{12} có thể là $O(CH_2)_nOC(O)R^{13}$. n tốt hơn là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 1 đến 3. Theo một phương án được ưu tiên n bằng 2. R^{13} có thể là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Theo một phương án, R^{13} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế, và tốt nhất là methyl tùy ý được thế. Alkyl này có thể được thế bằng halogen, OH, CN, NR^1R^2 hoặc C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, alkyl này được thế bằng NR^1R^2 . Tốt hơn

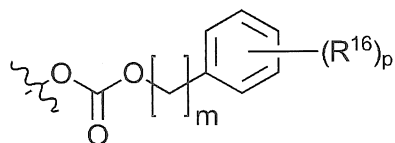
nếu, R^1 và R^2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là H và C_1 - C_3 alkyl. Tốt nhất là, cả R^1 và R^2 là H. Do đó, nhóm R^{12} có thể là



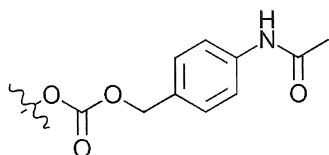
, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 1 đến 3, và tốt nhất là bằng 1. Tốt hơn nữa là, nhóm R^{12} có thể là



Nhóm R^{12} có thể là $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$. R^{13} có thể là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Theo một phương án, R^{13} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế, và tốt nhất là methyl tùy ý được thế. Alkyl này có thể được thế bằng halogen, OH, CN, NR^1R^2 hoặc C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. Tốt hơn nếu, alkyl này được thế bằng C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. Tốt hơn nếu là phenyl tùy ý được thế. Do đó, nhóm

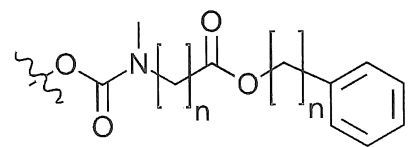


R^{12} có thể là , trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6, p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5 và R^{16} hoặc mỗi R^{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, halogen, OH, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN, COOH , NO_2 , azido, C_1 - C_3 polyfloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh, SO_2R^1 , NHCOR^1 và $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-(C_1-C_6 \text{ alkyl tùy ý được thế})$. Theo một phương án được ưu tiên, m bằng 1. Theo một phương án được ưu tiên, p bằng 1. Theo một phương án được ưu tiên R^{16} là NHCOR^1 . Tốt hơn nếu, R^1 là C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl và tốt nhất là methyl. Do đó, theo một phương án được ưu tiên, nhóm R^{12} có thể là

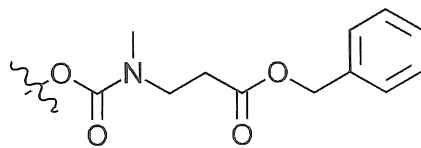


Nhóm R^{12} có thể là $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{14}$. R^{13} có thể là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là H hoặc C_1 - C_3 alkyl và tốt nhất là methyl. Tốt hơn nếu, n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Do đó, n có thể bằng 1,

2, 3, 4, 5 hoặc 6, và tốt nhất là bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án được ưu tiên, n bằng 2. R^{14} có thể là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế. Theo một phương án, R^{14} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế, và tốt nhất là methyl tùy ý được thế. C_1 - C_6 alkyl có thể được thế bằng C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. Tốt hơn nếu là phenyl tùy ý được thế. Theo một phương án, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng không được thế. Do

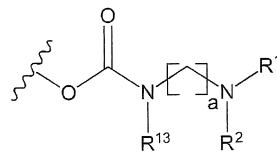


đó, theo một phương án được ưu tiên, nhóm R^{12} có thể là trong đó mỗi n độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6, tốt hơn là trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 1 đến 3. Trong một phương án được ưu

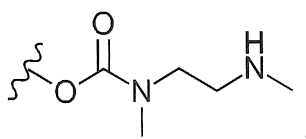


tiên nhất, nhóm R^{12} có thể là

Nhóm R^{12} có thể là $OC(O)NR^{13}R^{14}$. R^{13} có thể là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là H hoặc C_1 - C_3 alkyl và tốt nhất là methyl. R^{14} có thể là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là H hoặc C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là C_1 - C_2 alkyl tùy ý được thế. Alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halogen, OH, $OP(O)(OH)_2$, C_1 - C_6 alkoxy, NR^1R^2 , $CONR^1R^2$, CN hoặc COOH. Theo một phương án được ưu tiên, alkyl này được thế bằng NR^1R^2 . R^1 và R^2 mỗi nhóm có thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen và C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, thậm chí tốt hơn nữa là H hoặc C_1 - C_3 alkyl, và tốt nhất là H hoặc methyl. Theo một phương án được ưu tiên, R^1 là H và R^2 là methyl. Do đó, theo một



phương án được ưu tiên, nhóm R^{12} có thể là , trong đó a là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn là trong khoảng từ 1 đến 3. Theo một phương án



được ưu tiên hơn, nhóm R^{12} có thể là

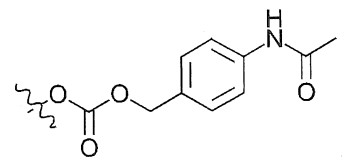
Nhóm R^{12} có thể là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế có thể là phenyl tùy ý được thế. Nhóm C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, halogen, OH, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế hoặc CN. Theo một phương án, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng được thế bằng C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl và tốt nhất là metyl. Theo một phương án, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng được thế bằng halogen, tốt hơn nữa là flo hoặc clo và tốt nhất là flo.

Nhóm R^{12} có thể là C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, C_3 - C_6 xycloalkyl này có thể không được thế. Do đó, C_3 - C_6 xycloalkyl này có thể là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Theo một phương án được ưu tiên, nhóm R^{12} là xyclopropyl.

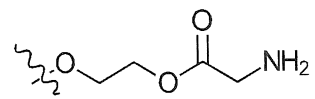
Cách khác hoặc ngoài ra, nhóm R^{12} có thể là CN, OH, $OP(O)(OH)_2$ hoặc azido.

Tốt hơn nếu, R^6 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} . Tốt hơn nữa là, R^6 là phenyl hoặc pyridinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} . Tốt hơn nếu, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} . Một hoặc nhiều nhóm R^{12} có thể như được xác định trên đây. Tốt hơn nữa là, nhóm R^{12} hoặc mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ halogen, metyl, CF_3 , OH, CH_2OH , $OPO(OH)_2$, OMe, $OCHF_2$, OCF_3 ,

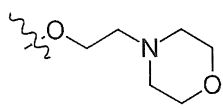
OCH_2CHCH_2 , $O(CH_2)_mOH$, $O(CH_2)_mOPO(OH)_2$,



$OCH_2C(OH)HCH_2OH$, NH_2 , $NHMe$, $C(O)NH_2$, $CO(CH_2)_mOH$,



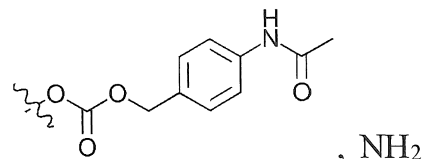
$OCH_2CH_2NS(O)_2Me$ và



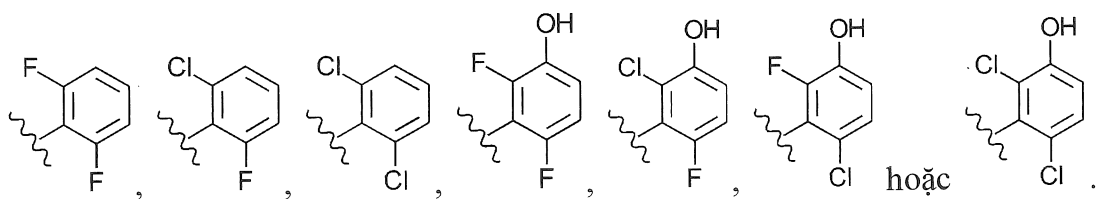
, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Tốt hơn nữa là, m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Tốt hơn nữa là, một hoặc nhiều nhóm R^{12} tốt hơn là bao gồm một hoặc nhiều halogen. Một hoặc nhiều nhóm R^{12} có thể bao gồm một hoặc 2 halogen. Tốt hơn nếu, một hoặc nhiều halogen bao gồm

một hoặc nhiều clo và/hoặc flo, tốt nhất là một hoặc nhiều flo. Một hoặc nhiều nhóm R^{12} có thể còn bao gồm một hoặc nhiều nhóm được chọn từ metyl, OH, OMe, $C(O)NH_2$,

OCH_2CH_2OH , $OCH_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2C(OH)HCH_2OH$,
và $OCH_2CH_2NS(O)_2Me$.



Theo một phương án, R^6 có thể bao gồm:



R^7 Tốt hơn nếu H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là H hoặc C_1 - C_3 alkyl, và tốt nhất là R^7 là H.

Tốt hơn nếu, Y là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là C_1 - C_3 alkyl, thậm chí tốt hơn là $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(F)-$ và $-CF_2-$ và tốt nhất là $-CH_2-$.

Tốt hơn nếu, R^8 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc C_3 - C_6 heteroxyclyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, R^8 có thể là C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc C_3 - C_6 heteroxyclyl. R^8 có thể bao gồm C_6 xycloalkyl hoặc dị vòng 6 cạnh. C_6 xycloalkyl hoặc dị vòng 6 cạnh có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế hoặc C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. Tốt hơn nếu C_6 xycloalkyl hoặc dị vòng 6 cạnh được thế bằng phenyl hoặc C_1 - C_3 alkyl được thế bằng phenyl, Tốt hơn nếu C_6 xycloalkyl hoặc dị vòng 6 cạnh được thế bằng phenyl hoặc $-CH_2$ -phenyl.

Tuy nhiên, theo một phương án được ưu tiên, R^8 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế. R^8 có thể là phenyl tùy ý được thế, pyridin tùy ý được thế, naphtyl tùy ý được thế,

furanyl tùy ý được thế, benzofuranyl tùy ý được thế, thiophen tùy ý được thế, pyridofuran tùy ý được thế, benzoxazol tùy ý được thế hoặc benzothiazol tùy ý được thế. C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế. Do đó, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế. Theo một phương án, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng được thế bằng 3 phần tử thế. Phần tử thế hoặc mỗi phần tử thế có thể độc lập được chọn từ danh sách bao gồm C₁-C₆ alkyl, halogen, OH, C₁-C₆ alkoxy, CONR¹R², CN, azido, NO₂, NH₂, OCH₂CH₂OH, OCH₂C(O)OH, OP(O)(OH)₂ và dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế. Dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế Tốt hơn nếu là dị vòng 6 cạnh, tốt hơn nữa là piperazinyl tùy ý được thế, và tốt nhất là N-methylpiperazinyl. Tốt hơn nếu C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng có thể được thế bằng ít nhất một C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc halogen, thậm chí tốt hơn là ít nhất một C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy hoặc halogen, và tốt nhất là ít nhất một methyl, OMe và/hoặc flo.

Theo một phương án được ưu tiên, R⁸ là benzofuranyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu R⁸ là benzofuranyl không được thế.

Theo một phương án thay thế được ưu tiên, R⁸ là furanyl tùy ý được thế. Furanyl này có thể là furanyl không được thế. Theo cách khác, furanyl này có thể được thế. Tốt hơn nếu furanyl này được thế bằng ít nhất một nhóm trong số C₁-C₃ alkyl hoặc halogen, tốt hơn nữa là ít nhất một nhóm trong số methyl hoặc flo và tốt nhất là với một nhóm methyl.

Theo một phương án thay thế được ưu tiên, R⁸ là phenyl tùy ý được thế. Phenyl này có thể không được thế. Theo cách khác, phenyl này có thể được thế. Tốt hơn nếu phenyl này được thế bằng ít nhất một nhóm trong số C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy hoặc halogen, tốt hơn nữa là ít nhất một trong số methyl, metoxy hoặc flo và tốt nhất là với 1, 2 hoặc 3 flo.

Theo một phương án được ưu tiên, X¹ là CR¹; X² là CR²; X³ là CR³; Q là CO; L là -CH₂-; Y là -CH₂-; và R⁷ là H.

Theo một phương án được ưu tiên khác X^1 là N; X^2 là CR^2 ; X^3 là CR^3 ; Q là CO; L là $-CH_2-$; Y là $-CH_2-$; và R^7 là H.

Theo một phương án được ưu tiên khác, X^1 là CR^1 ; X^2 là CR^2 ; X^3 là CR^3 ; Q là CR^4R^5 ; L là C=O; Y là $-CH_2-$; và R^7 là H.

Theo một phương án được ưu tiên khác, X^1 là CR^1 ; X^2 là CR^2 ; X^3 là CR^3 ; Q là CR^4R^5 ; L là SO_2 ; Y là $-CH_2-$; và R^7 là H.

Theo một phương án được ưu tiên khác, X^1 là CR^1 . Tốt hơn nếu X^2 là CR^2 . Tốt hơn nếu X^3 là CR^3 . Tốt hơn nếu Q là C=O hoặc CR^4R^5 . Tốt hơn nếu L là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thể. L tốt nhất là C_1-C_2 alkyl. Tốt hơn nếu Y là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thể, tốt hơn nữa là C_1-C_3 alkyl, và tốt nhất là C_1-C_2 alkyl. Tốt hơn nếu R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, CN, C_1-C_6 alkyl tùy ý được thể, C_1-C_3 polyfloalkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thể. Tốt hơn nếu R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1-C_6 alkyl. Tốt hơn nếu R^6 là vòng tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} , trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C_5-C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh; và C_3-C_6 xycloalkyl. Tốt hơn nếu R^7 là H. Tốt hơn nếu R^8 là C_5-C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thể, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thể. Tốt hơn nếu R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1-C_6 alkyl tùy ý được thể, H, halogen, CN, hydroxyl, azido, NR^1R^2 , C_1-C_3 polyfloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl tùy ý được thể, C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thể hoặc C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thể. Tốt hơn nếu R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1-C_6 alkyl tùy ý được thể, H, hydroxyl, NR^1R^2 , C_1-C_3 polyfloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl tùy ý được thể, C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thể hoặc C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thể. Tốt hơn là trung tâm lập thể thứ nhất xác định chất đồng phân đối ảnh S.

Theo một phương án được ưu tiên hơn X^1 là CH. Tốt hơn nếu X^2 là CH. Tốt hơn nếu X^3 là CH. Tốt hơn nếu Q là C=O. Tốt hơn nếu L là C_1-C_2 alkyl. Tốt hơn nữa là L là $-CH_2-$. Tốt hơn nếu Y là C_1-C_2 alkyl. Tốt hơn nữa là Y là $-CH_2-$. Tốt hơn nếu R^6 là vòng tùy ý

được thế bằng bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} , trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng; và heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh. Tốt hơn nếu R^6 là phenyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} . Tốt hơn nếu R^6 được thế bằng ít nhất một nhóm R^{12} được chọn từ nhóm gồm có halogen, -OH, C_1 - C_4 alkoxy tùy ý được thế, amino, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế hoặc $C(O)NH_2$. Tốt nhất là R^6 được thế bằng một hoặc hai halogen. Tốt hơn nếu halogen hoặc mỗi halogen độc lập là clo hoặc flo. Tùy ý, C_5 - C_{10} aryl có thể được thế bằng hydroxyl. Tốt hơn nếu R^7 là H. Tốt hơn nếu R^8 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế. Tốt nhất là R^8 là vòng phenyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu R^8 được thế bằng ít nhất một halogen. Tốt hơn nếu R^8 được thế bằng 1, 2 hoặc 3 halogen, tốt hơn nữa là 2 hoặc 3 halogen. Tốt hơn nếu halogen hoặc mỗi halogen là flo. Tốt hơn nếu R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_4 alkenyl tùy ý được thế, H, halogen, CN và azido. Tốt hơn nữa là R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_3 alkyl và H. Tốt hơn nữa là R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có CH_3 và H. Tốt hơn nếu R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_4 alkenyl tùy ý được thế và H. Tốt hơn nữa là R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_3 alkyl và H. Tốt hơn nữa là R^{11} được chọn từ nhóm gồm có CH_3 và H. Tốt hơn là trung tâm lập thể thứ nhất xác định chất đồng phân đối ảnh S.

Cần phải hiểu rõ rằng thuật ngữ ‘chất chủ vận’, ‘chất tác động’, hoặc ‘chất hoạt hóa’, là đề cập đến phối tử và STING, bao gồm phân tử, kết hợp các phân tử hoặc phức hợp, kích thích STING. Ngược lại, ‘chất đối kháng’, là đề cập đến phối tử và STING, bao gồm phân tử, kết hợp các phân tử hoặc phức hợp, ức chế, chống lại, giảm điều hòa và/hoặc khử nhạy cảm STING. ‘Chất đối kháng’ bao gồm chất phản ứng bất kỳ ức chế hoạt tính cơ yếu của STING. Hoạt tính chủ yếu là hoạt tính được biểu hiện trong trường hợp không có tương tác phối tử/STING. ‘Chất đối kháng’ cũng bao gồm chất phản ứng bất kỳ ức chế hoặc ngăn chặn hoạt tính được kích thích (hoặc được điều hòa) của STING.

Tốt hơn nếu, hợp chất có công thức (I) là chất hoạt hóa của protein STING.

Cần phải hiểu rõ rằng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó có thể được sử dụng trong dược phẩm mà có thể được sử dụng trong liệu pháp đơn trị liệu (tức là chỉ sử dụng hợp chất), để điều biến protein STING và/hoặc điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh.

Theo cách khác, các hợp chất hoặc muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó có thể được sử dụng làm chất bổ trợ, hoặc kết hợp với, các liệu pháp đã biết để điều biến protein STING và/hoặc điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh.

Do đó, theo một khía cạnh, tác nhân trị liệu thứ hai có thể được sử dụng cùng với hợp chất có Công thức (I). Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trước, sau và/hoặc cùng với tác nhân trị liệu thứ hai. Tác nhân trị liệu thứ hai có thể bao gồm chất chống virus, chất chống viêm, tác nhân hóa trị liệu thông thường, vắc-xin chống ung thư và/hoặc liệu pháp hooc-môn. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, tác nhân trị liệu thứ hai có thể bao gồm phân tử kích thích đồng thời B7, interleukin-2, interferon- γ , GM-CSF, chất đối kháng CTLA-4 (như Ipilimumab và tremilimumab), chất ức chế IDO hoặc chất ức chế IDO/TDO (như Epacadostat và GDC-0919), chất ức chế PD-1 (như Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, AMP-224, và MDX-1106), chất ức chế PD-L1 (như Durvalumab, Avelumab and Atezolizumab), phối tử OX-40, chất ức chế LAG3, phối tử CD40, phối tử 41BB / CD137, phối tử CD27, Bacille Calmette-Guerin (BCG), liposom, phèn, chất dẫn thuốc hoàn chỉnh hoặc không hoàn chỉnh Freund, chất chủ vận TLR (như Poly I:C, MPL, LPS, flagellin vi khuẩn, imiquimod, resiquimod, loxoribin và CpG dinucleotit) và/hoặc endotoxin được khử độc.

Các phương pháp để sử dụng đồng thời với tác nhân trị liệu bổ sung cũng được biết rõ trong lĩnh vực này (Hardman et. al. (eds.), cuốn *The Pharmacological Basis of Therapeutics* của Goodman và Gilman, tái bản lần thứ 10, **2001**, McGraw-Hill New York, NY; Poole and Peterson (eds.), *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach*, **2001**, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA; Chabner and Longo (eds.), *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, **2001**, Lippincott, Williams và Wilkins, Philadelphia, PA).

Theo một khía cạnh, bệnh này là ung thư và tác nhân hóa trị liệu có thể được sử dụng với hợp chất có Công thức (I). Tác nhân hóa trị liệu có thể được chọn từ nhóm còn bao gồm vắc-xin ngừa ung thư, thuốc nhắm đích, kháng thể nhắm đích, đoạn kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống ung thư, thuốc kháng folat, độc tố, tác nhân alkyl hóa, tác nhân phá vỡ sợi ADN, tác nhân liên kết rãnh phụ ADN, chất đồng đẳng pyrimidin, chất ức chế ribonucleotit reductaza, tác nhân tương tác tubulin, chất kháng hooc-môn, chất điều biến miễn dịch, chất kháng adrenal, xytokin, liệu pháp xạ trị, liệu pháp tế bào, liệu pháp tiêu diệt tế bào như liệu pháp tiêu diệt tế bào B và liệu pháp hooc-môn. Theo cách khác hoặc ngoài ra, tác nhân hóa trị liệu có thể bao gồm abirateron, altretamin, anhydrovinblastin, auristatin, bexaroten, bicalutamit, bleomycin, cachectin, cemadotin, chlorambucil, cyclophosphamit, docetaxol, doxetaxel, carboplatin, cisplatin, cytarabin, dactinomycin, daunorubicin, decitabin, doxorubicin, etoposid, 5-fluorouracil, finasterit, flutamin, hydroxyurea, streptozocin, mitomycin, methotrexat, các taxan, tamoxifen, vinblastin, vincristin và/hoặc vindesin.

Hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp trong các chế phẩm có một số dạng khác nhau, phụ thuộc vào, cụ thể, cách thức mà chế phẩm này sẽ được sử dụng. Do đó, ví dụ, chế phẩm có thể ở dạng bột, viên nén, viên nang, thuốc lỏng, thuốc mỡ, thuốc kem, gel, hydrogel, khí dung, xịt, dung dịch mixen, cao dán chứa thuốc thấm qua da, hỗn dịch liposom hoặc dạng thích hợp khác bất kỳ có thể được sử dụng cho người hoặc động vật cần điều trị. Cần phải hiểu rõ rằng chất dẫn thuốc theo sáng chế nên là chất được dung nạp tốt bởi đối tượng cho được sử dụng.

Dược phẩm chứa các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng theo một số cách dùng. Các phương thức dùng phù hợp bao gồm dùng theo đường miệng, trong khối u, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, hít/trong mũi, trực tràng/trong âm đạo, và mắt/nội nhãn.

Các công thức chế phẩm phù hợp với các phương thức dùng nêu trên có thể được xây dựng công thức bào chế để phóng thích ngay lập tức và/hoặc cải biến. Các công thức chế phẩm phóng thích cải biến bao gồm phóng thích chậm, duy trì, theo xung, có kiểm soát, nhắm đích và theo lập trình.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng. Việc dùng qua đường miệng có thể bao gồm nuốt, để hợp chất đi vào đường dạ dày ruột, hoặc ngậm trong má hoặc ngậm dưới lưỡi có thể được sử dụng để cấp hợp chất trực tiếp vào dòng máu từ miệng. Các công thức chế phẩm thích hợp để cấp theo đường miệng bao gồm các công thức dạng chế phẩm dạng rắn như viên nén, viên nang chứa các hạt, chất lỏng hoặc bột, viên ngậm (bao gồm cả việc độn chất lỏng), nhai, hạt cỡ nano và dạng nhiều hạt, gel, dung dịch rắn, liposom, màng, dạng trứng, dạng xịt, các công thức dạng lỏng và cao dán thuốc thấm qua đường má/màng nhày.

Các công thức chế phẩm dạng lỏng bao gồm nhũ dịch, dung dịch, xi-rô và cốm ngọt. Các công thức chế phẩm này có thể được sử dụng làm các chất độn trong viên nang mềm hoặc cứng và thường chứa chất mang, ví dụ như nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, metylxenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo hỗn dịch. Các công thức chế phẩm dạng lỏng cũng có thể được bào chế bằng cách hoàn nguyên chất rắn, ví dụ, từ túi nhỏ.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng bào chế hòa tan nhanh, tan rã nhanh như được mô tả trong tài liệu Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, của tác giả Liang và Chen (2001).

Đối với các dạng bào chế viên nén, tùy theo liều, dược chất có thể chiếm từ 1 % trọng lượng đến 80 % trọng lượng dạng bào chế này, tốt hơn là từ 5 % trọng lượng to 60 % trọng lượng dạng bào chế này. Ngoài thuốc, viên nén thường chứa chất làm tan rã. Các ví dụ về các chất làm tan rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, croscarmellose natri, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế alkyl thấp, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ and natri alginat. Nói chung, chất làm tan rã sẽ bao gồm từ 1 % trọng lượng đến 25 % trọng lượng, tốt hơn nếu từ 5 % trọng lượng đến 20 % trọng lượng dạng bào chế này.

Các chất kết dính thường được sử dụng để tạo gắn kết tốt cho công thức chế phẩm viên nén. Chất kết dính thích hợp bao gồm xenluloza vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và tổng hợp, polyvinylpyrrolidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza and hydroxypropyl metylxenluloza. Viên nén cũng có thể chứa các chất pha loãng như lactoza (monohydrat, monohydrat làm khô bằng cách phun, dạng khan và dạng tương tự), manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột và dibazơ canxi phosphat dihydrat.

Viên nén cũng có thể tùy ý bao gồm các chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbat 80, và chất chảy như silicon dioxit và bột đá tan. Khi có mặt, các chất hoạt động bề mặt, có thể bao gồm từ 0.2 % trọng lượng đến 5 % trọng lượng viên nén, và chất chảy có thể bao gồm từ 0.2 % trọng lượng đến 1 % trọng lượng viên nén.

Viên nén cũng thường chứa các chất bôi trơn như magiê stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, và các hỗn hợp của magiê stearat với natri lauryl sulphat. Các chất bôi trơn thường bao gồm từ 0.25 % trọng lượng đến 10 % trọng lượng, tốt hơn nếu từ 0.5 % trọng lượng đến 3 % trọng lượng viên nén. Các thành phần khác bao gồm các chất chống oxy hóa, các chất tạo màu, các chất tạo hương vị, các chất bảo quản và các chất làm mờ mùi vị.

Viên nén lấy làm ví dụ chứa tối đa khoảng 80% dược chất, từ khoảng 10 % trọng lượng đến khoảng 90 % trọng lượng chất kết dính, từ khoảng 0 % trọng lượng đến khoảng 85 % trọng lượng chất pha loãng, từ khoảng 2 % trọng lượng đến khoảng 10 % trọng lượng chất tan rã, và từ khoảng 0.25 % trọng lượng đến khoảng 10 % trọng lượng chất bôi trơn. Hỗn hợp pha trộn viên nén có thể được ép trực tiếp hoặc ép bởi trục cán để tạo ra viên nén. Hỗn hợp pha trộn viên nén hoặc các phần của hỗn hợp pha trộn này theo cách khác có thể được tạo hạt ướt, tạo hạt khô, tạo hạt tan chảy, làm đông đặc tan chảy, hoặc ép đùn trước khi tạo viên nén. Công thức thành phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được phủ hoặc không được phủ; nó có thể được bao nang. Công thức chế phẩm viên nén được thảo luận trong tài liệu “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”, Tập 1, của H. Lieberman và L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Các công thức chế phẩm phóng thích cải biến thích hợp dùng cho các mục đích của sáng chế được mô tả trong Patent Mỹ số 6,106,864. Chi tiết về các kỹ thuật phóng thích thích hợp khác như phân tán năng lượng cao và các hạt được phủ và thẩm thấu được thấy trong tài liệu “Pharmaceutical Technology On-line”, 25(2), 1-14, của Verma et al (2001). Việc sử dụng kẹo cao su để đạt được sự phóng thích có kiểm soát được mô tả trong Công bố đơn Patent quốc tế số WO 00/35298.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc vào cơ quan bên trong. Phương thức thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong não thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ, và dưới da. Các dụng cụ thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dụng cụ tiêm có kim tiêm (bao gồm vi kim), dụng cụ tiêm không cần kim và các kỹ thuật truyền.

Các công thức chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa điển hình là dung dịch nước mà có thể chứa tá dược như muối, carbohydrat và chất đệm (tốt hơn là độ pH nằm trong khoảng từ 3-9), nhưng, đối với một số ứng dụng, các công thức này có thể được xây dựng công thức bào chế thích hợp hơn ở dạng dung dịch không chứa nước vô trùng hoặc ở dạng khô để sử dụng kết hợp với chất dẫn thuốc thích hợp như nước vô trùng, không chứa chất gây sốt.

Quá trình bào chế các công thức chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa dưới các điều kiện vô trùng, ví dụ, bằng cách làm khô lạnh, có thể dễ dàng được thực hiện bằng các kỹ thuật bào chế được phẩm tiêu chuẩn được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Có thể làm tăng độ hòa tan của các hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong việc bào chế các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách sử dụng các kỹ thuật bào chế thích hợp, như đưa các chất làm tăng độ tan vào. Có thể điều chế các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để phóng thích hợp chất ngay lập tức và/hoặc cải biến. Các công thức chế phẩm phóng thích cải biến bao gồm công thức chế phẩm phóng thích chậm, kéo dài, theo xung, kiểm soát, nhắm đích và theo lập trình. Do đó các hợp chất theo sáng chế

có thể được xây dựng công thức bào chế dưới dạng chất rắn, bán rắn, hoặc chất lỏng xúc biến để dùng dưới dạng chế phẩm phóng thích chậm cấy ghép giúp phóng thích cải biến hợp chất hoạt tính. Ví dụ về các công thức chế phẩm như vậy bao gồm ống stent phủ được chất và các hạt vi cầu của axit poly(dl-lactic-co-glycolic) (PGLA).

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng khu trú vào da hoặc niêm mạc, tức là, cấp trên da hoặc qua da. Các công thức chế phẩm điển hình cho mục đích này bao gồm dạng gel, hydrogel, thuốc rửa, dung dịch, thuốc kem, thuốc mỡ, bột mịn, băng dán thuốc, bột kín, màng phim, cao dán thuốc ngoài da, viên xộp, viên cấy dưới da, bột hờ, thuốc dạng sợi, băng và các vi nhũ dịch. Liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang thông thường bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glycerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Các chất làm tăng độ thẩm thấu có thể được đưa vào - xem, ví dụ, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, của Finnin và Morgan (tháng 10 năm 1999).

Các phương thức dùng khu trú khác bao gồm phân phối nhờ xung điện, chuyển điện ion, siêu âm trị liệu, sonophoresis (dùng sóng âm truyền được phẩm vào mô) và tiêm vi kim hoặc tiêm không kim (ví dụ Powderject™, Bioject™, v.v.).

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng qua mũi hoặc bằng cách hít vào, thường dưới dạng bột khô (hoặc chỉ riêng một mình hợp chất, ở dạng hỗn hợp, ví dụ, trong hỗn hợp trộn khô lactoza, hoặc dưới dạng hạt thành phần trộn lẫn, ví dụ, được trộn với phospholipit như phosphatidylcholin) từ máy xông bột khô hoặc phun khí dung từ một vật chứa được tạo áp, máy bơm, bình xịt, máy phun tia (tốt hơn là máy phun tia thủy điện động lực để tạo hạt sương mịn), hoặc máy xông khí dung, sử dụng hoặc không sử dụng các chất đẩy thích hợp, chẳng hạn như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-Heptafloropropan. Để sử dụng qua mũi, bột có thể chứa chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc xyclodextrin.

Vật chứa được tạo áp, máy bơm, bình xịt, máy phun tia, hoặc máy xông khí dung chứa dung dịch hoặc hỗn dịch của (các) hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, etanol, etanol nước, hoặc tác nhân thay thế thích hợp để phân tán, hòa tan, hoặc kéo dài sự phóng thích

thành phần hoạt ính, (các) chất đẩy như dung môi và chất hoạt động bề mặt tùy ý, như trioleat sorbitan, axit oleic, hoặc axit oligolactic.

Trước khi sử dụng trong công thức chế phẩm hỗn dịch hoặc bột khô, sản phẩm thuốc được micro hóa đến kích thước thích hợp cho việc phân phối bằng cách xông hít (thường nhỏ hơn 5 micro). Điều này có thể đạt được bằng phương pháp tán nhỏ thích hợp bất kỳ, như phay phản lực xoắn ốc, phay phản lực tăng lỏng, xử lý chất lưu siêu tới hạn để các hạt nano, nghiền đồng nhất áp lực, hoặc làm khô bằng cách phun.

Viên nang (được bào chế, ví dụ, từ gelatin hoặc hydroxypropylmetylxenluloza), vỉ và cartridge để sử dụng trong máy xông hoặc dụng cụ bơm có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột của các hợp chất theo sáng chế, chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột và chất cải biến tính năng như L-leuxin, manitol, hoặc magiê stearat. Lactoza có thể ở dạng khan hoặc ở dạng monohydrat, tốt hơn là ở dạng monohydrat. Các tá dược thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza và trehaloza.

Công thức chế phẩm dạng dung dịch thích hợp để sử dụng trong máy phun tia bằng cách sử dụng động lực thủy điện để tạo ra hạt sương mịn có thể chứa từ 1µg đến 20mg hợp chất theo sáng chế mỗi lần phun và lượng phun có thể thay đổi từ 1µl đến 100µl. Công thức chế phẩm điển hình có thể bao gồm hợp chất có công thức (I), propylen glycol, nước vô trùng, etanol và natri clorua. Các dung môi có thể được sử dụng thay cho propylen glycol bao gồm glyxerol và polyetylen.

Hương liệu thích hợp, như mentol và levomentol, hoặc các chất làm ngọt, như sacarin hoặc sacarin natri, có thể được bổ sung vào các chế phẩm theo sáng chế được dự định để dùng qua đường xông hít/trong mũi.

Trong trường hợp máy xông bột khô và khí dung, đơn vị liều được xác định bởi van phân phối lượng được đo. Đơn vị thích hợp theo sáng chế thường nằm trong khoảng để cấp liều được đo hoặc “phun ra” liều chứa từ 1µg đến 100mg hợp chất có công thức (I). Tổng

liều hàng ngày thường sẽ nằm trong khoảng từ 1µg đến 200mg, có thể được sử dụng theo liều duy nhất, hoặc thông thường, các liều chia nhỏ trong suốt cả ngày.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng theo đường trực tràng hoặc âm đạo, ví dụ, dưới dạng thuốc đạn, thuốc đặt tử cung, thuốc diệt vi sinh vật, vòng âm đạo hoặc thuốc thụ. Bơ cacao là chất nền thuốc đạn thông thường, nhưng các chất nền thay thế khác nhau có thể được sử dụng nếu thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trực tiếp vào mắt hoặc tai, thường dưới dạng thuốc nhỏ giọt của dung dịch hoặc hỗn dịch được micro hóa trong nước muối đẳng trương, được điều chỉnh độ pH, vô trùng. Các công thức chế phẩm khác thích hợp để cấp vào mắt và tai bao gồm thuốc mỡ, các vật cấy ghép phân hủy sinh học (ví dụ bột hờ gel hấp thụ được, collagen) và không phân hủy sinh học (ví dụ silicon), viên xốp, thấu kính và các hệ hạt hoặc túi, như niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc heteropolysacarit polyme, ví dụ, gồm gelatin, có thể được đưa vào cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các công thức chế phẩm này cũng có thể được cung cấp bằng cách chuyển điện ion

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trực tiếp vào vị trí quan tâm bằng cách tiêm dung dịch hoặc hỗn dịch chứa được chất hoạt tính. Vị trí quan tâm có thể là khối u và hợp chất này có thể được sử dụng bằng cách tiêm vào trong khối u. Các dung dịch tiêm điển hình bao gồm propylen glycol, nước cất, etanol và natri clorua. Các dung môi khác có thể được sử dụng thay cho propylen glycol bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất đại phân tử hòa tan, như cyclodextrin và các dẫn xuất thích hợp của chúng hoặc polyme chứa polyetylen glycol, để cải thiện độ tan của chúng, tốc độ phân ly, che vị, độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định để sử dụng trong phương thức bất kỳ trong các phương thức dùng nêu trên.

Phức hợp dược chất- α -cyclodextrin, ví dụ, được thấy thường là hữu ích cho hầu hết các dạng bào chế và đường dùng. Cả hai phức hợp thể vùi và không phải thể vùi có thể được sử dụng. Để thay thế cho phức trực tiếp với dược chất, các α -cyclodextrin có thể được sử dụng như chất phụ gia hỗ trợ, tức là làm chất mang, chất pha loãng, hoặc chất làm tan. Dược sử dụng thông thường nhất cho các mục đích này là α , β và γ -cyclodextrin, ví dụ về các chất này có thể được tìm thấy trong Đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số WO 91/11172, WO 94/02518 và WO 98/55148.

Cần phải hiểu rõ rằng lượng hợp chất cần thiết được xác định bởi hoạt tính sinh học và độ sinh khả dụng của hợp chất, mà lần lượt phụ thuộc vào phương thức dùng, các tính chất hóa lý của hợp chất, và việc liệu hợp chất có được sử dụng làm liệu pháp đơn trị liệu, hoặc liệu pháp kết hợp hay không. Tần số dùng thuốc cũng sẽ bị ảnh hưởng bởi thời gian bán hủy của hợp chất trong đối tượng được điều trị. Liều lượng tối ưu được sử dụng có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và sẽ khác nhau với hợp chất cụ thể khi sử dụng, nồng độ của chế phẩm dược, phương thức dùng, và sự tiến triển của bệnh. Các yếu tố phụ thêm khác tùy thuộc vào đối tượng cụ thể đang được điều trị sẽ dẫn đến nhu cầu cần điều chỉnh liều lượng, bao gồm tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống của đối tượng, và thời gian dùng thuốc.

Nói chung, để sử dụng cho người, tổng liều hàng ngày của các hợp chất theo sáng chế thông thường là nằm trong khoảng từ 100 μ g đến 10g, như 1mg đến 1g, ví dụ 10mg đến 500mg. Ví dụ, việc cấp qua đường miệng có thể đòi hỏi tổng liều hàng ngày từ 25mg đến 250mg. Tổng liều hàng ngày có thể được sử dụng với liều duy nhất hay các liều chia nhỏ và có thể, theo quyết định của bác sĩ, nằm ngoài khoảng thông thường đưa ra ở đây. Các liều lượng được tính trên cơ sở đối tượng là người trung bình có trọng lượng khoảng 60kg đến 70kg. Các bác sĩ sẽ có thể dễ dàng xác định liều lượng cho các đối tượng có trọng lượng nằm ngoài khoảng này, chẳng hạn như trẻ sơ sinh và người già.

Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng đối với các chất điều biến hệ miễn dịch, cả liều và tần suất dùng có thể khác với liều và tần suất dùng theo các liệu pháp thông thường hơn. Cụ thể, đối với các chất mà kích thích hệ miễn dịch, ví dụ thông qua sự điều biến STING, các chất này có thể được sử dụng với các

liều nhỏ, và khá thường xuyên, ví dụ như hai lần một tuần, hàng tuần hoặc hàng tháng. Các liều nhỏ hơn cũng có thể hữu hiệu khi dùng khu trú cho vùng da nhỏ.

Hợp chất này có thể được sử dụng trước, trong hoặc sau khi khởi phát bệnh cần được điều trị.

Các quy trình đã biết, như các quy trình thường được sử dụng bởi ngành công nghiệp dược phẩm (ví dụ như thử nghiệm *in vivo*, các thử nghiệm lâm sàng, v.v.), có thể được sử dụng để tạo ra các công thức chế phẩm đặc hiệu chứa các hợp chất theo sáng chế và các chế độ điều trị chính xác (ví dụ như liều hàng ngày của các hợp chất và tần số dùng. Các tác giả sáng chế tin rằng họ là người đầu tiên mô tả được phẩm để điều trị bệnh, dựa trên việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

Do đó, theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo khía cạnh thứ nhất, hoặc muối, solvat, dạng hỗn biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó, và chất dẫn thuốc được dụng.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế chế phẩm theo khía cạnh thứ năm, quy trình này bao gồm bước cho tiếp xúc với một lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất theo khía cạnh thứ nhất, hoặc muối, solvat, dạng hỗn biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó, và chất dẫn thuốc được dụng.

Thuật ngữ “đối tượng” có thể là động vật có xương sống, động vật có vú, hoặc động vật nuôi. Do đó, các hợp chất, các chế phẩm và các được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho động vật có vú bất kỳ, ví dụ gia súc (ví dụ như ngựa), thú cưng, hoặc có thể được sử dụng trong các ứng dụng thú y khác. Tốt nhất, nếu đối tượng này là người.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu trong điều trị” của hợp chất là lượng bất kỳ mà, khi được sử dụng cho đối tượng, là lượng được chất cần thiết để điều trị các bệnh nhắm đích, hoặc tạo ra hiệu quả mong muốn, tức là điều biến protein STING.

Ví dụ, lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến khoảng 800 mg, và tốt hơn là từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 500 mg. Sẽ tốt hơn nếu lượng hợp chất là lượng nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến khoảng 250 mg, và tốt nhất là từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 20 mg.

Thuật ngữ “chất dẫn thuốc được dụng” như được đề cập ở đây, là hợp chất đã biết bất kỳ hoặc dạng kết hợp các hợp chất đã biết mà được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ là có ích trong việc xây dựng công thức bào chế các chế phẩm được.

Theo một phương án, chất dẫn thuốc được dụng có thể là chất rắn, và các dược phẩm có thể ở dạng bột hoặc viên nén. Chất dẫn thuốc được dụng rắn có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mà cũng có thể đóng vai trò chất tạo hương vị, chất bôi trơn, chất làm tan, chất tạo hỗn dịch, thuốc nhuộm, chất độn, chất chảy, các chất trợ nén, chất kết dính trợ, chất làm ngọt, chất bảo quản, thuốc nhuộm, chất phủ, hoặc các chất phân ra viên nén. Chất dẫn thuốc cũng có thể là vật liệu bao nang. Trong bột, chất dẫn thuốc là chất rắn dạng bột mịn trong hỗn hợp trộn lẫn với các chất hoạt tính được phân chia nhỏ (tức là hợp chất theo các khía cạnh thứ nhất, thứ hai và thứ ba) của sáng chế. Trong viên nén, hợp chất hoạt tính này có thể được trộn với chất dẫn thuốc có các tính chất nén cần thiết theo tỷ lệ thích hợp và được nén theo hình dạng và kích thước mong muốn. Các loại bột và viên nén tốt hơn là chứa tối đa 99% hợp chất hoạt tính. Chất dẫn thuốc rắn thích hợp bao gồm, ví dụ canxi phosphat, magiê stearat, bột đá tan, đường, lactoza, dextrin, tinh bột, gelatin, xenluloza, polyvinylpyrrolidin, sáp nóng chảy ở nhiệt độ thấp và nhựa trao đổi ion. Theo phương án khác, chất dẫn thuốc có thể ở dạng gel và chế phẩm có thể ở dạng thuốc kem hoặc dạng tương tự.

Tuy nhiên, chất dẫn thuốc được dụng có thể là chất lỏng, và chế phẩm được là ở dạng dung dịch. Các chất dẫn thuốc lỏng được sử dụng trong việc bào chế các dung dịch, hỗn dịch, nhũ dịch, sirô, cồn ngọt và chế phẩm nén. Hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất dẫn thuốc lỏng được dụng được như nước, dung môi hữu cơ, hỗn hợp của cả hai hoặc các dầu hoặc chất béo được dụng. Chất dẫn thuốc lỏng có thể chứa các chất phụ gia dược phẩm thích hợp khác như các chất làm tan, chất nhũ hoá, chất

đệm, chất bảo quản, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo hỗn dịch, chất làm đặc, chất tạo màu, chất điều chỉnh độ nhớt, chất ổn định hoặc chất điều chỉnh độ thẩm thấu. Các ví dụ thích hợp về các chất dẫn thuốc lỏng dùng theo đường miệng và ngoài đường tiêu hóa bao gồm nước (một phần có chứa các chất phụ gia như trên, ví dụ như các dẫn xuất xenluloza, tốt hơn là dung dịch natri carboxymetyl xenluloza), rượu (bao gồm rượu đơn chức và rượu đa chức, ví dụ như glycol) và các dẫn xuất của nó, và các loại dầu (ví dụ dầu lạc và dầu dừa được cất phân đoạn). Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chất dẫn thuốc cũng có thể là một este dầu như oleat etyl và isopropyl myristat. Chất dẫn thuốc lỏng vô trùng hữu ích trong các chế phẩm dạng lỏng vô trùng để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Chất dẫn thuốc lỏng dùng cho các chế phẩm nén có thể là hydrocacbon được halogen hóa hoặc chất đẩy được dụng khác.

Các chế phẩm dược lỏng, là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng, có thể được sử dụng bằng cách, ví dụ, tiêm bắp, tiêm trong màng tủy, trên màng cứng, trong màng bụng, tiêm tĩnh mạch và đặc biệt là tiêm dưới da. Hợp chất này có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc tạo hỗn dịch tại thời điểm cấp bằng cách sử dụng nước, nước muối vô trùng, hoặc môi trường tiêm vô trùng thích hợp khác.

Hợp chất và các chế phẩm dược theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng chứa các chất tan hoặc các chất tạo hỗn dịch khác (ví dụ, nước muối hoặc glucoza đủ để dung dịch đẳng trương), muối mật, acacia, gelatin, sorbitan monoleat, polysorbat 80 (este oleat của sorbitol và anhydrit của nó được đồng trùng hợp với etylen oxit) và các chất tương tự. Các hợp chất được sử dụng theo sáng chế cũng có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc dưới dạng chế phẩm lỏng hoặc rắn. Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm các dạng rắn, như viên tròn nhỏ, viên nang, hạt cốm, viên nén, và bột, và các dạng lỏng, như các dung dịch, sirô, cốm ngọt, và hỗn dịch. Các dạng hữu ích để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch, nhũ dịch và hỗn dịch vô trùng.

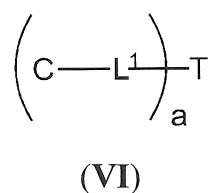
Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là thuốc mềm hoặc antedrug (hoạt chất có tính kháng viêm) trong đó các hợp chất có công thức (I) chứa các gốc dễ bị phân hủy trong quá trình trao đổi chất hoặc thủy phân mà được chuyển hóa in vivo thành các dẫn

xuất không có hoạt tính. Các quá trình mà qua đó các dược chất hoạt tính được chuyển hóa thành dẫn xuất không có hoạt tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, quá trình thủy phân este, *S*-oxy hóa, *N*-oxy hóa, dealkyl hóa và quá trình oxy hóa trao đổi chất như mô tả ví dụ như trong tài liệu của Pearce et al., *Drug Metab. Dispos.*, **2006**, 34, 1035-1040 và B. Testa, Prodrug and Soft Drug Design, trong tài liệu *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Tập 5, Elsevier, Oxford, 2007, các trang 1009-1041 và Bodor, N. *Chem. Tech.* **1984**, 14, 28–38.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng các thành phần dược chất hoạt tính có thể được chuyển hóa thành tiền dược chất, là dẫn xuất dễ bị phân hủy trong quá trình trao đổi chất mà được chuyển hóa trong cơ thể thành dược chất hoạt tính. Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là các tiền dược chất, là các hợp chất có công thức (I) bao gồm các gốc dễ bị phân hủy trong quá trình trao đổi chất hoặc thủy phân, được chuyển hóa *in vivo* thành dược chất hoạt tính có công thức (I). Các quá trình mà qua đó các tiền dược chất được chuyển hóa thành các dược chất hoạt tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, quá trình thủy phân este, thủy phân phosphat este, *S*-oxy hóa, *N*-oxy hóa, dealkyl hóa và quá trình oxy hóa trao đổi chất như mô tả trong tài liệu của Beaumont et. al., *Curr. Drug Metab.*, **2003**, 4, 461-485 và Huttenen et. al., *Pharmacol. Revs.*, **2011**, 63, 750-771. Do đó, các gốc tiền dược chất nêu trên có thể nhóm có các nhóm chức bao gồm cacbonat, carbamat, este, amit, urê và lactam. Các dẫn xuất tiền dược chất này có thể có độ tan, độ ổn định hoặc độ thẩm thấu tốt hơn so với dược chất gốc, hoặc có thể cho phép dược chất này được sử dụng một cách tốt hơn nhờ phương thức dùng khác, ví dụ dưới dạng dung dịch tiêm tĩnh mạch.

Sáng chế cũng đề xuất thể liên hợp chứa hợp chất có công thức (I):

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thể liên hợp có công thức (VI):



Trong đó, C là hợp chất có công thức (I):

L^1 là cầu nối;

T là gốc nhắm đích; và

a là số nguyên từ 1 đến 10;

Các thể liên hợp này có thể được thiết kế để nhắm đích đặc hiệu tới một số loại tế bào hoặc khối u nhất định thông qua gốc nhắm đích, trong đó dẫn hướng các hợp chất có công thức (I) tới chỉ những tế bào hoặc các khối u này và phân phối chất hoạt hóa STING này theo cách đặc hiệu tế bào. Nguyên tắc phân phối nhắm đích này sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến là có liên quan chặt chẽ đến kỹ thuật ADC (thể liên hợp thuốc-kháng thể), ví dụ như được mô tả trong tài liệu của Polakis, P., *Pharmacol. Revs.*, **2016**, 68, 3-19. Sau đó, cầu nối sẽ được thiết kế để được phân cắt và hợp chất hoạt tính sau đó sẽ khuếch tán vào tế bào và tiếp xúc với protein STING.

T có thể bao gồm kháng thể, đoạn kháng thể, phân tử trên cơ sở axit nucleic, cacbohydrat, peptit hoặc peptit cải biến.

Theo một phương án, T bao gồm kháng thể hoặc đoạn kháng thể. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể có thể được thiết kế để nhắm đích thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người (EGFR), chất hoạt hóa plasminogen, kháng nguyên liên quan đến lympho bào T gây độc tế bào (CTLA) như CTLA-4, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF), các yếu tố dinh dưỡng thần kinh như BDNF, yếu tố tăng trưởng thần kinh, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF), yếu tố tăng trưởng biến nạp (TGF), EpCAM, FLT3, PSMA, PSCA, STEAP, CEA, thụ thể folat, các thụ thể CD33/CD30/CD79/CD22, sản phẩm gen SLC34A2, protein mesothelin, các kinaza EphA2 tyrosin, các kháng nguyên bề mặt tế bào Muc1/Muc16, ALK, AFP, bcr-abl, caspase-8, CD20, CD40, CD123, CDK4, c-kit, cMET, ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, ErbB4/Her4, Her2, OX40, p53, PAP, PAX3, PAX5, Ras, Rho hoặc kháng nguyên khối u khác bất kỳ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến đến.

Sáng chế đề cập đến cả kháng thể toàn phần, cũng như các vùng hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể có độ dài đầy đủ tương ứng.

Các kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Kháng thể hóa trị một là dime (HL) bao gồm chuỗi nặng (H) liên kết với chuỗi nhẹ (L) bằng cầu nối disulphua. Kháng thể hóa trị hai là tetrame (H₂L₂) bao gồm hai dime liên kết với nhau bởi ít nhất một cầu nối disulphua. Kháng thể đa hóa trị cũng có thể được sản xuất, ví dụ bằng cách liên kết nhiều dime. Cấu trúc cơ bản của phân tử kháng thể chứa hai chuỗi nhẹ giống hệt nhau và hai chuỗi nặng giống hệt nhau mà liên kết không phải bằng liên kết cộng hóa trị và có thể được nối với nhau bằng các liên kết disulphua. Mỗi chuỗi nặng và nhẹ chứa vùng biến đổi đầu tận cùng amino có khoảng 110 axit amin, và các trình tự trong vùng hằng định ở phần còn lại của chuỗi này. Vùng biến đổi bao gồm một số vùng siêu biến, hoặc vùng xác định bổ trợ (CDR), mà tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên của phân tử kháng thể và xác định tính đặc hiệu của nó đối với các kháng nguyên hoặc biến thể hoặc đoạn của chúng (ví dụ như epitop). Ở mỗi phía của CDR của các chuỗi nặng và nhẹ là vùng khung, trình tự được bảo toàn tương đối của các axit amin mà neo móc và định hướng các CDR. Các đoạn kháng thể có thể bao gồm kháng thể đặc hiệu kép (BsAb) hoặc thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR).

Vùng hằng định bao gồm một trong năm trình tự chuỗi nặng (μ , γ , ζ , α , hoặc ϵ) và một trong hai trình tự chuỗi nhẹ (κ hoặc λ). Các trình tự vùng hằng định chuỗi nặng xác định isotyp của kháng thể và các chức năng tác động của phân tử.

Tốt hơn nếu các kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó được phân lập hoặc tinh chế.

Theo một phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm kháng thể đa dòng, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của đó. Các kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể được tạo ra trong thỏ, chuột nhắt hoặc chuột cống.

Theo một phương án được ưu tiên, các kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm kháng thể đơn dòng hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó. Tốt hơn nếu kháng thể này là kháng thể người. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “kháng thể người” có thể có nghĩa là kháng thể, như kháng thể đơn dòng, bao gồm về cơ bản là các trình tự

axit amin CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ giống nhau như được tìm thấy trong kháng thể người cụ thể thể hiện tính đặc hiệu miễn dịch. Trình tự axit amin, về cơ bản là giống với CDR chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, thể hiện lượng đáng kể về độ tương đồng trình tự khi so sánh với trình tự tham chiếu. Độ tương đồng trình tự như vậy được biết rõ hoặc có thể nhận diện trình tự axit amin của kháng thể người cụ thể. Về cơ bản trình tự axit amin CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ giống nhau này có thể có, ví dụ, các đoạn amino axit cải biến nhỏ hoặc thay thế bảo toàn.

Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng người” có thể bao gồm kháng thể đơn dòng với toàn bộ hoặc phần lớn trình tự axit amin của CDR của người người được sản xuất, ví dụ bằng phương pháp tái tổ hợp như sản xuất bởi thư viện thực khuẩn, bởi lympho bào hoặc bởi các tế bào lai.

Thuật ngữ “kháng thể nhân hóa” có thể có nghĩa là kháng thể từ loài không phải người (ví dụ như chuột hoặc thỏ) có các trình tự protein đã được cải biến để làm tăng mức độ tương đồng của chúng với các kháng thể được sản xuất một cách tự nhiên ở người.

Kháng thể có thể là kháng thể tái tổ hợp. Thuật ngữ “kháng thể người tái tổ hợp” có thể bao gồm kháng thể người được sản xuất bằng cách sử dụng công nghệ ADN tái tổ hợp.

Thuật ngữ “vùng liên kết kháng nguyên” có thể có nghĩa là vùng của kháng thể có ái lực liên kết đặc hiệu đối với kháng nguyên đích của nó hoặc biến thể hoặc đoạn của nó. Tốt hơn, nếu đoạn này là epitop. Vùng liên kết có thể là CDR siêu biến hoặc phần chức năng của nó. Thuật ngữ “phần chức năng” của CDR có thể có nghĩa là trình tự trong CDR mà thể hiện ái lực đặc hiệu đối với kháng nguyên đích. Phần chức năng của CDR có thể bao gồm phối tử mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên đích hoặc một đoạn của nó.

Thuật ngữ “CDR” có thể có nghĩa là vùng siêu biến trong các chuỗi nặng và nhẹ. Có thể có một, hai, ba CDR hoặc nhiều hơn trong các chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể. Thông thường, có ít nhất ba CDR trên mỗi chuỗi mà khi tạo cấu dạng với nhau, tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên, tức là vị trí kết hợp ba chiều với vị trí này kháng nguyên liên kết

hoặc phản ứng đặc hiệu. Tuy nhiên phải hiểu rằng có thể có bốn CDR trong chuỗi nặng của một số kháng thể.

Việc xác định CDR cũng bao gồm cả các đoạn chồng lên nhau hoặc các tập hợp nhỏ của các gốc axit amin khi so sánh với nhau. Số gốc chính xác mà bao gồm CDR cụ thể hoặc phần chức năng của nó sẽ thay đổi tùy thuộc vào trình tự và kích thước của CDR. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thường có thể xác định các gốc nào bao gồm CDR cụ thể căn cứ vào trình tự axit amin của vùng biến đổi của kháng thể.

Thuật ngữ “đoạn chức năng” của kháng thể có thể có nghĩa là phần kháng thể mà vẫn giữ được hoạt tính chức năng. Hoạt tính chức năng có thể là, ví dụ tính đặc hiệu hoặc hoạt tính liên kết kháng nguyên. Hoạt tính chức năng cũng có thể là, ví dụ, chức năng tác động được cung cấp bởi vùng hằng định của kháng thể. Thuật ngữ “đoạn chức năng” cũng dự định để bao gồm, ví dụ, các đoạn được tạo ra bởi quá trình tiêu hóa proteaza hoặc quá trình giảm kháng thể đơn dòng của người và bằng các phương pháp ADN tái tổ hợp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Các đoạn chức năng của kháng thể đơn dòng của người bao gồm, ví dụ các chuỗi nặng và nhẹ của cá thể và các đoạn của chúng, như VL, VH và Fd; đoạn hóa trị một, như Fv, Fab, và Fab'; đoạn hóa trị hai như F(ab')₂; chuỗi đơn Fv (scFv); các đoạn Fc.

Thuật ngữ “đoạn VL” có thể có nghĩa là đoạn chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng của người trong đó bao gồm toàn bộ hoặc một phần của vùng biến đổi chuỗi nhẹ, bao gồm các CDR. Đoạn VL có thể còn bao gồm các trình tự trong vùng hằng định chuỗi nhẹ.

Thuật ngữ “đoạn VH” có thể có nghĩa là đoạn chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng của người mà bao gồm toàn bộ hoặc một phần của vùng biến đổi chuỗi nặng, bao gồm các CDR.

Thuật ngữ “đoạn Fd” có thể có nghĩa là vùng biến đổi chuỗi nặng cặp đôi với vùng hằng định chuỗi nặng thứ nhất, tức là VH và CH-1. Các “đoạn Fd” không bao gồm chuỗi nhẹ, hoặc các vùng hằng định thứ hai và thứ ba của chuỗi nặng.

Thuật ngữ “đoạn Fv” có thể có nghĩa là đoạn liên kết kháng nguyên hóa trị một của kháng thể đơn dòng của người, bao gồm toàn bộ hoặc một phần các vùng biến đổi của các chuỗi nặng và nhẹ, và không có các vùng hằng định của các chuỗi nặng và nhẹ. Các vùng biến đổi của các chuỗi nặng và nhẹ bao gồm, ví dụ, các CDR. Ví dụ, đoạn Fv bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi đầu tận cùng amino có khoảng 110 axit amin của cả hai chuỗi nặng và nhẹ.

Thuật ngữ “đoạn Fab” có thể có nghĩa là đoạn liên kết kháng nguyên hóa trị một của kháng thể đơn dòng của người mà lớn hơn đoạn Fv. Ví dụ, đoạn Fab bao gồm các vùng biến đổi, và toàn bộ hoặc một phần của vùng hằng định thứ nhất của các chuỗi nặng và nhẹ. Do đó, đoạn Fab còn bao gồm thêm, ví dụ, các gốc axit amin từ khoảng 110 đến khoảng 220 của các chuỗi nặng và nhẹ.

Thuật ngữ “đoạn Fab'” có thể có nghĩa là đoạn liên kết kháng nguyên hóa trị một của kháng thể đơn dòng của người mà lớn hơn so với đoạn Fab. Ví dụ, đoạn Fab' bao gồm toàn bộ chuỗi nhẹ, toàn bộ vùng biến đổi của chuỗi nặng và toàn bộ hoặc một phần của các vùng hằng định thứ nhất và thứ hai của chuỗi nặng. Ví dụ, đoạn Fab' có thể còn bao gồm một số hoặc toàn bộ các gốc axit amin 220-330 của chuỗi nặng.

Thuật ngữ “đoạn F(ab')₂” có thể có nghĩa là đoạn liên kết kháng nguyên hóa trị hai của kháng thể đơn dòng của người. Đoạn F(ab')₂ bao gồm, ví dụ, toàn bộ hoặc một phần của các vùng biến đổi của hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ, và có thể còn bao gồm toàn bộ hoặc một phần của các vùng hằng định thứ nhất của hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ.

Thuật ngữ “chuỗi đơn Fv (scFv)” có thể có nghĩa là đoạn dung hợp của các vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) và chuỗi nhẹ (VL) nối với peptit liên kết ngắn.

Thuật ngữ “kháng thể đặc hiệu kép (BsAb)” có thể có nghĩa là kháng thể đặc hiệu kép gồm hai scFv liên kết với nhau bởi peptit liên kết ngắn hơn.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đều biết rằng các ranh giới chính xác của đoạn của kháng thể là không quan trọng, chỉ cần đoạn đó duy trì tính chức

năng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thiết kế trình tự polynucleotit để biểu hiện đoạn chức năng với các điểm đầu cuối bất kỳ mong muốn đối với một ứng dụng cụ thể bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp đã biết rõ. Đoạn chức của kháng thể có thể bao gồm hoặc chứa đoạn với các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng giống nhau đáng kể so với các kháng thể người.

Đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể bao gồm hoặc chứa đoạn bất kỳ trong số các đoạn được lựa chọn từ nhóm bao gồm các đoạn VH, VL, Fd, Fv, Fab, Fab', scFv, F(ab')₂ và Fc.

Đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể bao gồm hoặc chứa một trình tự bất kỳ trong số các trình tự vùng liên kết kháng nguyên của VL, một trình tự bất kỳ trong số các trình tự vùng liên kết kháng nguyên của VH, hoặc dạng kết hợp của các vùng liên kết kháng nguyên VL và VH của kháng thể người. Số lượng thích hợp và dạng kết hợp của các trình tự vùng liên kết kháng nguyên VH và VL có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này tùy thuộc vào ái lực và tính đặc hiệu mong muốn và mục đích sử dụng theo dự định của đoạn liên kết kháng nguyên. Các đoạn chức hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của các kháng thể có thể dễ dàng được sản xuất và phân lập bằng cách sử dụng phương pháp phổ biến đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp này bao gồm, ví dụ, phương pháp thủy phân protein, phương pháp tái tổ hợp và tổng hợp hóa học. Phương pháp thủy phân protein để phân lập các đoạn chức năng bao gồm việc sử dụng các kháng thể người làm vật liệu ban đầu. Các enzym phù hợp cho việc thủy phân protein các globulin miễn dịch ở người có thể bao gồm, ví dụ, papain, và pepsin. Enzym phù hợp này có thể được lựa chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, tùy thuộc vào, ví dụ, việc liệu các đoạn hóa trị một hay hóa trị hai được yêu cầu. Ví dụ, quá trình phân cắt papain tạo thành hai đoạn Fab' hóa trị một liên kết kháng nguyên và đoạn Fc. Quá trình phân cắt pepsin, ví dụ, cho ra đoạn F(ab') hóa trị một. Đoạn F(ab')₂ theo sáng chế có thể được khử thêm bằng việc sử dụng, ví dụ, DTT hoặc 2-mercaptoethanol để tạo ra hai đoạn Fab' hóa trị một.

Các đoạn chức năng hoặc liên kết kháng nguyên của các kháng thể được tạo ra bởi quá trình thủy phân protein có thể được tinh sạch bằng phương pháp sắc ký ái lực và sắc ký cột. Ví dụ, các kháng thể không tiêu hóa được và các đoạn Fc có thể được loại bỏ bằng cách gắn vào protein A. Ngoài ra, các đoạn chức năng có thể được tinh sạch theo điện tích và kích thước của chúng, bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký trao đổi ion và sắc ký lọc gel. Các phương pháp này là phổ biến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được sản xuất bằng phương pháp tái tổ hợp. Tốt hơn là, kỹ thuật này ban đầu phân lập polynucleotit mã hóa các vùng mong muốn của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể. Các vùng này có thể bao gồm, ví dụ, toàn bộ hoặc một phần của vùng biến đổi của các chuỗi nặng và nhẹ. Tốt hơn là, các vùng này có thể đặc biệt bao gồm các vùng liên kết kháng nguyên của các chuỗi nặng và nhẹ, tốt hơn là các vị trí gắn kết kháng nguyên, tốt nhất là các CDR.

Các polynucleotit mã hóa kháng thể hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các polynucleotit mã hóa kháng thể hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được tổng hợp trực tiếp bằng phương pháp tổng hợp oligonucleotit đã biết trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các đoạn nhỏ hơn có thể được tổng hợp và kết nối với nhau để tạo thành đoạn chức năng lớn hơn bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp đã biết trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tính đặc hiệu miễn dịch” có thể có nghĩa là vùng liên kết có khả năng phản ứng miễn dịch với kháng nguyên đích, hoặc biến thể hoặc đoạn của nó, bằng cách liên kết đặc hiệu với nó. Các kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể tương tác có chọn lọc với kháng nguyên với hằng số ái lực xấp xỉ 10^{-5} đến 10^{-13} M^{-1} , tốt hơn là từ 10^{-6} đến 10^{-9} M^{-1} , thậm chí tốt hơn là, từ 10^{-10} đến 10^{-12} M^{-1} .

Thuật ngữ “phản ứng miễn dịch” có thể có nghĩa là vùng liên kết có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch khi gắn kết với SEQ ID NO:3, hoặc epitop của nó.

Thuật ngữ “epitop” có thể có nghĩa là vùng bất kỳ của kháng nguyên có khả năng kích thích, và kết hợp với, vùng liên kết của kháng thể hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, T bao gồm phân tử trên cơ sở axit nucleic. Phân tử trên cơ sở axit nucleic có thể là aptame. Phân tử trên cơ sở axit nucleic có thể nhắm đích các kháng nguyên khối u CD33/CD34 hoặc PSMA, hoặc kháng nguyên khối u khác bất kỳ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến, ví dụ như được mô tả trong tài liệu của Orava, E., *Biochem. Biophys. Acta*, **2010**, 1798, 2190-2200.

Aptame là các phân tử axit nucleic hoặc peptit mà bắt chước hình dạng đặc hiệu, phụ thuộc trình tự và liên kết với các phối tử đích đặc hiệu dựa trên sự lắp khớp chìa và ổ khóa giữa aptame và thụ thể. Thông thường, các aptame có thể bao gồm các phân tử ADN sợi đơn hoặc kép (ssADN hoặc dsADN) hoặc các phân tử ARN sợi đơn (ssARN). Các aptame peptit bao gồm vùng peptit biến đổi ngắn, cả hai đầu được gắn với khung protein. Aptame có thể được sử dụng để liên kết cả đích axit nucleic và đích không phải axit nucleic.

Aptame phù hợp có thể được lựa chọn từ các hỗn hợp trình tự ngẫu nhiên, từ đó các aptame đặc hiệu có thể được xác định là liên kết với kháng nguyên được chọn với ái lực cao. Các phương pháp sản xuất và lựa chọn các aptame có độ đặc hiệu mong muốn là phổ biến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và bao gồm quá trình SELEX (sự tiến hóa có hệ thống của các phối tử bằng cách làm giàu theo cấp số nhân). Tóm lại, các thư viện oligonucleotit lớn được tạo ra, cho phép phân lập các lượng lớn các axit nucleic chức năng nhờ phương pháp lựa chọn lặp lại in vitro và khuếch đại sau đó thông qua phản ứng chuỗi polymeaza. Các hệ phương pháp được ưu tiên để sản xuất aptame bao gồm các phương pháp đã bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/042083.

Theo một phương án khác, T bao gồm peptit hoặc peptit cải biến. Các peptit hoặc peptit cải biến có thể bao gồm motif RGD trình tự, như mô tả trong tài liệu của Mousavizadeh, A., *Colloids Surfaces B.*, **2017**, 158, 507-517.

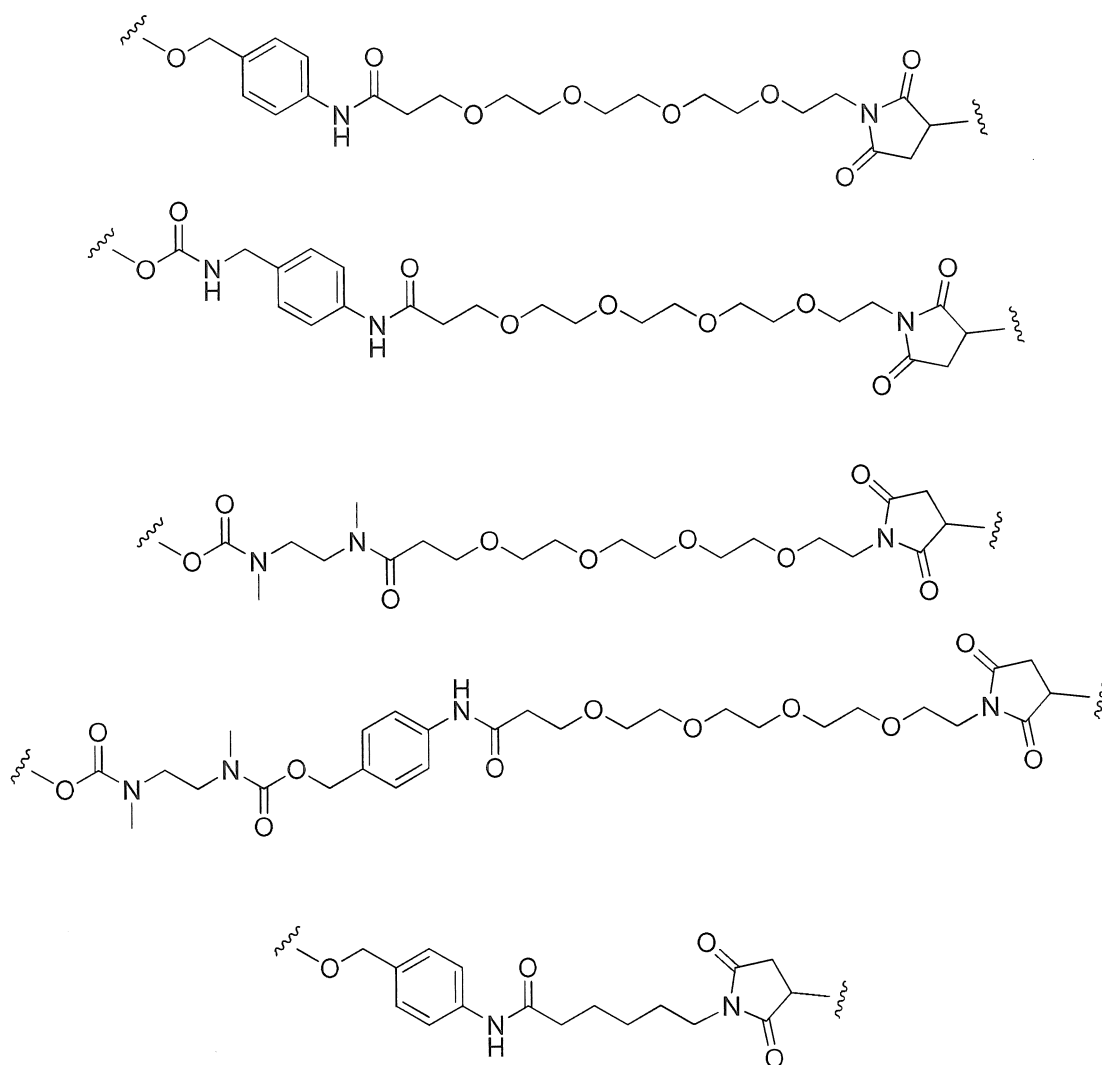
L¹ có thể bao gồm nhóm chức cacbonat, carbamat, este, amit, urê và/hoặc lactam (Beck, A. et. al., *Nat. Revs. Drug Disc.*, **2017**, 16, 315-337). Các cầu nối nêu trên sẽ được biết đến đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này như là các cầu nối 'ổn định' có khả năng chống thoái hóa trong các tế bào và hệ tuần hoàn hoặc các liên kết 'dễ bị phân hủy theo điều kiện' được thiết kế để thoái biến trong các tế bào và/hoặc trong hệ tuần hoàn sau sự kiện kích hoạt được xác định, có thể là sự thay đổi độ pH hoặc quá trình trao đổi chất như thủy phân amit hoặc este. Quá trình thủy phân đặc hiệu đã được mô tả, như quá trình phân cắt peptidaza của dipeptit ví dụ như gốc valin-citrullin dipeptit chứa trong ADC vedotin brentuximab được tạo tiền lệ lâm sàng hoặc quá trình thủy phân của gốc hydrazon dễ phân hủy trong gemtuzumab ozogamicin. Các cầu nối không phân cắt được bao gồm các cầu nối có trong ADC trastuzumab emtansin được tạo tiền lệ lâm sàng.

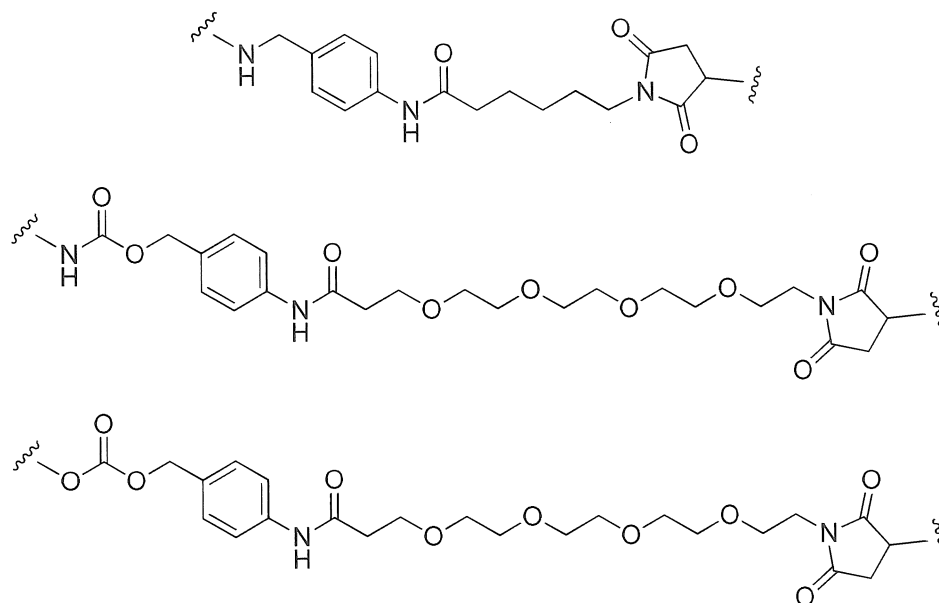
a có thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10.

L¹ có thể bao gồm mạch mở rộng của các nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại, ví dụ mạch polyetylen glycol (PEG) thẳng hoặc phân nhánh, trình tự axit amin có trong tự nhiên hoặc không có trong tự nhiên tùy ý được thế hoặc mạch alkyl thẳng hoặc phân nhánh tùy ý được thế. Cầu nối có thể được xem như bao gồm khung chính tùy ý được thế, và khung chính của các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử khác loại. Khung chính này có thể bao gồm trong khoảng từ 2 đến 100 nguyên tử, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 10 đến 80 nguyên tử hoặc trong khoảng từ 20 đến 60 nguyên tử. Các nguyên tử trên khung chính có thể xác định một hoặc nhiều nhóm C₅-C₁₀ aryl tùy ý được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế và/hoặc các dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế trong khung chính. Các nguyên tử trên khung chính có thể bao gồm các nguyên tử cacbon, nitơ và/hoặc oxy. Các nguyên tử trên khung chính có thể được thế bằng H, OH, =O, halogen, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế và/hoặc C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế. L¹ còn có thể chứa nhóm

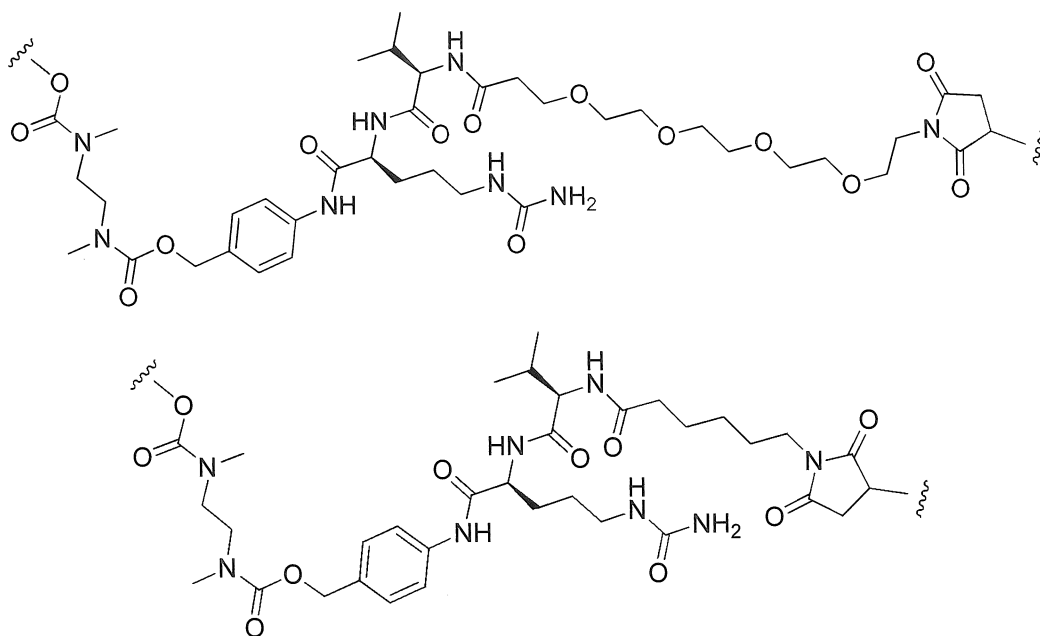
chức mà cho phép chất điều biến STING được liên kết hóa học với gốc hướng đích thông qua liên kết đồng hóa trị. Ví dụ các nhóm thiol, hoặc các gốc xystein có thể được gắn vào cầu nối hoặc nhóm đoạn đệm thông qua nhóm maleimit. Hóa học liên hợp khác bao gồm nhóm phản ứng lysin, chẳng hạn như succinyl este, pentafluorophenyl este, β -lactam amit, isoxyanat, và isothioxyanat; nhóm phản ứng azit, chẳng hạn như alkyn và các alkyn biến tính; nhóm phản ứng xystein, chẳng hạn như maleimit, α -haloaxetamit, pyridyl disunphua và vinyl sulfoxit; và nhóm phản ứng keton, chẳng hạn như hydroxylamin, hydrazin và axyl hydrazit.

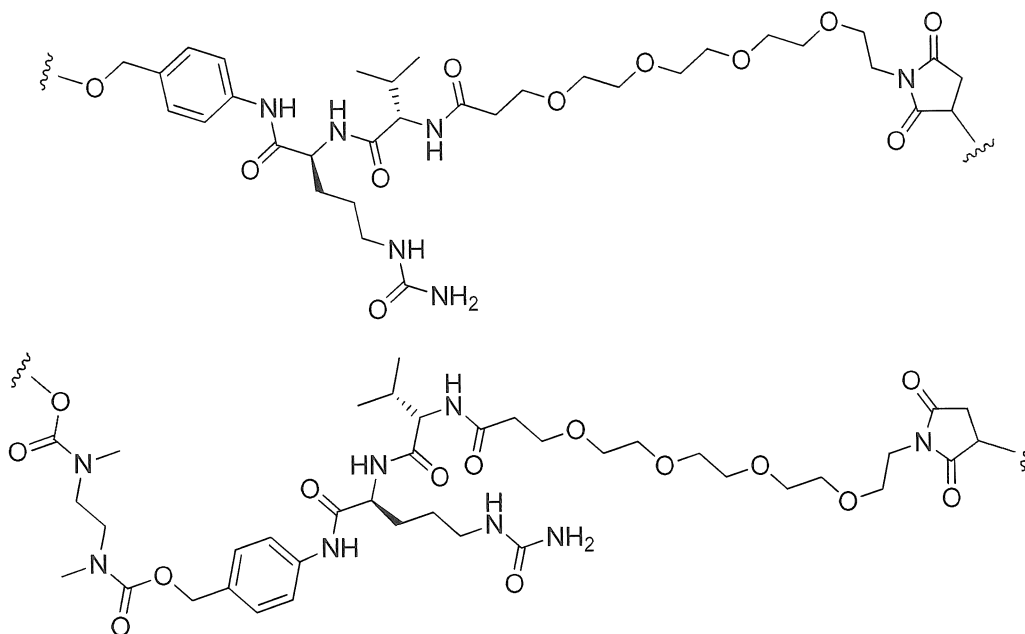
Các cầu nối có thể liên kết với hợp chất có công thức (I) thông qua nguyên tử C, nguyên tử O, nguyên tử N hoặc nguyên tử S và có thể được chức hóa bằng các nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm sau đây;





Các cầu nối có thể cắt được, không cắt được, ưa nước hoặc kỵ nước. Cầu nối cắt được có thể nhạy cảm với các enzyme và có thể được cắt bằng các enzyme chẳng hạn như các proteaza. Ví dụ, cầu nối cắt được có thể là cầu nối valin-citrullin hoặc cầu nối valin-alanin. Ví dụ;





Cầu nối không cắt được có thể không nhạy cảm với proteaza.

L¹ có thể bao gồm mạch alkyl (ví dụ n-hexyl, n-pentyl, n-butyl, n-propyl), mạch chứa nguyên tử khác loại (ví dụ etyloxy, propyloxy, butyloxy, pentyloxy, hexyloxy, etylen dioxy, polyetylen glycol (PEG)), axit amin (gycinyl, alaninyl, axit aminopropanoic, axit aminobutanoic, axit aminopentanoic, axit aminohexanoic) và các đơn vị peptit.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được chức hóa ở các vị trí khác nhau với các cầu nối và các đoạn đệm khác nhau để tạo ra các phân tử liên hợp. Các cầu nối này có thể bao gồm các nhóm tự phân hủy (ví dụ p-aminobenzyl ete hoặc amin và/hoặc đơn vị valin-citrullin) mà được thiết kế để giải phóng chất điều biến STING gốc khi có hiện tượng thủy phân, ví dụ sự thủy phân amit, peptit hoặc carbamat sau đây.

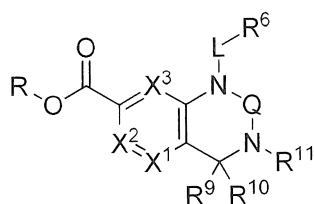
Phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả hợp chất được dán nhãn đồng vị được dụng theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối mà thường được tìm thấy trong tự nhiên.

Các ví dụ về các chất đồng vị thích hợp để bao hàm trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, chẳng hạn như ^2H và ^3H , cacbon, chẳng hạn như ^{11}C , ^{13}C và ^{14}C , clo, chẳng hạn như ^{36}Cl , flo, chẳng hạn như ^{18}F , iot, chẳng hạn như ^{123}I và ^{125}I , nitơ, chẳng hạn như ^{13}N và ^{15}N , oxy, chẳng hạn như ^{15}O , ^{17}O và ^{18}O , phospho, chẳng hạn như ^{32}P , và lưu huỳnh, chẳng hạn như ^{35}S .

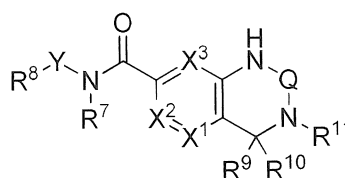
Một số hợp chất được dán nhãn đồng vị theo sáng chế, ví dụ các hợp chất kết hợp với đồng vị hoạt động phóng xạ, là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố thuốc và/hoặc cơ chất trong mô. Các đồng vị hoạt động phóng xạ triti, nghĩa là ^3H , và cacbon-14, nghĩa là ^{14}C , là đặc biệt hữu ích cho mục đích này do tính dễ kết hợp của chúng và các phương pháp phát hiện sẵn có. Việc thế bằng các chất đồng vị như đơteri, nghĩa là ^2H , có thể mang lại các lợi ích trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo tăng hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm, và do vậy có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Việc thế bằng các chất đồng vị phát positron, chẳng hạn như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể là hữu ích trong các nghiên cứu Chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) để kiểm tra sự chiếm thụ thể của cơ chất.

Các hợp chất được dán nhãn đồng vị có công thức (I) thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần các ví dụ và quy trình điều chế kèm theo sử dụng chất phản ứng được dán nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được dán nhãn được sử dụng trước đây.

Phù hợp với một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) hoặc (III):



Công thức (II)



Công thức (III)

trong đó, X^1 , X^2 , X^3 , Q, L, Y, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} và R^{11} như được xác định trong khía cạnh thứ nhất; và

R là H hoặc C₁-C₆ alkyl,

hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình được dùng của nó.

Cần phải hiểu rõ rằng các hợp chất có công thức (II) và (III) có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức (I).

Tốt hơn là X² là CH.

Tốt hơn là Q là C=O, SO₂ hoặc CR⁴R⁵. Tốt hơn nữa là Q là C=O.

Tốt hơn là L là C₁-C₆ alkyl, tốt hơn nữa là C₁-C₃ alkyl, và tốt nhất là -CH₂-.

Tốt hơn là R⁶ là C₅-C₁₀ aryl tùy ý được thế. Tốt hơn nữa là R⁶ là phenyl được thế. Thậm chí tốt hơn nữa là R⁶ là phenyl được thế bằng ít nhất một halogen và/hoặc nhóm OH. Tốt nhất là R⁶ là phenyl được thế bằng một hoặc hai halogen. Tốt hơn là halogen hoặc mỗi halogen là clo hoặc flo.

Tốt hơn là R là H hoặc metyl, etyl, benzyl hoặc *tert*-butyl. Tốt hơn nữa là R là H hoặc metyl.

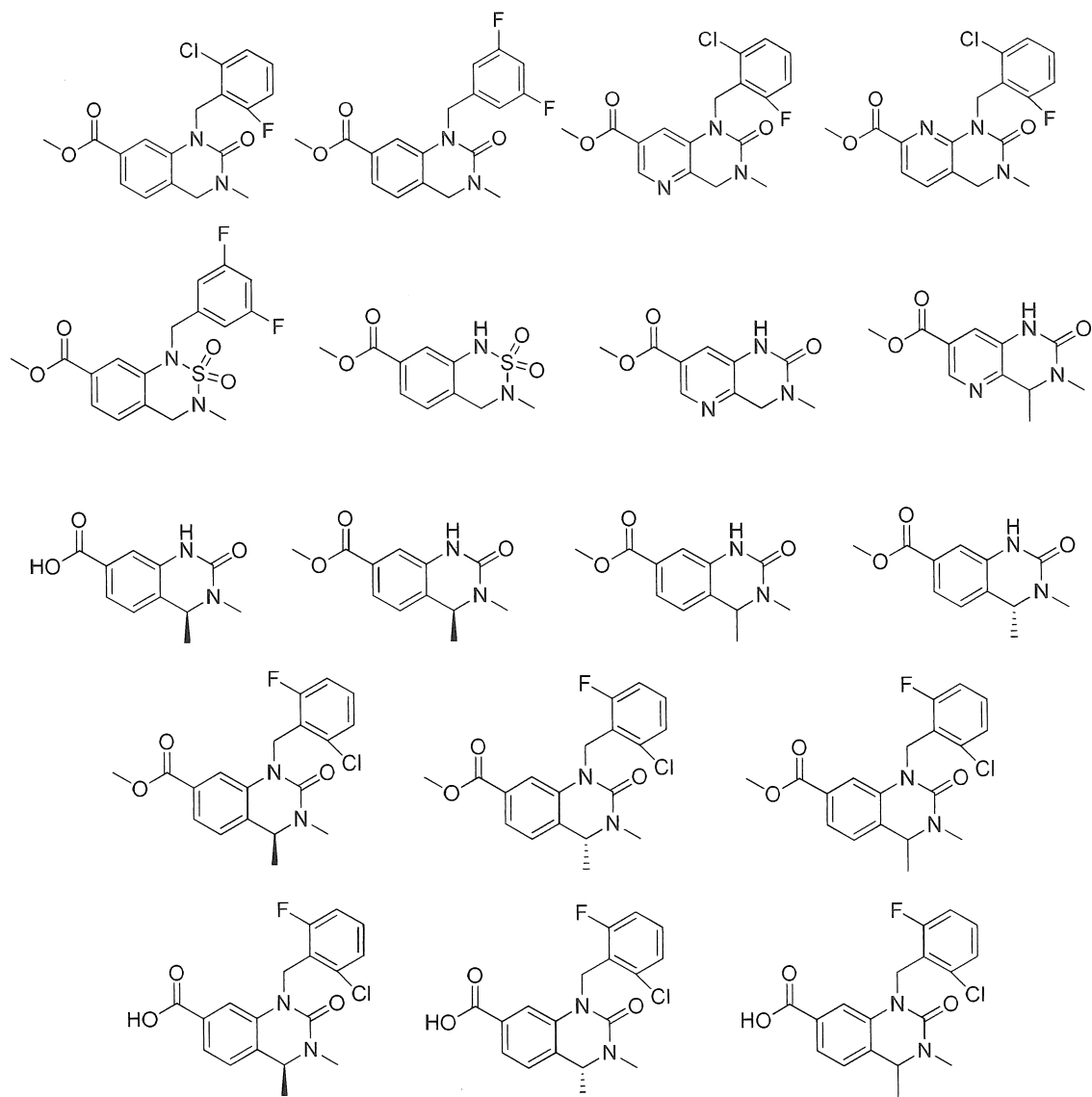
Tốt hơn là Y là C₁-C₆ alkyl, tốt hơn nữa là C₁-C₃ alkyl, và tốt nhất là -CH₂-.

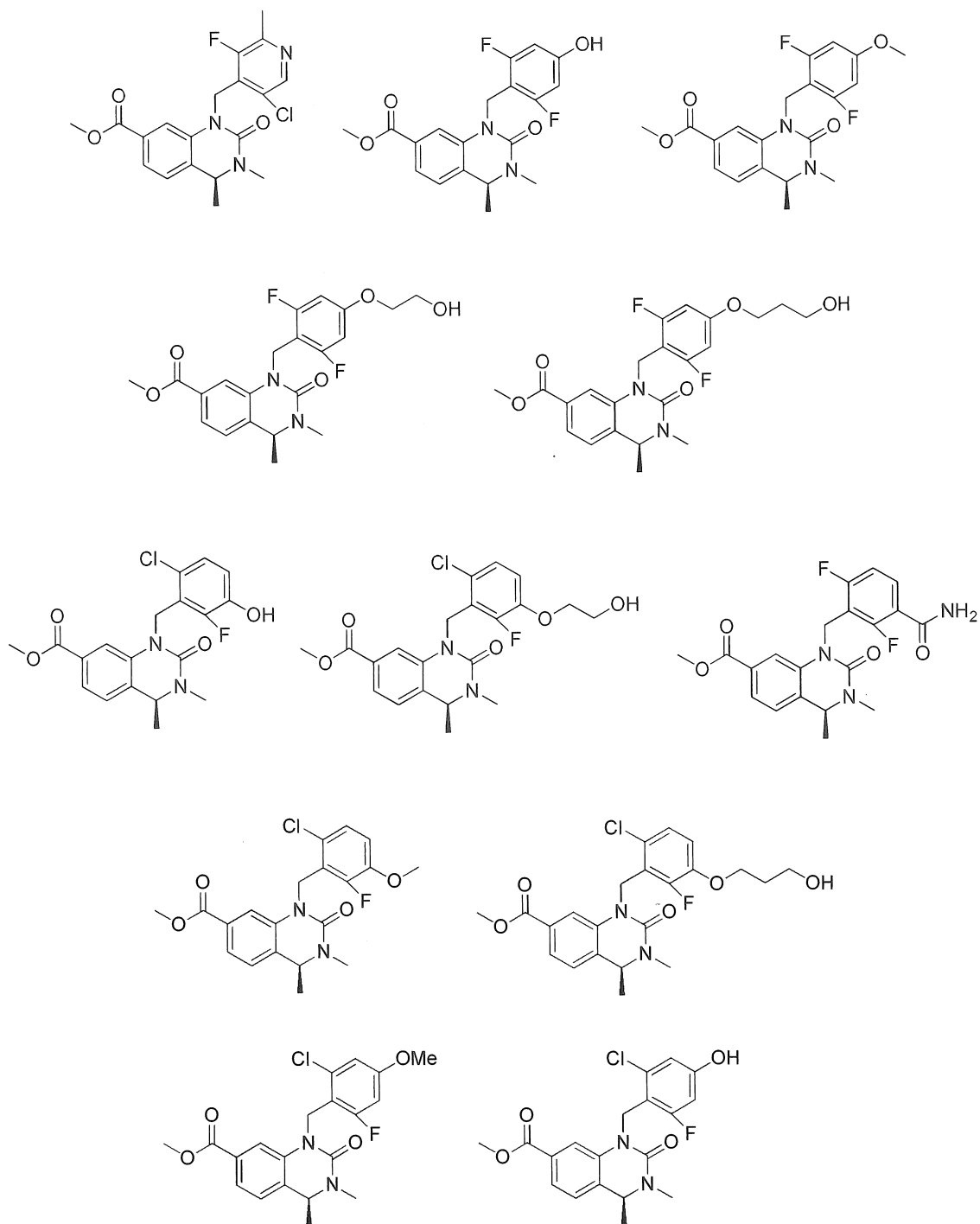
Tốt hơn là R⁷ là H.

Tốt hơn nếu R⁸ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế hoặc C₃-C₆ heteroxyclyl tùy ý được thế. Tốt hơn nếu R⁸ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế, và phần tử thế hoặc mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ danh sách bao gồm C₁-C₆ alkyl, halogen, OH, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₃ polyfloalkyl, CONR¹R², CN và azido. Tốt hơn nữa là R⁸ có thể là phenyl tùy ý được thế, pyridin tùy ý được thế, naphtyl tùy ý được thế, furanyl tùy ý được thế, benzofuranyl tùy ý được thế, thiophen tùy ý được

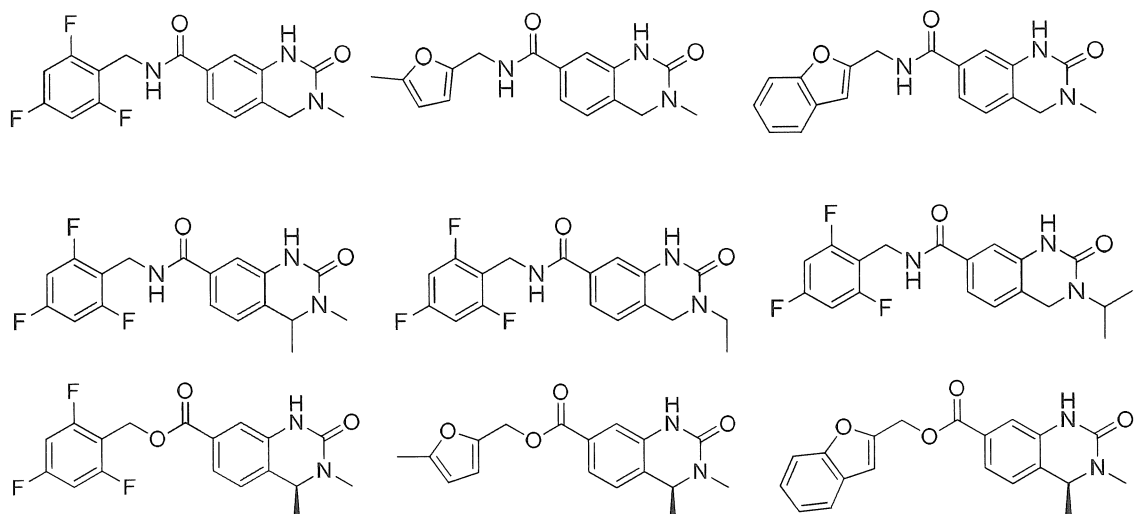
thể, pyridofuran tùy ý được thế, benzoxazol tùy ý được thế hoặc benzothiazol tùy ý được thế. Tốt hơn nếu R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl, H, halogen, CN và azido. Tốt hơn nữa là R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_3 alkyl và H. Tốt hơn nữa là R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có CH_3 và H. Tốt hơn nếu R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl, H, C_1 - C_6 alkoxy và C_2 - C_6 alkenyl. Tốt hơn nữa là R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_3 alkyl và H. Tốt hơn nữa là R^{11} được chọn từ nhóm gồm có CH_3 và H.

Hợp chất có công thức (II) có thể được chọn từ:

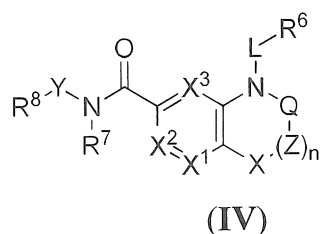




Hợp chất có công thức (III) có thể được chọn từ:



Đơn sáng chế này mô tả hợp chất có công thức (IV):



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, trong đó:

X là CR⁹R¹⁰, O, S, S=O hoặc SO₂;

X¹ là CR¹ hoặc N;

X² là CR² hoặc N;

X³ là CR³ hoặc N;

Z hoặc mỗi Z độc lập là CR¹¹R¹² hoặc NR¹¹;

n bằng 1 hoặc 2;

Q là C=O, S=O, SO₂, C=S hoặc CR⁴R⁵;

L là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C=O, S=O, SO₂, -CH₂C(O)-, -CH₂CONH-, hoặc -CONH-;

Y là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R¹, R² và R³ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, CN, hydroxyl, COOH, CONR¹R², NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-

C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, nhóm C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, và heteroxycyloxy tùy ý được thế;

R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, (C₃-C₆) xycloalkyl tùy ý được thế hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xoắn;

R⁶ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R⁷ là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, sulfonyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế và C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế;

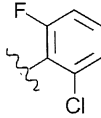
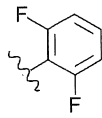
R⁸ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

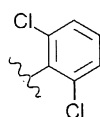
R⁹ và R¹⁰ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, hydroxyl, CO₂H, CONR¹R², azido, sulfonyl, NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ thioalkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế; hoặc R⁹ và R¹⁰ cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào có thể kết hợp để tạo thành vòng xoắn tùy ý được thế; và

R¹¹ và R¹² mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, hydroxyl, CO₂H, CONR¹R², azido, sulfonyl, NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ thioalkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng

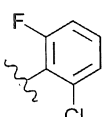
hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào có thể kết hợp để tạo thành vòng xoắn tùy ý được thế;

với điều kiện là khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O; L là –

CH_2 –; Y là $-CH_2-$; R^7 là H; và R^6 là phenyl không được thế, ,  hoặc

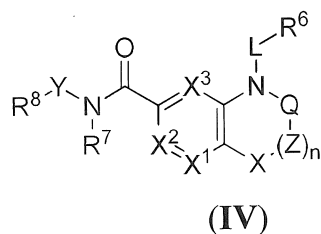
 thì R^8 không phải là furanyl không được thế; và

khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O; L là $-CH_2-$; Y là $-CH_2-$;

 thì R^8 không phải là phenyl không được thế;

hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hỗn hợp hoặc dạng đa hình được dùng của nó, để sử dụng trong trị liệu.

Đơn sáng chế này còn mô tả hợp chất có công thức (IV):



hoặc muối được dùng hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

X là CR^9R^{10} , O, S, S=O hoặc SO_2 ;

X^1 là CR^1 hoặc N;

X^2 là CR^2 hoặc N;

X^3 là CR^3 hoặc N;

Z hoặc mỗi Z độc lập là $CR^{11}R^{12}$ hoặc NR^{11} ;

n bằng 1 hoặc 2;

Q là C=O, S=O, SO_2 , C=S hoặc CR^4R^5 ;

L là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C=O, S=O, SO₂, -CH₂C(O)-, -CH₂CONH-, hoặc -CONH-;

Y là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế;

R¹, R² và R³ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, CN, hydroxyl, COOH, CONR¹R², NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, nhóm C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, và heteroxycyloxy tùy ý được thế;

R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, (C₃-C₆) xycloalkyl tùy ý được thế hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xoắn;

R⁶ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R⁷ là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, sulfonyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế và C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế;

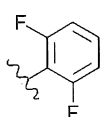
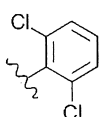
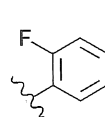
R⁸ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R⁹ và R¹⁰ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, hydroxyl, CO₂H, CONR¹R², azido, sulfonyl, NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ thioalkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được

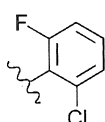
thế; hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào có thể kết hợp để tạo thành vòng xoắn tùy ý được thế; và

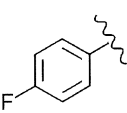
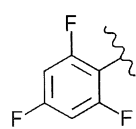
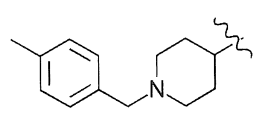
R^{11} và R^{12} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, hydroxyl, CO_2H , $CONR^1R^2$, azido, sulfonyl, NR^1R^2 , $NHCOR^1$, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_1 - C_6 thioalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkylsulfonyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào có thể kết hợp để tạo thành vòng xoắn tùy ý được thế;

với điều kiện là khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là $C=O$; L là –

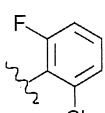
CH_2 –; Y là $-CH_2$ –; R^7 là H; và R^6 là ,  hoặc  thì R^8 không phải là furanyl không được thế;

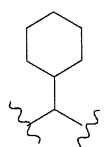
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là $C=O$; L là $-CH_2$ –; Y là $-CH_2$ –;

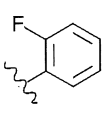
R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là phenyl không được thế, thiophenyl không được thế, pyridinyl không được thế, furanyl không được thế, tetrahydrofuranyl không

được thế, ,  hoặc  ;

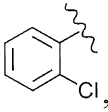
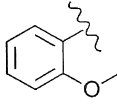
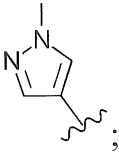
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là $C=O$; L là $-CH_2$ –; Y là

$-CH_2CH_2$ –; R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là phenyl không được thế;

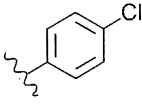
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là $C=O$; L là $-CH_2$ –; Y là  ;

R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là phenyl không được thế;

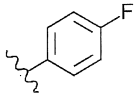
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$; Y là $-\text{CH}_2-$; R^7 là H; và R^6 là phenyl không được thế thì R^8 không phải là furanyl không được thế,

phenyl không được thế, ,  hoặc ;

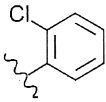
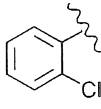
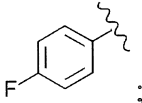
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O hoặc CH_2 ; L là $-\text{CH}_2-$; Y

là $-\text{CH}_2-$; R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là furanyl không được thế;

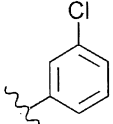
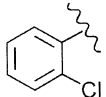
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$; Y là $-\text{CH}_2-$;

R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là furanyl không được thế;

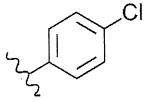
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$; Y là $-\text{CH}_2-$;

R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là furanyl không được thế,  hoặc ;

khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$; Y là $-\text{CH}_2-$;

R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là furanyl không được thế hoặc ; và

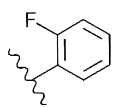
khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$; Y là ;

R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là phenyl không được thế;

hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hỗn biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó.

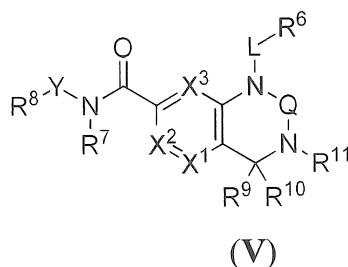
Tốt hơn nếu khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$; Y là $-\text{CH}_2-$; R^7 là H; và R^6 là phenyl tùy ý được thế thì R^8 không phải là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế hoặc tetrahydrofuranyl.

Tốt hơn nếu khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$;

R^7 là H; và R^6 là  thì R^8 không phải là phenyl không được thế hoặc cyclohexan không được thế.

Tốt hơn nếu khi X là S; X^1 , X^2 và X^3 là CH; n bằng 1; Z là CH_2 ; Q là C=O ; L là $-\text{CH}_2-$; Y là C_1 - C_2 alkyl tùy ý được thế; R^7 là H; và R^6 là phenyl tùy ý được thế thì R^8 không phải là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế hoặc tetrahydrofuranyl.

Sáng chế cũng mô tả hợp chất có công thức (V):



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, trong đó:

X^1 là CR^1 hoặc N;

X^2 là CR^2 hoặc N;

X^3 là CR^3 hoặc N;

Q là C=O , S=O , SO_2 , C=S hoặc CR^4R^5 ;

L là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế, C=O , S=O , SO_2 , $-\text{CH}_2\text{C(O)}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, hoặc $-\text{CONH}-$;

Y là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế;

R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, CN, hydroxyl, COOH , CONR^1R^2 , NR^1R^2 , NHCOR^1 , C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1 - C_6 alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý

được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, và heteroxycyloxy tùy ý được thế;

R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, (C_3 - C_6) xycloalkyl tùy ý được thế hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xoắn;

R^6 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R^7 là H, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, sulfonyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkylsulfonyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế và C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế;

R^8 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, hydroxyl, CO_2H , $CONR^1R^2$, azido, sulfonyl, NR^1R^2 , $NHCOR^1$, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_1 - C_6 thioalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkylsulfonyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế; hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào có thể kết hợp để tạo thành vòng xoắn tùy ý được thế; và

R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, H, hydroxyl, $CONR^1R^2$, sulfonyl, NR^1R^2 , $NHCOR^1$, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_1 - C_6 thioalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkylsulfonyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_6 alkynyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế;

hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hỗn biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó.

Tất cả các dấu hiệu được mô tả ở đây (bao gồm các yêu cầu bảo hộ kèm theo, hình vẽ và tóm tắt bất kỳ), và/hoặc tất cả các bước của phương pháp hoặc quy trình bất kỳ được bộc lộ, có thể được gộp với khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây theo cách kết hợp bất kỳ, ngoại trừ các cách kết hợp trong đó ít nhất một số trong số các dấu hiệu và/hoặc bước như vậy là loại trừ lẫn nhau.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Để hiểu rõ hơn về sáng chế và để thể hiện các phương án tương tự có thể được đưa vào thực hiện, giờ đây, việc tham chiếu sẽ được tiến hành, bằng cách ví dụ, đến các Hình vẽ kèm theo, trong đó: -

Fig. 1 thể hiện tần số alen của các dạng đa hình chủ yếu của STING của người có nguồn gốc từ cơ sở dữ liệu của Dự án 1000 bộ gen người;

Fig. 2 thể hiện các thử nghiệm thấm tách protein (Western blot) giữa các protein STING của người được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế hoặc mẫu đối chứng sử dụng chất dẫn (VC) và được ủ với các kháng thể đặc hiệu với STING đã phosphoryl hóa (pSTING), IRF3 đã phosphoryl hóa (pIRF3), ACTIN, STING tổng số (STING), và IRF3;

Fig. 3 thể hiện kết quả về nồng độ cytokin được đo bởi thử nghiệm ELISA của các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) của người được kích thích bởi các hợp chất theo sáng chế so với mẫu đối chứng không được kích thích (Unstm); và

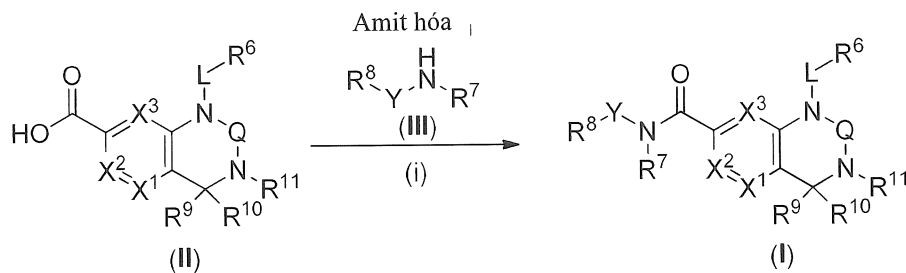
Fig. 4 thể hiện sự phát triển của khối u theo thời gian (tính theo ngày) ở những con chuột được tiêm trong khối u theo liều lượng bởi các hợp chất theo sáng chế hoặc VC.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các sơ đồ tổng quát

Sơ đồ tổng quát 1

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (II) và (III) bằng cách sử dụng phản ứng tạo thành liên kết amit, như được thể hiện dưới đây.

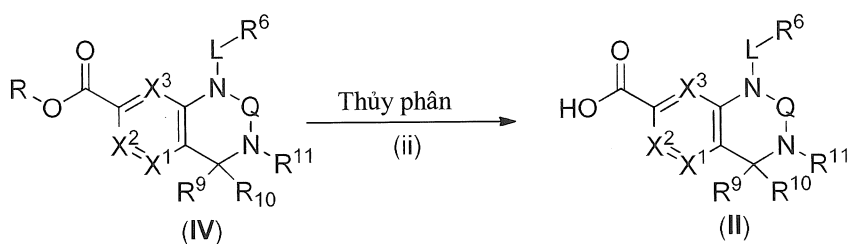


Quá trình hoạt hóa sử dụng các điều kiện tiêu chuẩn của axit carboxylic của hợp chất có công thức (II) sử dụng bazơ hữu cơ thích hợp và tác nhân tạo cặp thích hợp. Tác nhân tạo cặp được ưu tiên là EDCI cùng với HOBt, T₃P, HATU, HBTU hoặc BOP. Các bazơ hữu cơ được ưu tiên bao gồm DIPEA hoặc TEA trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như DCM, DMF, DMA hoặc MeCN. Có thể lắc hoặc khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng.

Các hợp chất có công thức (II) và (III) có sẵn ở dạng thương mại hoặc có thể được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể là, các phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức (II) được mô tả trong Các sơ đồ tổng quát 2 đến 4 (dưới đây).

Sơ đồ tổng quát 2

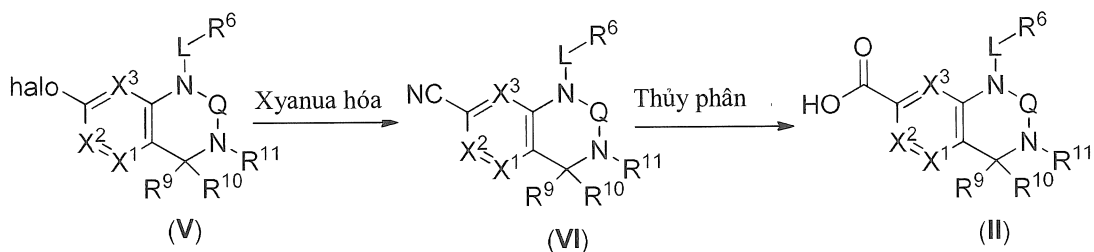
Các hợp chất có công thức (II) có thể được tổng hợp từ các este có công thức (IV), trong đó R là methyl, etyl, benzyl hoặc *tert*-butyl, bằng phản ứng thủy phân.



Hợp chất có công thức (IV) có thể được phản ứng với chất kiềm hoặc bazơ thích hợp để trải qua quá trình thủy phân và tạo ra hợp chất có công thức (II). Chất kiềm hoặc bazơ thích hợp có thể là LiOH, KOH, NaOH hoặc K₂CO₃, và phản ứng này có thể được thực hiện trong dung dịch chứa nước.

Sơ đồ tổng quát 3

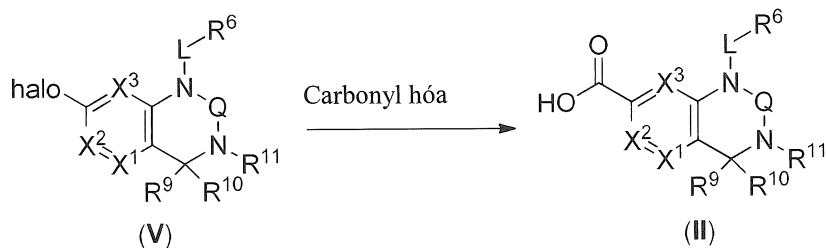
Theo cách khác, các hợp chất có công thức (II) có thể thu được từ halogenua có công thức (V) như được thể hiện trong sơ đồ tổng quát dưới đây.



Đầu tiên hợp chất có công thức (V) trải qua phản ứng xyanua hóa tạo ra hợp chất có công thức (VI). Phản ứng này có thể được thực hiện khi sử dụng CuCN hoặc ZnCN₂ trong dung môi phân cực ở nhiệt độ cao với chất xúc tác thích hợp. Dung môi phân cực này có thể là NMP, DMF, DMA hoặc MeCN và chất xúc tác có thể là tetrakis(triphenyl)phosphin paladi(0). Hợp chất có công thức (VI) sau đó có thể trải qua phản ứng thủy phân tạo ra hợp chất có công thức (II). Cụ thể là, hợp chất có công thức (II) có thể được thủy phân bằng cách sử dụng dung dịch chứa nước của chất kiềm, chẳng hạn như NaOH, LiOH và KOH, hoặc axit, chẳng hạn như HCl, ở nhiệt độ cao.

Sơ đồ tổng quát 4

Trong một quy trình thay thế khác, hợp chất có công thức (V) có thể trải qua phản ứng carbonyl hóa trực tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (II), như được thể hiện dưới đây.

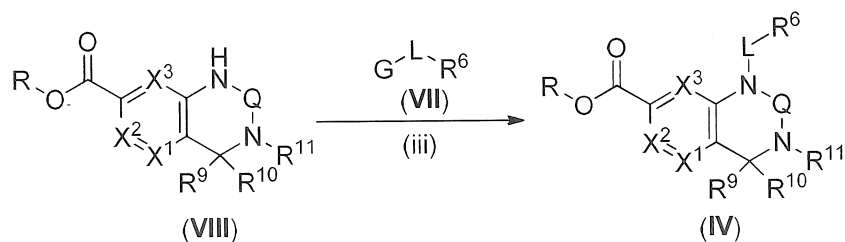


Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng khí CO khi có mặt chất xúc tác thích hợp trong dung môi phân cực thích hợp. Chất xúc tác này có thể là chất xúc tác Pd, Rh, Ir hoặc Fe, và dung môi này có thể là NMP, DMF, DMA hoặc MeCN đối với phản ứng được thực hiện khi có mặt chất ái nhân thích hợp chẳng hạn như nước hoặc rượu (để điều chế este tương ứng).

Sơ đồ tổng quát 5

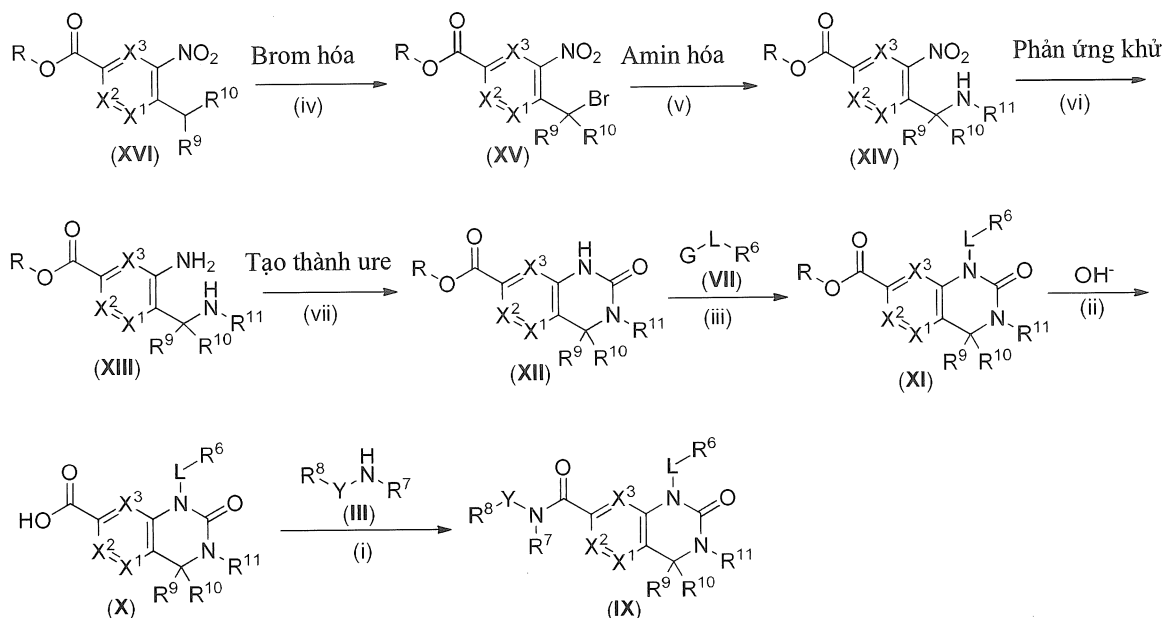
Các hợp chất có công thức (IV), (V) và (VI) có thể được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thông qua phản ứng alkyl hóa/axyl hóa/sulfonyl hóa với hợp chất có công thức (VII), trong đó G là nhóm rời chuyển chẳng hạn như

alkylaryl(het), alkyl, aryl(het), xycloalkyl, alkylxycloalkyl halogenua, triflat hoặc tosylat tùy ý được thế.



Sơ đồ tổng quát 6

Hợp chất có công thức (IX) có thể được điều chế theo quy trình bảy bước, như được thể hiện dưới đây, từ hợp chất có công thức (XVI), trong đó R là metyl, etyl, benzyl hoặc *tert*-butyl.



Đầu tiên, hợp chất có công thức (XVI) có thể được brom hóa, sử dụng Br₂ hoặc nguồn brom, chẳng hạn như NBS, tạo ra hợp chất có công thức (XV). Hợp chất này sau đó có thể được amin hóa, sử dụng NH₂R⁹, để tạo ra hợp chất có công thức (XIV). Nhóm nitro trên hợp chất có công thức (XV) sau đó có thể được khử bằng chất khử thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (XIII). Hợp chất có công thức (XIII) sau đó có thể được cho phản ứng với nguồn carbonyl thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (XII). Nguồn carbonyl có thể là 1,1-carbonyl-diimidazol, phosgen hoặc triphosgen.

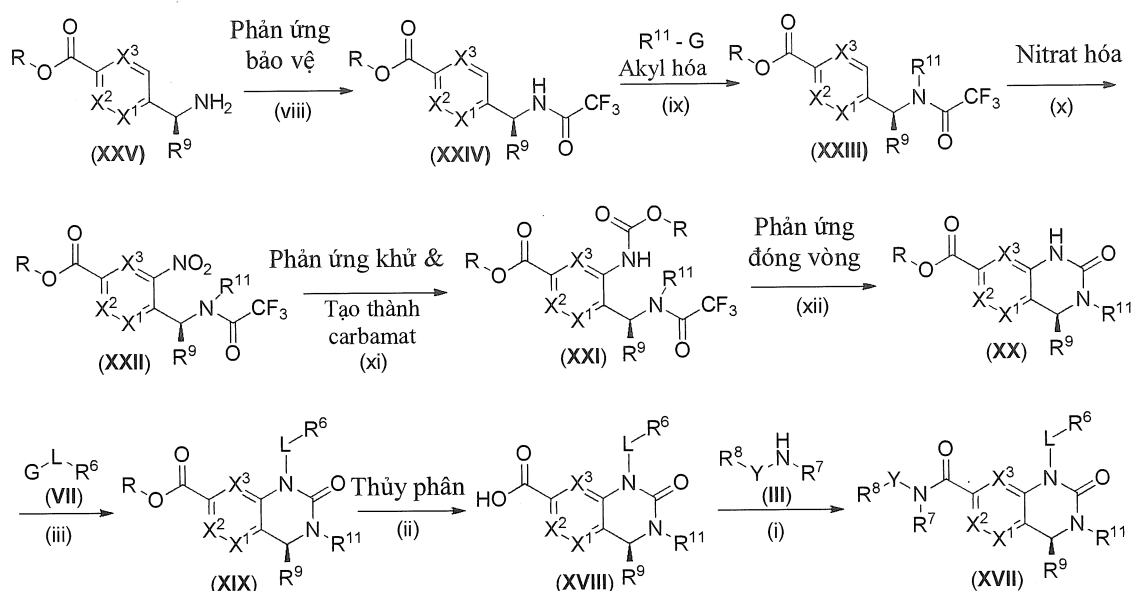
Hợp chất có công thức (XII) sau đó có thể trải qua phản ứng alkyl hóa/axyl hóa/ sulfonyl hóa, như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 5, tạo ra hợp chất có công thức (XI). Hợp chất

này có thể trải qua phản ứng thủy phân, như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 2, tạo ra hợp chất có công thức (X). Cuối cùng, hợp chất này có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (III), như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 1, tạo ra hợp chất có công thức (IX).

Cần phải hiểu rõ rằng hợp chất có công thức (IX) là hợp chất có công thức (I) trong đó Q là C=O.

Sơ đồ tổng quát 7

Hợp chất có công thức (XVII) có thể được điều chế theo quy trình tám bước, như được thể hiện dưới đây, từ hợp chất có công thức (XXV), trong đó R là metyl, etyl, benzyl hoặc *tert*-butyl.



Đầu tiên, hợp chất có công thức (XXV) có thể được bảo vệ bởi các nhóm axetyl hóa sử dụng các chất phản ứng chẳng hạn như TFAA, BOC-anhydrit và axetic anhydrit tạo ra hợp chất có công thức (XXIV). Hợp chất này có thể được alkyl hóa sử dụng alkyl halogenua thích hợp ($R^{11}-G$) khi có mặt bazơ thích hợp chẳng hạn như NaH, K_2CO_3 , $KHCO_3$, Cs_2CO_3 hoặc $tBuCOOK/Na$ tạo ra hợp chất có công thức (XXIII). Phản ứng nitrat hóa tiếp theo có thể được thực hiện trên các hợp chất có công thức (XXIII) với hỗn hợp nitrat hóa tạo ra hợp chất có công thức (XXII). Nhóm nitro trên các hợp chất có công thức (XXII) sau đó có thể bị khử bằng các phương pháp hydro hóa được xúc tác bởi Pd hoặc bằng cách sử dụng phương pháp natri dithionit và TBASH như được mô tả trong Quy trình tổng quát 11 thu được dẫn xuất amino tương ứng mà trong phản ứng tiếp với

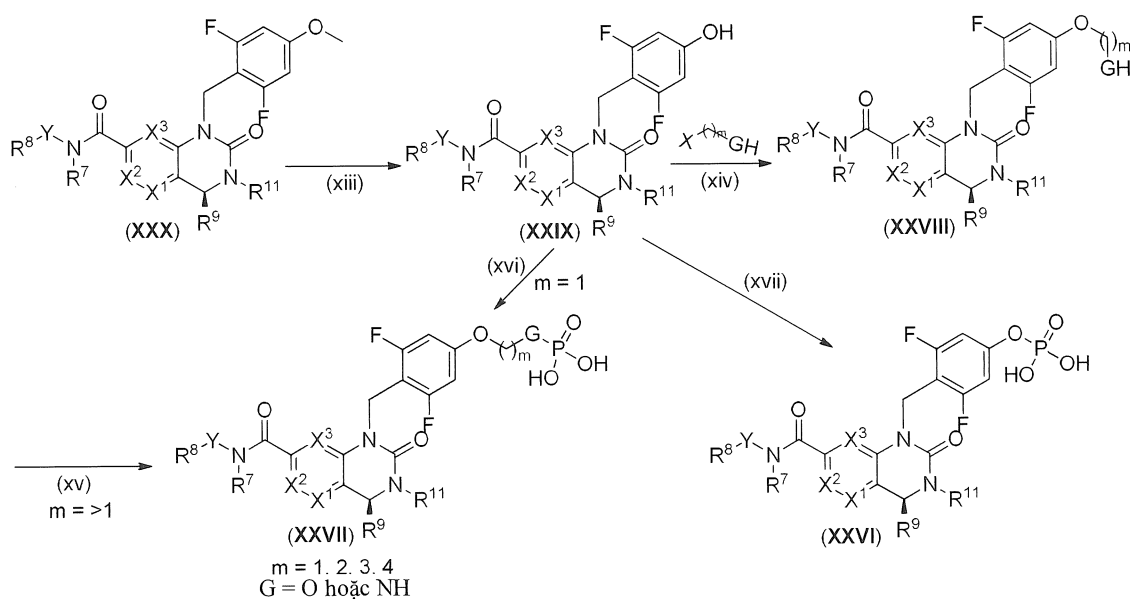
ethyl cloroformat khi có mặt bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp chẳng hạn như pyridin hoặc K_2CO_3 để tạo ra hợp chất có công thức (XXI). Hợp chất này có thể trải qua quá trình đóng vòng tạo ra hợp chất có công thức (XX) bằng cách sử dụng kết hợp bazơ và dung môi thích hợp chẳng hạn như K_2CO_3 và metanol.

Hợp chất có công thức (XX) sau đó có thể trải qua phản ứng alkyl hóa/axyl hóa/ sulfonyl hóa, như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 5, tạo ra hợp chất có công thức (XIX). Hợp chất này có thể trải qua phản ứng thủy phân, như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 2, tạo ra hợp chất có công thức (XVIII). Cuối cùng, hợp chất này sau đó có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (III), như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 1, tạo ra hợp chất có công thức (XVII).

Cần phải hiểu rõ rằng hợp chất có công thức (XVII) là hợp chất có công thức (I) trong đó Q là C=O.

Sơ đồ tổng quát 8

Hợp chất có công thức (XXX) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (XXIX) mà có thể được tạo dẫn xuất tiếp thành (XXVIII), (XXVII) và (XXVI) như được mô tả dưới đây.

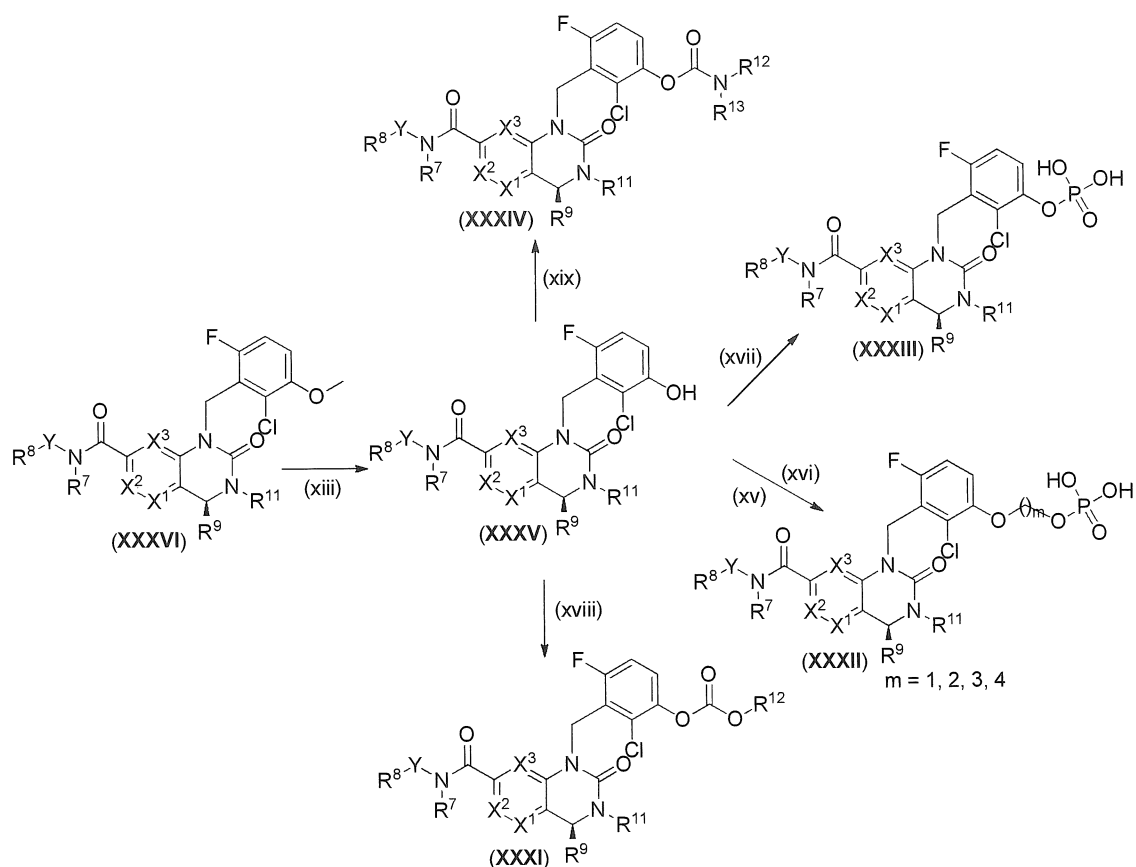


Đầu tiên, hợp chất có công thức (XXX) có thể trải qua phản ứng khử methyl với các chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như BBr_3 , BCl_3 , $AlCl_3$, hoặc HBr trong các dung môi thích hợp chẳng hạn như DCM, DCE, toluen hoặc nước để tạo ra các hợp chất phenolic tương

ứng có công thức (XXIX). Thứ hai, các hợp chất này sau đó có thể được sử dụng trong các điều kiện khác nhau để thu được các sản phẩm khác nhau. Rượu hoặc amin mạch kéo dài có thể được tạo thành từ phản ứng giữa hợp chất có công thức (XXIX) với rượu/amin được thế nhóm halo thích hợp hoặc este tạo ra hợp chất có công thức (XXVIII). Cuối cùng, các hợp chất có công thức (XXIX) còn có thể được biến đổi thành các tiền dược chất phosphat tương ứng của chúng chẳng hạn như hợp chất có công thức (XXVII) và (XXVI) sử dụng các chất phản ứng phosphoryl hóa thích hợp.

Sơ đồ tổng quát 9

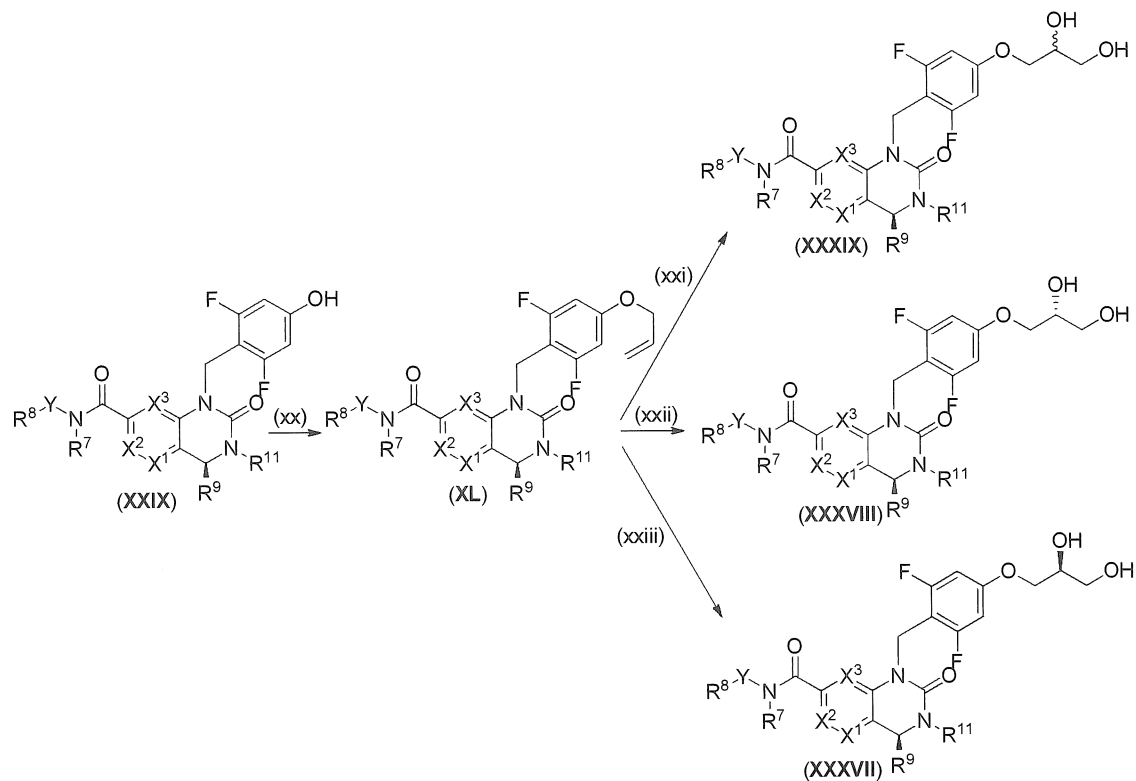
Hợp chất có công thức (XXXV) có thể được chuyển thành nhiều dạng tiền dược chất của các hợp chất gốc của chúng như được mô tả dưới đây.



Đầu tiên, hợp chất có công thức (XXXVI) có thể trải qua phản ứng khử methyl để tạo thành hợp chất có công thức (XXXV) như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 9. Hợp chất có công thức (XXXV) sau đó có thể được tạo dẫn xuất thành các tiền dược chất khác nhau ví dụ cacbonat (XXXI), carbamat (XXXIV) và các phosphat (XXXIII) và (XXXII) với các chất phản ứng phosphoryl hóa thích hợp như được mô tả trong các Quy trình tổng quát 15-19.

Sơ đồ tổng quát 10

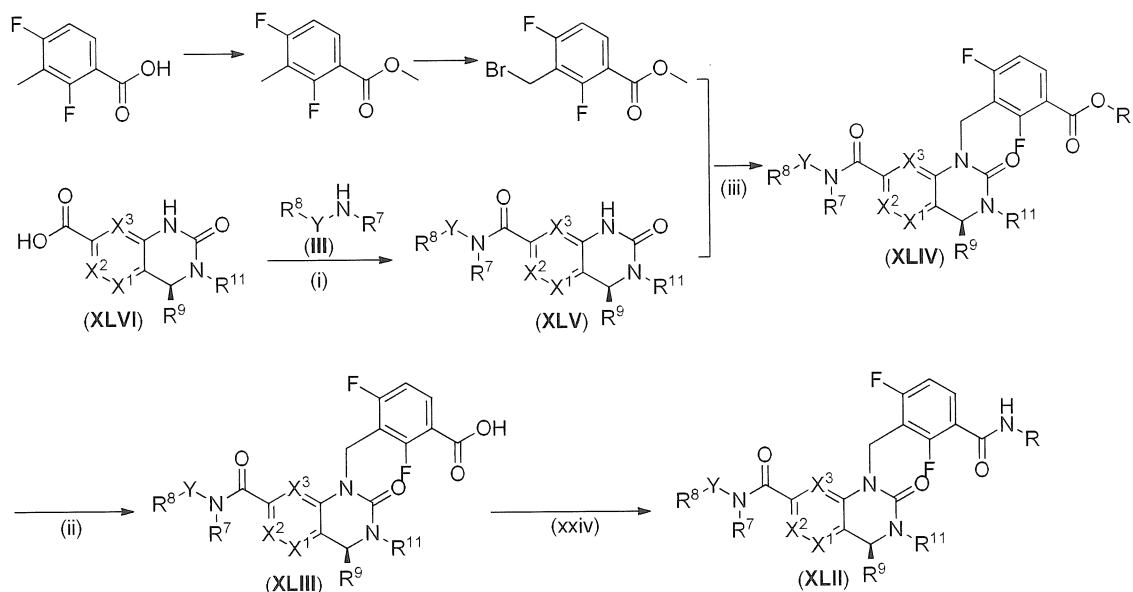
Hợp chất có công thức (XXIX) có thể được biến đổi tiếp thành các dẫn xuất dihydroxy của các hợp chất có công thức (XXXVII), (XXXVIII) và (XXXIX) như được mô tả dưới đây.



Đầu tiên, hợp chất có công thức (XXIX) có thể được biến đổi thành dẫn xuất allyl của công thức (XL) bằng cách xử lý với allyl bromua khi có mặt bazơ yếu chẳng hạn như NaH, K₂CO₃, NaHCO₃, tBuCOOK hoặc bazơ hữu cơ chẳng hạn như TEA hoặc DIPEA. Thứ hai, hợp chất này có thể trải qua phản ứng dihydroxyl hóa với osimi tetroxit hoặc KMnO₄ để tạo ra hợp chất có công thức (XXXIX) ở dạng hỗn hợp raxemic. Hợp chất có công thức (XL) có thể còn trải qua phản ứng dihydroxyl hóa bất đối với chất phụ trợ bất đối xứng AD-mix- α và AD-mix- β để tạo ra chất đồng phân đối ảnh *R* tương ứng (XXXVIII) và chất đồng phân đối ảnh *S* (XXXVII) tương ứng.

Sơ đồ tổng quát 11

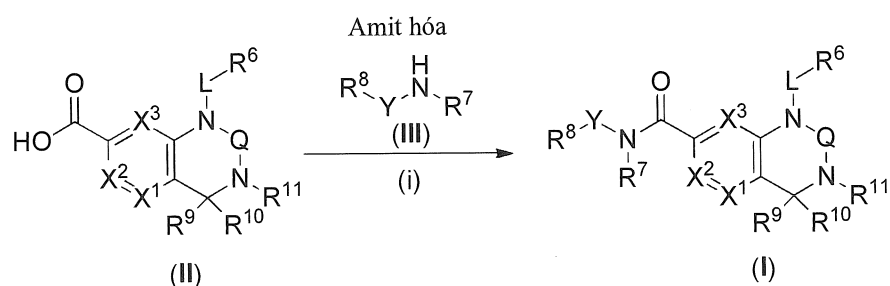
Hợp chất có công thức (XLII) có thể được điều chế theo quy trình sáu bước, như được thể hiện dưới đây, từ hợp chất có công thức (XLVI) và axit 2,4-difluo-3-metylbenzoic, trong đó R là H, metyl, etyl, etanol, benzyl hoặc *tert*-butyl.



Đầu tiên, axit 2,4-diflo-3-metylbenzoic có sẵn ở dạng thương mại được biến đổi thành methyl este tương ứng mà có thể được xử lý bằng NBS trong bước brom hóa dẫn đến sự tạo thành methyl 3-(brommetyl)-2,4-diflobenzoat. Thứ hai, hợp chất có công thức (XLVI) mà có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 7 có thể trải qua phản ứng amit hóa với amin thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (XLV). Hợp chất này sau đó có thể trải qua phản ứng alkyl hóa với methyl 3-(brommetyl)-2,4-diflobenzoat khi có mặt bazơ yếu như được mô tả trong Sơ đồ tổng quát 7 để tạo ra hợp chất có công thức (XLIV) mà khi thủy phân có xúc tác là bazơ có thể thu được hợp chất có công thức (XLIII). Cuối cùng, hợp chất có công thức (XLIII) có thể trải qua phản ứng tạo cặp amit với amin thích hợp khi có mặt tác nhân tạo cặp amit thích hợp (chẳng hạn như HATU, HBTU, CDI, HOBT, EDCI hoặc TPP) tạo ra các hợp chất có công thức (XLII).

Quy trình tổng hợp tổng quát

Quy trình tổng hợp tổng quát 1



Thêm amin (III) (1,2 đương lượng) và tác nhân tạo cặp, chẳng hạn như T₃P, HATU, EDCI, HOBT, BOP hoặc HBTU, (1,5 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa axit carboxylic (II) (1,28 mmol) trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như DCM, DMF, DMA hoặc MeCN, (10 mL), tiếp theo là bổ sung từng giọt bazơ hữu cơ, chẳng hạn như DIPEA hoặc TEA, (2,0 đương lượng) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3 giờ. Khi sắc ký UPLC hoặc TLC thể hiện kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với dung dịch NaHCO₃ tiếp theo là pha loãng HCl trong nước và cuối cùng là với nước muối, và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ khan. Làm bay hơi dung môi này trong áp suất giảm thu được vật liệu thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng các hỗn hợp gồm EtOAc trong các hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất có công thức (I) (hiệu suất 70-80%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Quy trình tương tự có thể được thực hiện tiếp để tổng hợp tất cả các amit có công thức (I).

Các phương pháp tinh chế và phân tích tổng quát

Tất cả các hợp chất cuối được tinh chế bằng tinh chế bằng hệ thống Combi-flash hoặc HPLC điều chế, và phân tích độ tinh khiết và nhận dạng sản phẩm bằng sắc ký UPLC hoặc LCMS theo một trong số các điều kiện dưới đây.

HPLC điều chế

HPLC điều chế được tiến hành trên thiết bị tinh chế tự động Waters sử dụng cột YMC Triart C18 (250 x 20 mm, 5 µm) hoặc cột Phenyl Hexyl (250 x 21,2 mm, 5 µm) hoạt động ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến 50 °C có vận tốc dòng bằng 16,0 – 50,0 mL/phút.

Pha động 1: A = Amoni Bicacbonat 20mM trong nước, B = Axetonitril; Profin gradien: Hợp phần ban đầu của pha động gồm A 80% và B 20%, sau đó thành A 60% và B 40% sau 3 phút, sau đó thành A 30% và B 70% sau 20 phút, sau đó thành A 5% và B 95% sau 21 phút, giữ ở hợp phần này trong 1 phút để rửa cột, sau đó trở lại hợp phần ban đầu trong 3 phút.

Pha động 2: A = Amoni Axetat 10mM trong nước, B = Axetonitril; Profin gradien: hợp phần ban đầu của pha động gồm A 90% và B 10%, sau đó thành A 70% và B 30% sau 2 phút, sau đó thành A 20% và B 80% sau 20 phút, sau đó thành A 5% và B 95% sau 21 phút, giữ ở hợp phần này trong 1 phút để rửa cột, sau đó trở lại hợp phần ban đầu trong 3 phút.

Phương pháp LCMS

Phương pháp 5 phút tổng quát: Cột Zorbax Extend C18 (50 x 4,6 mm, 5 μ m) hoạt động ở nhiệt độ môi trường và vận tốc dòng bằng 1,2 mL/phút. Pha động: A = Amoni Axetat 10 mM trong nước, B = Axetonitril; Profin gradien: từ A 90 % và B 10 % đến A 70 % và B 30 % trong 1,5 phút, và sau đó thành A 10 % và B 90 % trong 3,0 phút, giữ ở hợp phần này trong 1,0 phút, và cuối cùng trở lại hợp phần ban đầu trong 2,0 phút.

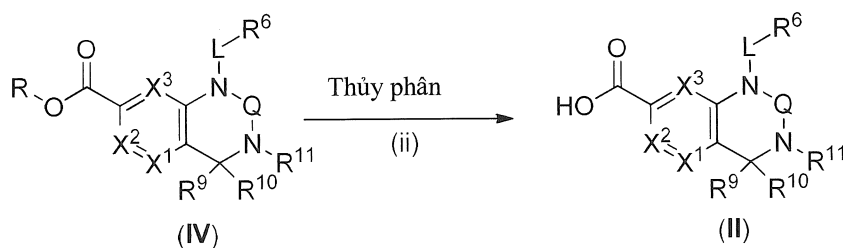
Phương pháp UPLC

UPLC được tiến hành trên thiết bị tinh chế tự động Waters sử dụng Cột Zorbax Extend C18 (50 x 4,6 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ môi trường và vận tốc dòng bằng 1,5mL/phút.

Pha động 1: A = Amoni Axetat 5 mM trong nước, B = Amoni Axetat 5 mM trong Axetonitril/nước có tỷ lệ 90:10; Profin gradien từ A 95% và B 5% đến A 65% và B 35% trong 2 phút, sau đó thành A 10% và B 90% trong 3,0 phút, giữ ở hợp phần này trong 4,0 phút và cuối cùng trở lại hợp phần ban đầu trong 5,0 phút.

Pha động 2: A = axit formic 0,05% trong nước, B = Axetonitril; Profin gradien từ A 98 % và B 2 % trong 1 phút, sau đó là A 90 % và B 10 % trong 1 phút, tiếp đó là A 2 % và B 98 % trong 2 phút và sau đó trở lại hợp phần ban đầu trong 3 phút.

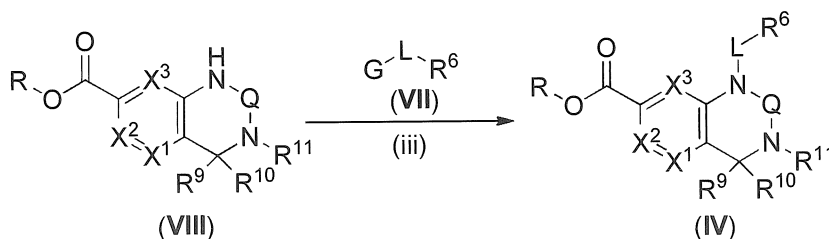
Quy trình tổng quát 2



Thêm LiOH, NaOH hoặc KOH (2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa este (IV) (1,49 mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH hoặc THF (10 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt

độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2-16 giờ. TLC chỉ ra tiêu thụ hoàn toàn este (IV), sau đó làm bay hơi dung môi này trong áp suất giảm và rửa phần cặn thu được bằng ete. Sau đó axit hóa phần cặn bằng HCl 1N đến độ pH 2-4, mà dẫn đến tạo thành kết tủa, lọc và rửa kết tủa này bằng nước và sau đó làm khô trong áp suất giảm ở 50-60°C thu được axit carboxylic mong muốn có công thức (II) (hiệu suất 70-85%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò.

Quy trình tổng quát 3



Phương án A

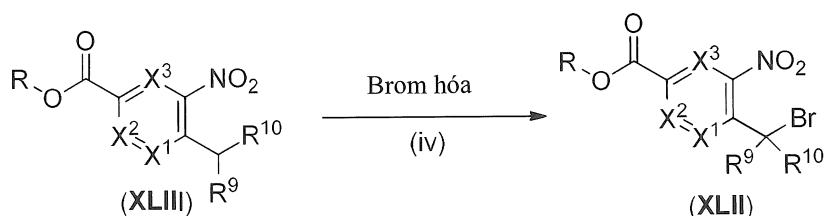
Thêm K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaOH hoặc NaH (2,0 đương lượng)-trong trường hợp khi NaOH được sử dụng, TBAB (0,1 đương lượng) cũng được thêm vào làm chất xúc tác chuyển pha - vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (VIII) (2,77 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF hoặc THF (4 mL/mmol) tiếp theo là bổ sung hợp chất có công thức (VII) (1,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5-1 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng sắc ký TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước, chiết bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 khan. Làm bay hơi các chất hữu cơ trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng các hỗn hợp gồm EtOAc trong các hexan làm dung môi rửa giải tạo ra các hợp chất có công thức (IV) (hiệu suất 80-90%) ở dạng dầu không màu.

Phương án B

Theo cách khác, thêm TEA hoặc DIPEA (2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (VIII) (2,77 mmol) trong DCM hoặc MeCN hoặc THF (4 mL/mmol) tiếp theo là bổ sung hợp chất có công thức (VII) (1,5 đương lượng) vào và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 đến 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước muối và

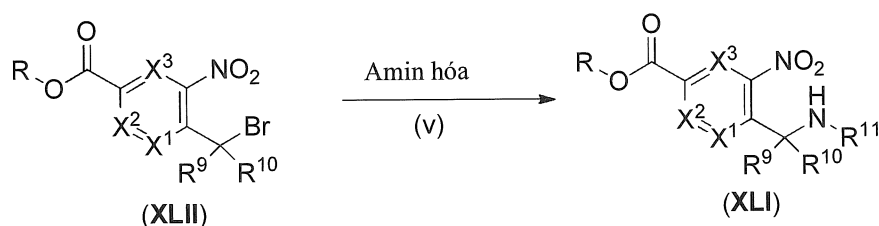
làm khô qua Na_2SO_4 khan. Làm bay hơi các lớp hữu cơ trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng các hỗn hợp gồm EtOAc trong các hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất có công thức (IV) (hiệu suất 80-90%) ở dạng dầu không màu.

Quy trình tổng quát 4

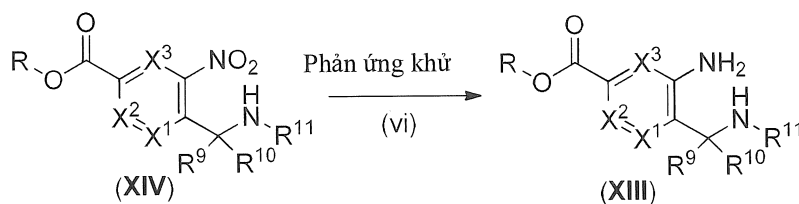


Thêm NBS (1,2 đương lượng) và AIBN hoặc benzoyl peroxit (0,1 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XLIII) (1,0 đương lượng) trong dung môi thích hợp chẳng hạn như cacbon tetracolorua hoặc triflometylbenzen (100 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70-100 °C trong 12-16 giờ. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước muối và sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan. Tinh chế sản phẩm thô thu được sau khi cô lớp hữu cơ trong áp suất giảm bằng sắc ký cột thu được hợp chất có công thức (XLII) ở hiệu suất 30-40%.

Quy trình tổng quát 5



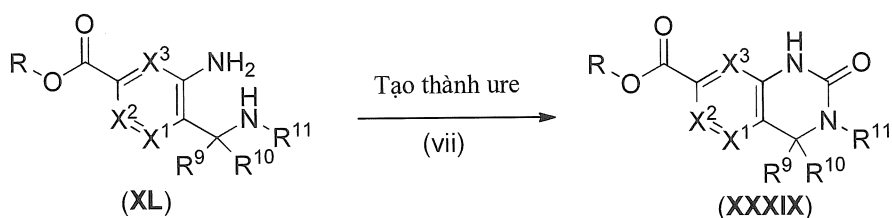
Thêm amin thích hợp, chẳng hạn như MeNH_2 , (25 mL, dung dịch 2M trong THF) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XLII) (9,124 mmol, 1,0 đương lượng) trong dung môi thích hợp chẳng hạn như THF ở nhiệt độ trong phòng trong 10-16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất có công thức (XLI) (hiệu suất 60-70%) ở dạng chất rắn dính màu đỏ.

Quy trình tổng quát 6Phương án A: (Phản ứng khử bằng Natri dithionat)

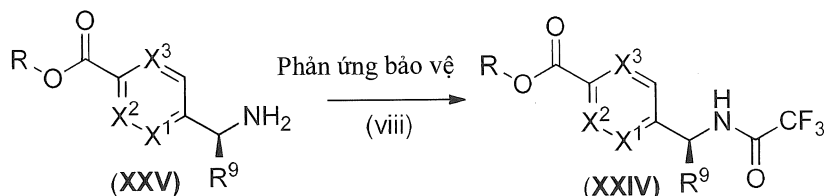
Thêm natri hydrosulphit (8,0 đương lượng), *tetra* butyl amoni hydrosulphat (0,5 đương lượng) và kali cacbonat (6,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XIV) (1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm MeCN:H₂O hoặc THF:H₂O (12 mL/mmol, 2:1) ở nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và hoặc LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm thu được chất lỏng giống dầu, hòa tan chất lỏng này trong HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước muối và làm khô qua Na₂SO₄ khan. Lọc các chất hữu cơ và làm bay hơi trong áp suất giảm tạo ra hợp chất có công thức (XIII) (hiệu suất 90-95%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Phương án B: (Phản ứng khử bằng Pd/C/H₂)

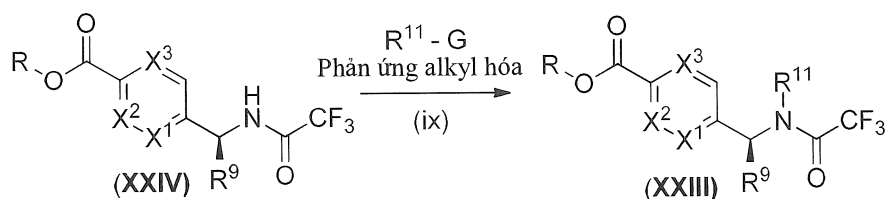
Thêm Pd 10%-C (50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) (77,8 mg/mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XIV) (12,85 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc, MeOH hoặc EtOH (9,4 mL/mmol, 120 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ trong phòng. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí H₂ sử dụng áp suất bình cầu và sau đó khuấy tiếp trong 3-5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và/hoặc LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng khối phản ứng với EtOAc, lọc cẩn thận qua đệm celite và rửa bằng EtOAc 4-5 lần đến khi sắc ký TLC chỉ ra nước cái không còn hợp chất này. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ thu được qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm tạo ra hợp chất có công thức (XIII) (hiệu suất 80-85%) ở dạng chất bán rắn màu vàng. Sản phẩm này đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng quát 7

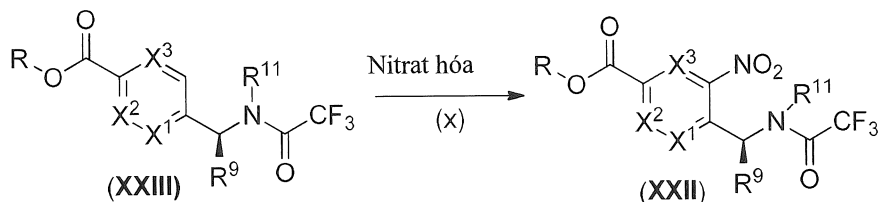
Thêm nguồn carbonyl thích hợp có các nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn như 1,1-carbonyl-diimidazol, phosgen hoặc triphosgen (1,1 đương lượng) tiếp theo là bazơ thích hợp, chẳng hạn như TEA hoặc DIPEA (3,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XL) (3,61 mmol, 1,0 đương lượng) trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như DCM hoặc THF (5 mL/mmol) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ trong 2-4 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm tạo ra phần cặn thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH 1% trong DCM thu được hợp chất có công thức (XXXIX) (hiệu suất 20-30%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Quy trình tổng quát 8

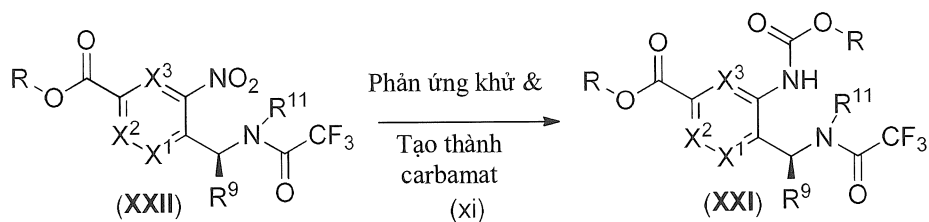
Thêm từng giọt TFAA (2,0 đương lượng) ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXV) (0,279 mol, 1,0 đương lượng) trong toluen (1,8 mL/mmol) trong 20-30 phút, và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 25-30 °C trong 1-5 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng UPLC-MS. Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá xay và chiết bằng EtOAc. Rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ khan. Làm bay hơi các chất hữu cơ đã lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất có công thức (XXIV) (hiệu suất 90-96%) ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm này đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng quát 9

Thêm từng giọt hỗn hợp gồm hợp chất có công thức (XXIV) (0,272 mol, 1,0 đương lượng) và alkyl hoặc aryl halogenua ($\text{R}^{11}\text{-G}$) (2,0 đương lượng) trong DMF (1,1 mL/mmol) sử dụng phễu nhỏ giọt trong 20-30 phút ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy chứa NaH (1,2 đương lượng, huyền phù 60% trong dầu) trong DMF (1,65 mL/mmol) và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 2 giờ ở 20-25 °C. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng UPLC-MS. Đổ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước đá và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng axit hydrocloric 1N, dung dịch NaHCO_3 bão hòa và sau đó là nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất có công thức (XXIII) (hiệu suất 90-96%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Sản phẩm này đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng quát 10

Thêm từng phần nhỏ hợp chất có công thức (XXIII) (0,262 mol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp nitrat hóa được điều chế sẵn của axit sulfuric đậm đặc (2,17 mL/mmol) và axit nitric bốc khói (0,73 mL/mmol) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp nằm trong khoảng 0-5 °C trong khoảng thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở 20-25 °C trong 1-2 giờ. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng UPLC-MS và sau khi tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu đổ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước đá và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa tiếp theo là dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất có công thức (XXII) (hiệu suất 92-98%) ở dạng dầu đặc màu nâu. Sản phẩm này đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng quát 11Phương án A:

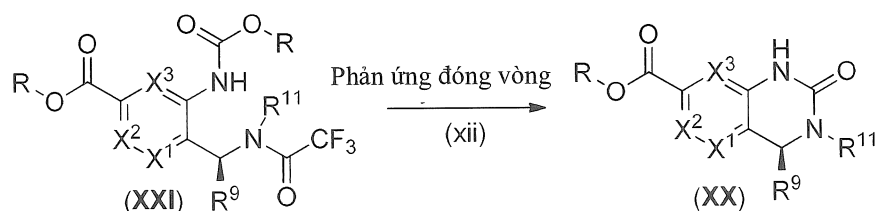
Thêm Pd 10%-C (0,167 g/mmol, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXII) (59,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3,34 mL/mmol, được loại khí bằng nitơ) trong môi trường khí trơ và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong áp suất bình cầu khí H₂ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và UPLC-MS mà được chỉ ra biến đổi hoàn toàn nhóm nitro thành nhóm amino tương ứng của nó. Sau đó loại bỏ bình cầu khí H₂ và thêm K₂CO₃ rắn (1,66 đương lượng) vào bình phản ứng tiếp theo là bổ sung từng giọt ethyl cloroformat (1,34 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được qua đêm. UPLC-MS chỉ ra phản ứng kết thúc; sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm celite và rửa đệm này bằng DCM. Làm bay hơi dịch lọc trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm này trong EtOAc, rửa bằng nước tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô ở dạng dầu đặc mà được tinh chế bằng cách nghiền với n-hexan và làm khô thu được hợp chất có công thức (XXI) (hiệu suất 80-85%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Phương án B:

Thêm dung dịch của K₂CO₃ (6,0 đương lượng) trong nước (3 mL/mmol) ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXII) (251,47 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (6,68 mL/mmol) tiếp theo là bổ sung từng phần nhỏ natri dithionit (8,0 đương lượng), TBASH (0,5 đương lượng) và nước (0,4 mL/mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng (20-25 °C) trong 2-3 giờ nữa. Kiểm soát phản ứng bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành; để yên hỗn hợp phản ứng này để phân tách các lớp hữu cơ và nước. Sau đó chiết lớp nước chiết bằng THF. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua Na₂SO₄ khan và sau đó thêm pyridin (0,8 mL/mmol) vào. Sau đó làm bay hơi hỗn hợp hữu cơ ở ~40 °C trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được hòa tan trong DCM (6,7 mL/mmol) và thêm một phần pyridin khác (0,8 mL/mmol) tiếp theo

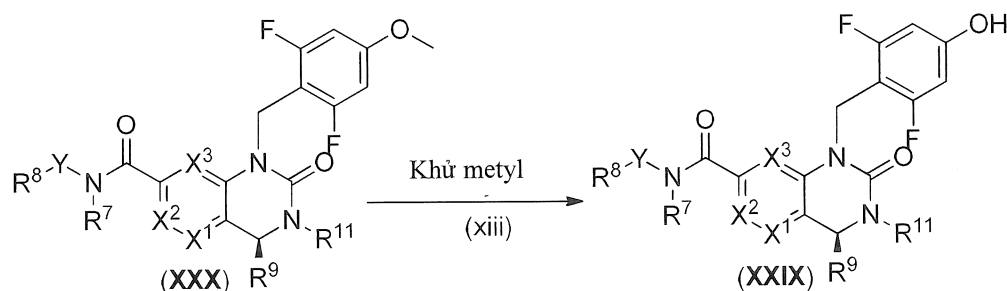
là bổ sung từng giọt etyl cloroformat (5,0 đương lượng) ở 10-15 °C vào. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3 giờ. UPLC-MS chỉ ra phản ứng kết thúc. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và để yên hỗn hợp này để phân tách các lớp. Rửa lớp nước bằng DCM và rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng HCl 0,5N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và cuối cùng là bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô ở dạng dầu đặc màu vàng nhạt. Tinh chế dầu này bằng cách nghiền với hexan tạo ra hợp chất có công thức (XXI) (hiệu suất 90-94%) ở dạng chất rắn dính màu vàng nhạt.

Quy trình tổng quát 12



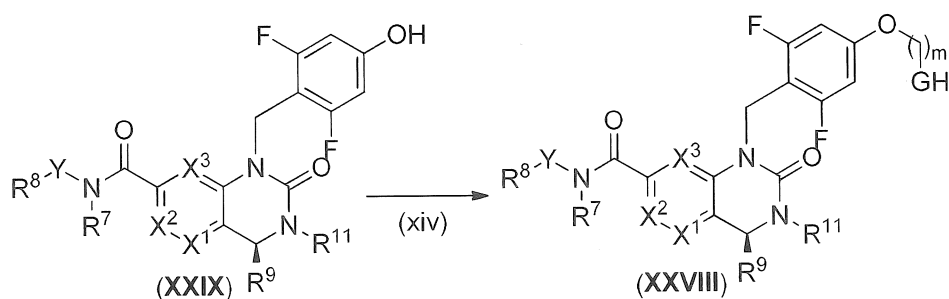
Thêm K₂CO₃ (2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXI) (146,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol (3,8 mL/mmol) ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được đến 60-65 °C trong 2-3 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành, làm nguội khối phản ứng đến 5-10°C và trung hòa bằng HCl 2N thu được độ pH ~3-4. Làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm ở 40-45 °C thu được sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô này trong EtOAc, rửa lần lượt bằng dung dịch nước muối bão hòa, HCl 2N, dung dịch NaHCO₃ và cuối cùng rửa lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất thô ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. Tinh chế chất rắn này bằng cách nghiền với hexan thu được hợp chất có công thức (XX) (hiệu suất 80-85%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ đến màu vàng nhạt.

Quy trình tổng quát 13



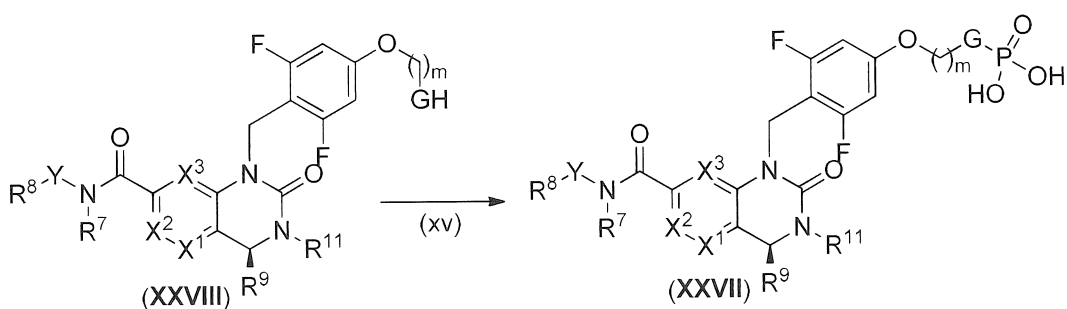
Thêm BBr_3 (5 mL/mmol, dung dịch 1,0M trong DCM) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXX) (0,96 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (26 mL/mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1-2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bởi UPLC-MS và sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng DCM và nước. Phân tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 tiếp theo là nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash tạo ra hợp chất có công thức (XXIX) (hiệu suất 80-85%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng quát 14



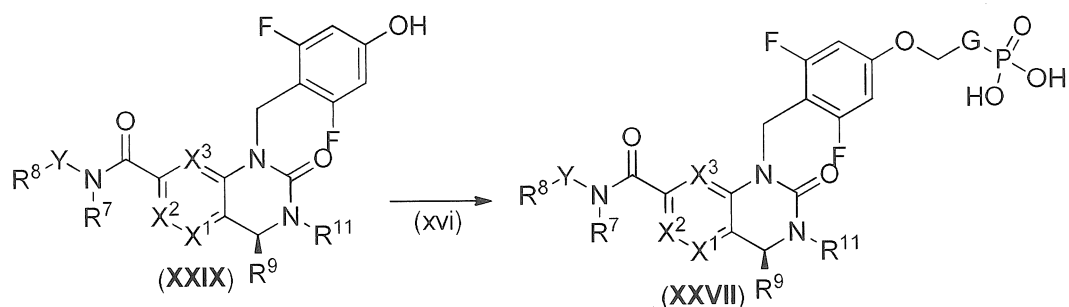
Thêm K_2CO_3 (3,0 đương lượng) tiếp theo là bổ sung alkyl halogenua được thế $[\text{X}-(\text{CH}_2)_m\text{-GH}]$; trong đó X là halogen, G là O, NH, COO và GH là COOR) (2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXIX) (0,099 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (20 mL/mmol) và gia nhiệt toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở 60 °C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng hỗn hợp gồm EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất có công thức (XXVIII) (hiệu suất 30-35%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng quát 15



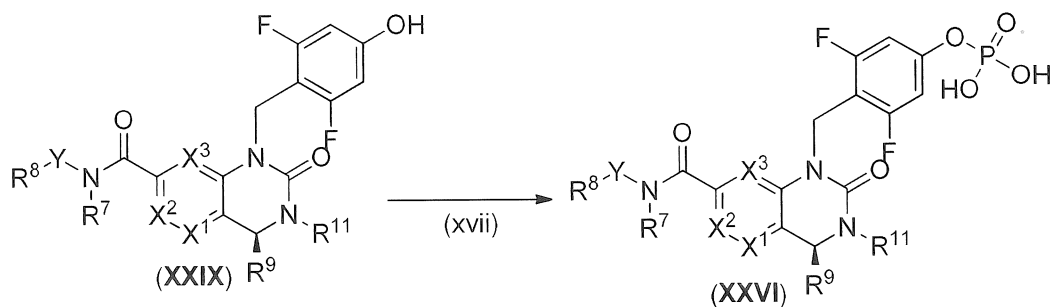
Hòa tan hợp chất có công thức (XXVIII) (trong đó $m > 1$) (0,56 mmol, 1,0 đương lượng) trong POCl_3 nguyên chất (9,0 đương lượng) ở 0-5 °C và làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi biến đổi hoàn toàn vật liệu ban đầu, hòa tan hỗn hợp phản ứng trong MeCN (2,5 mL/mmol) và thêm từng giọt hỗn hợp gồm bạc nitrat (0,35 đương lượng) trong nước (5 mL/mmol) vào ở 0-5 °C. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được trong 1-2 giờ ở cùng nhiệt độ và sau đó giữ trong máy làm lạnh trong 18-20 giờ thu được chất rắn, lọc chất rắn này và làm bay hơi dịch lọc trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất có công thức (XXVII) (hiệu suất 40-45%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Quy trình tổng quát 16



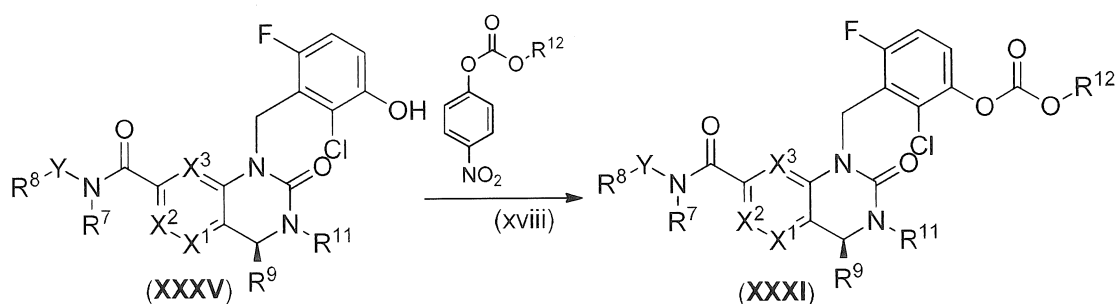
Thêm K_2CO_3 (1,5 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXIX) (0,30 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF khan (6 mL/mmol) và sau 15 phút thêm dibenzyl (clometyl) phosphat (1,1 đương lượng) vào trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55-60 °C trong 2-3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa bằng nước tiếp theo là dung dịch nước muối. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và làm bay hơi đến khô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được chất trung gian được bảo vệ nhóm benzyl, hòa tan chất trung gian này trong THF (6 mL/mmol) và thêm Pd 10%-C (0,009 g/mmol, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15-30 phút trong áp suất bình cầu khí H_2 và sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và đi qua đệm celite ngấn. Làm bay hơi dịch lọc đến khô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất có công thức (XXVII) (hiệu suất 50-60%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng quát 17



Thêm tetrazol (1,0 đương lượng) tiếp theo là dibenzyl-diisopropylphosphoramidit (1,4 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXIX) (0,30 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril khan (15 mL/mmol) trong môi trường khí trơ và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành; làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô trong DCM (20 mL/mmol) và thêm m-CPBA (1,5 đương lượng) ở 0-5 °C vào trong môi trường khí trơ. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5 °C trong 1-2 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành; pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất được oxy hóa (hiệu suất 90-95%) ở dạng thô. Thực hiện khử bảo vệ các nhóm benzyl bằng phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 16 thu được sản phẩm cuối có công thức (XXVI).

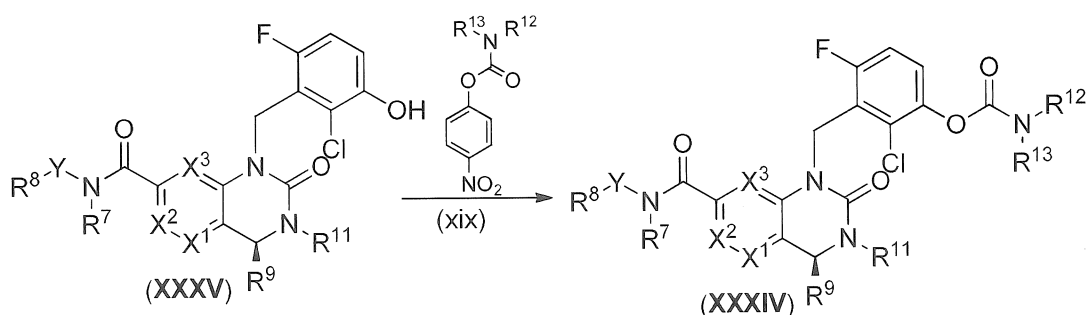
Quy trình tổng quát 18



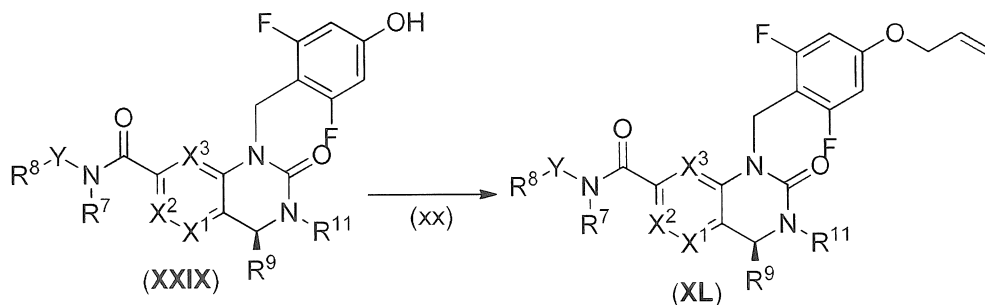
Thêm NaH (0,03 g/mmol, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXXV) (0,096 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (20 mL/mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15-20 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hòa tan 4-nitrophenyl-cacbonat được thế R¹²O được tổng hợp riêng (ví dụ như được mô tả trong *US 1996/5585397*) (3,0 đương lượng) trong DMF (20

mL/mmol) và thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột hoặc HPLC điều chế thu được hợp chất có công thức (XXXI) (hiệu suất 20-30%) ở dạng chất rắn màu trắng.

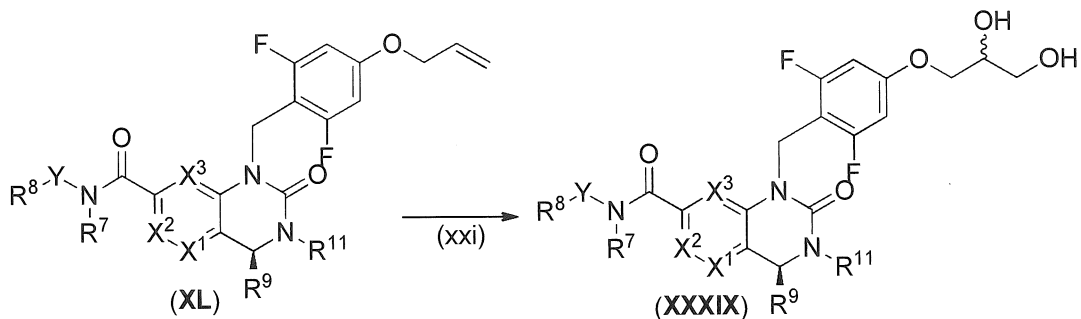
Quy trình tổng quát 19



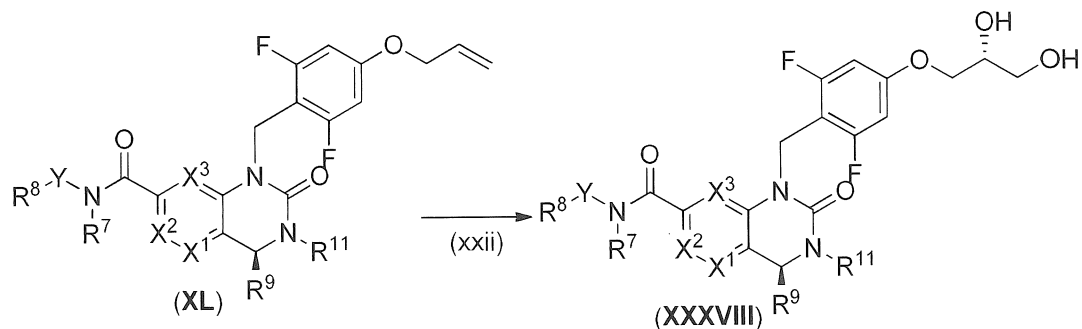
Thêm NaH (0,125 g/mmol, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXXV) (0,08 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (25 mL/mmol) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, thêm 4-nitrophenyl carbamat được thế R¹²R¹³N được tổng hợp riêng (ví dụ như được mô tả trong *Syn. Comm.*, **2007**, 37, 1927) (1,2 đương lượng) trong DMF (10 mL/mmol) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt toàn bộ hỗn hợp này ở 75-80 °C trong 2-3 ngày. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau 2-3 ngày pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng NaHCO₃ và dung dịch nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất có công thức (XXXIV) (hiệu suất 20-30%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng quát 20

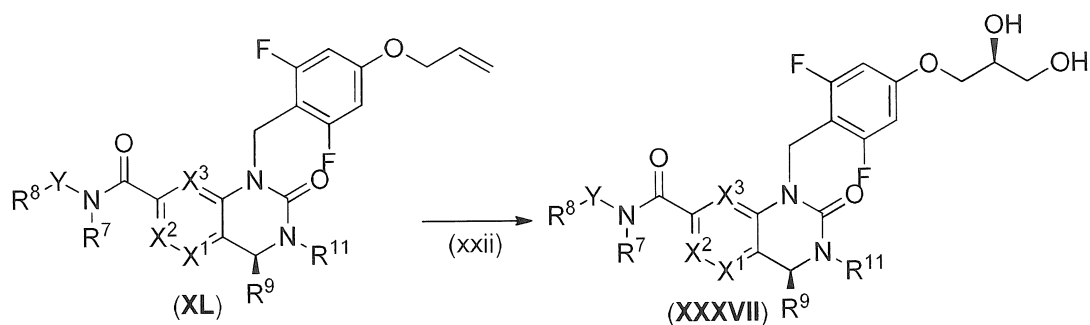
Thêm K_2CO_3 (2,5 đương lượng) và sau đó là allyl bromua (1,2 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XXIX) (0,30 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15 mL/mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy tiếp toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1-2 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành; pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất có công thức (XL) (hiệu suất 80-90%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng quát 21

Thêm osimi tetroxit (1,0 đương lượng), NMO (1,2 đương lượng) và nước (0,1 mL/mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XL) (0,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong axeton (9 mL/mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20-30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng sắc ký TLC); đổ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch Na_2SO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột hoặc HPLC điều chế thu được hợp chất có công thức (XXXIX) (hiệu suất 30-35%) ở dạng chất rắn màu trắng.

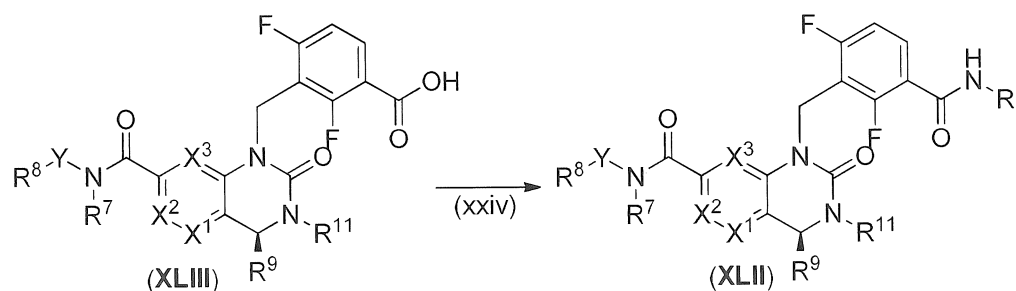
Quy trình tổng quát 22

Thêm AD-mix- α (1,8 g/mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XL) (0,14 mmol, 1,0 đương lượng) trong *tert*-butanol (7 mL/mmol) và nước (7 mL/mmol) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5 °C qua đêm. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành; pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột hoặc HPLC điều chế thu được hợp chất có công thức (XXXVIII) (hiệu suất 44-50%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng quát 23

Thêm AD-mix- β (1,8 g/mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (0,14 mmol, 1,0 đương lượng) trong *tert*-butanol (7 mL/mmol) và nước (7 mL/mmol) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5 °C qua đêm. Tiến hành phản ứng như đối với Quy trình tổng quát 22 và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột hoặc HPLC điều chế thu được hợp chất có công thức (XXXVII) (hiệu suất 40-50%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng quát 24



Thêm HATU (1,2 đương lượng) tiếp theo là TEA (2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (XLIII) (0,26 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (20 mL/mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó thêm alkyl/aryl amin tùy ý được thế (R-NH₂) (10,0 đương lượng) vào. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các phần phân ước khác của HATU, TEA và amin này có thể cần thiết để tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất có công thức (XLII) (hiệu suất 20-30%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

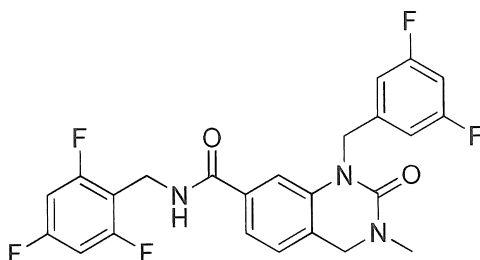
Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) trong tất cả các trường hợp phù hợp với các cấu trúc được đề xuất. Các dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được tính theo phần triệu tần số cao hơn tần số của tín hiệu tham chiếu từ tetrametylsilan (đối với ¹H-NMR) và tần số thấp hơn tần số của tín hiệu tham chiếu từ triclo-flo-metan (đối với ¹⁹F NMR) sử dụng các từ viết tắt thông thường để chỉ định các pic chính: ví dụ s, vạch đơn; d, vạch đôi; t, vạch ba; q, vạch bốn; m, vạch bội; br, vạch rộng. Các từ viết tắt sau đây được sử dụng cho các dung môi thông thường: CDCl₃, deuteroclorofom; d₆-DMSO, deuterodimetylsulphoxit; và CD₃OD, deuterometanol.

Phổ khối, MS (m/z), được ghi bằng cách sử dụng kỹ thuật ion hóa phun điện tử (ESI). Khi thích hợp và trừ khi được quy định khác dữ liệu m/z được đề cập là cho các chất đồng vị ¹⁹F, ³⁵Cl, ⁷⁹Br và ¹²⁷I.

Tất cả các chất hóa học, các chất phản ứng và các dung môi được mua từ các nguồn thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Tất cả các phản ứng được thực hiện trong môi trường nitơ trừ khi được lưu ý khác.

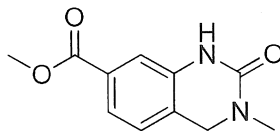
Sắc ký cột nhanh được thực hiện bằng cách sử dụng các hộp cartridge silica gel được nhồi sẵn trên nền Combi-Flash. Phương pháp tinh chế HPLC điều chế được thực hiện theo Các phương pháp tinh chế và phân tích tổng quát được mô tả trên đây. Sắc ký lớp mỏng (TLC) được tiến hành trên các đĩa Merck silica gel 60 (5729). Tất cả các hợp chất cuối tinh khiết >95% như được đánh giá bằng các phương pháp phân tích LCMS hoặc UPLC được mô tả trong Các phương pháp tinh chế và phân tích tổng quát trên đây trừ khi được quy định khác.

Ví dụ 1: 1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

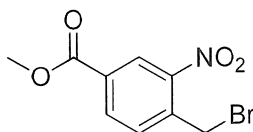


Ví dụ 1 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong các Quy trình tổng quát 1-3, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 1: Metyl-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat



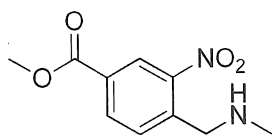
Bước 1: Metyl-4-(brommetyl)-3-nitrobenzoat



Thêm NBS (5,477 g, 30,77 mmol) và benzoyl peroxit (0,746 g, 3,08 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-4-metyl-3-nitrobenzoat (4,0 g, 20,51 mmol) trong triflo toluen (85 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được ở 100 °C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch

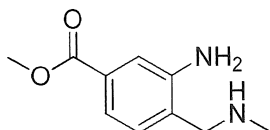
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa (100 mL) và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua natri sulphat và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc 2% trong các hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g, hiệu suất 44%) ở dạng chất rắn dính màu nâu. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 3,97 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 7,66 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 6,64$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).

Bước 2: Metyl-4-((metylamino)metyl)-3-nitrobenzoat

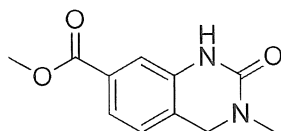


Thêm MeNH_2 (25 mL, dung dịch 1M trong THF) vào metyl-4-(brommetyl)-3-nitrobenzoat (Bước 1) (2,5 g, 9,12 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (80 mL) và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g, hiệu suất 68%) ở dạng chất rắn dính màu đỏ. LCMS m/z : 225 $[\text{M}+\text{H}]$.

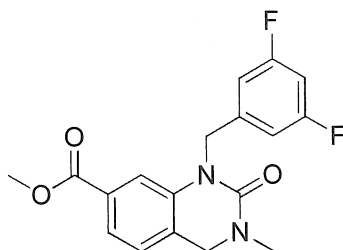
Bước 3: Metyl-3-amino-4-((metylamino)metyl)benzoat



Thêm Pd 10%/C (0,5 g, 10% trọng lượng/trọng lượng trên cacbon) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-4-((metylamino)metyl)-3-nitrobenzoat (Bước 2) (1,4 g, 6,25 mmol) trong EtOAc (25 mL) trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong áp suất bình cầu khí H_2 . Kiểm soát phản ứng bằng sắc ký TLC và sau khi hoàn thành; lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm celite và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g, hiệu suất 99%) ở dạng gồm màu nâu nhạt. LCMS m/z : 195 $[\text{M}+\text{H}]$.

Bước 4: Metyl-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat

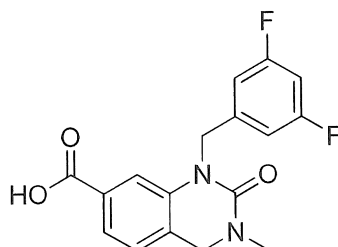
Thêm triphosgen (1,07 g, 3,61 mmol) tiếp theo là TEA (1,26 mL, 9,02 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl-3-amino-4-((methylamino)metyl)benzoat (Bước 3) (0,7 g, 3,61 mmol) trong DCM (15 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng sắc ký TLC/LCMS), dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa (30 mL) và chiết bằng DCM. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng MeOH 1% trong DCM làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,19 g, hiệu suất 24%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 221 [M+H].

Quy trình điều chế 2: Metyl 1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat

Thêm NaH (0,038 g, 0,95 mmol, huyền phù 60% trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 1) (0,19 g, 0,86 mmol) trong DMF (5 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 15 phút sau đó, thêm 3,5-diflobenzylbromua (0,134 mL, 1,04 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash rửa giải bằng EtOAc 28% trong hexan làm dung môi rửa giải tạo ra

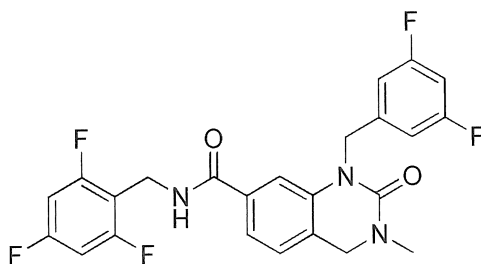
hợp chất nêu ở đề mục (0,13 g, hiệu suất 43,5%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 347 [M+H].

Quy trình điều chế 3: axit 1-(3,5-Diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic



Thêm LiOH.H₂O (0,0174 g, 0,41 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 1-(3,5-diflo-benzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 2) (0,13 g, 0,38 mmol) trong THF-H₂O (1:1, 2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS); pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (20 mL) và rửa bằng EtOAc. Axit hóa lớp nước bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1 g, hiệu suất 80,1%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 333 [M+H].

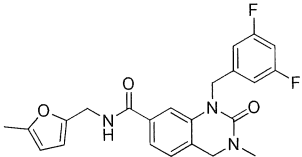
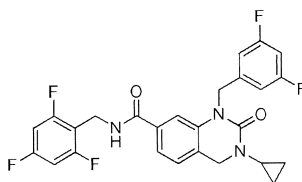
Quy trình điều chế 4: 1-(3,5-Diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 1)

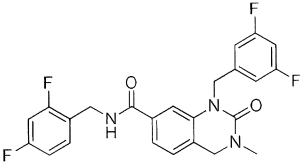
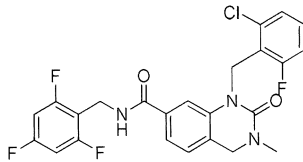
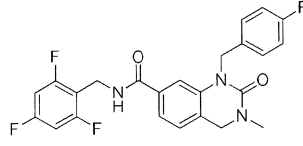


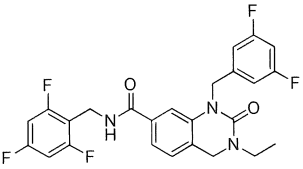
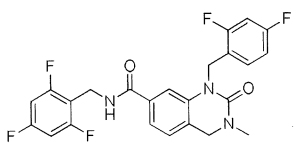
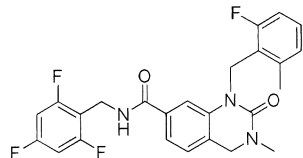
Thêm TEA (0,034 mL, 0,24 mmol) và HATU (0,0687 g, 0,18 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa axit 1-(3,5-diflo-benzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 3) (0,04 g, 0,12 mmol) trong DCM (3 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 15 phút. Sau đó thêm 2,4,6-triflo benzyl amin (0,016 mL, 0,13 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và hoặc LCMS và sau khi hoàn

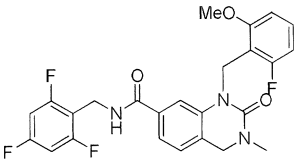
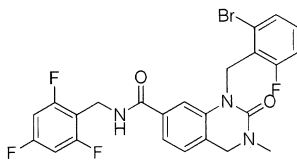
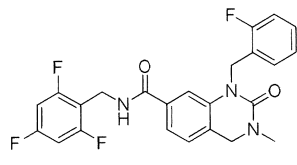
thành phản ứng; pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước, HCl 1N, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được vật liệu thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng EtOAc 70%-hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 1) (0,0178 g, hiệu suất 31,1% và độ tinh khiết 96,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 476,3 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 2,95 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,93 (d, *J* = 6,64 Hz, 2H), 7,11-7,16 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,08 Hz, 1H), 8,81 (bs, 1H).

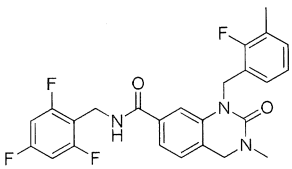
Các ví dụ 2-13 được thực hiện theo cách tương tự với Ví dụ 1 bắt đầu từ quinazolin thích hợp và sử dụng các benzyl halogenua và amin thích hợp như được mô tả cho Các Quy trình tổng quát 1-3.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
2		1-(3,5-diflobenzyl)-3-methyl-N-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,20 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,34 (d, <i>J</i> = 4,96 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,88 Hz, 2H), 7,09 (t, <i>J</i> = 8,96 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,32 Hz, 1H), 8,84 (bs, 1H).	426,1
3		3-cyclopropyl-1-(3,5-diflobenzyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 0,60 (bs, 2H), 0,75 (bs, 2H), 2,66 (bs, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,11 (bs, 2H), 6,92 (bs, 2H), 7,11-7,13 (m, 4H),	502,3

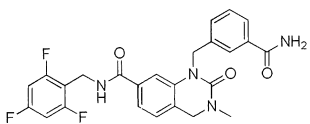
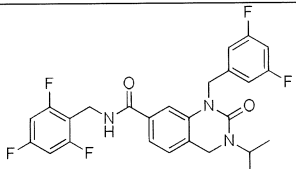
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		n-7-carboxamit	7,27 (d, $J = 6,48$ Hz, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 8,79 (bs, 1H).	
4		N-(2,4-diflobenzyl)-1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,96 (s, 3H), 4,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,94-6,96 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 3,88$ Hz, 1H), 8,94 (t, $J = 5,64$ Hz, 1H).	458,0
5		1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,91 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 4,88$ Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,09-7,21 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 8,75 (t, $J = 4,88$ Hz, 1H).	492,3
6		1-(4-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,95 (s, 3H), 4,38 (d $J = 3,96$ Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,07 (bs, 2H), 7,10-7,21 (m, 6H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H).	458,2

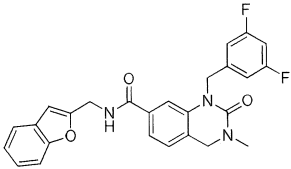
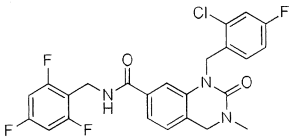
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
7		1-(3,5-diflobenzyl)-3-ethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,14 (t, <i>J</i> = 6,64 Hz, 3H), 3,43 (d, <i>J</i> = 6,68 Hz, 2H), 4,39 (d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 5,68 Hz, 2H), 7,11-7,15 (m, 4H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,56 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H).	490,2
8		1-(2,4-diflobenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,94 (s, 3H), 4,38 (d, <i>J</i> = 4,88 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,94-7,07 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 8,82 (t, <i>J</i> = 4,94 Hz, 1H).	476,2
9		1-(2-fluoro-6-methylbenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,31 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 4,76 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,88-6,97 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).	472,0

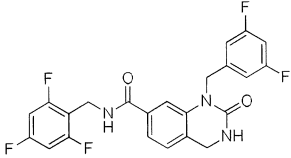
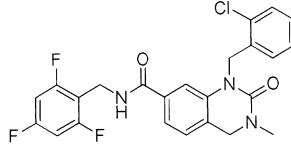
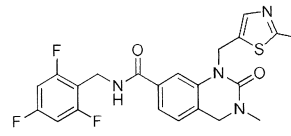
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
10		1-(2-fluoro-6-methoxybenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,65 (t, <i>J</i> = 9,38 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 4H), 7,33 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).	488,0
11		1-(2-bromo-6-fluorobenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,91 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 4,88 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,13-7,24 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 8,75 (t, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H).	536,44
12		1-(2-fluorobenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,94 (s, 3H), 4,37 (d, <i>J</i> = 4,12 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,00 (t, <i>J</i> = 4,64 Hz, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 6,04 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,81 (bs, 1H).	458,31

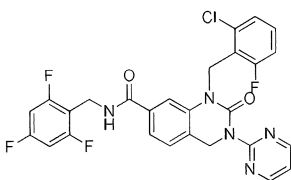
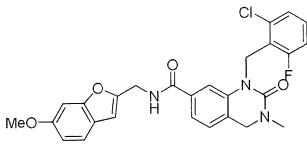
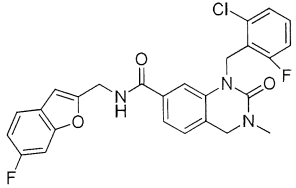
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
13		1-(2-fluoro-3-methylbenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,25 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,37 (d, <i>J</i> = 3,72 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,77 (bs, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 7,56 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 4H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 8,82 (bs, 1H).	472,43

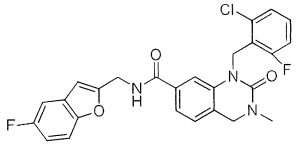
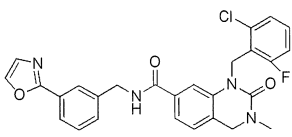
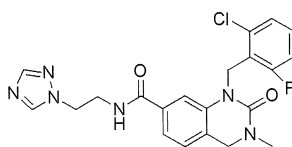
Các ví dụ 14-72 được thực hiện theo cách tương tự với Ví dụ 1 bắt đầu từ quinazolin thích hợp và sử dụng các benzyl halogenua và amin thích hợp như được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3.

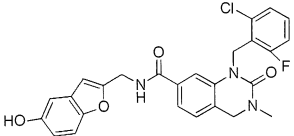
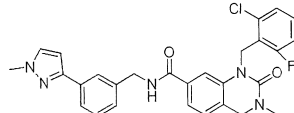
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
14		1-(3-carbamoylbenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,96 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,12-7,14 (m, 3H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,64 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,79 (bs, 1H).	483,4
15		1-(3,5-diflobenzyl)-3-isopropyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, <i>J</i> = 6,76 Hz, 6H), 4,39 (d, <i>J</i> = 5,08	504,2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	Hz, 4H), 4,54-4,57 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 6,68$ Hz, 2H), 7,07-7,16 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,84$ Hz, 1H), 8,79 (bs, 1H).	
16		N-(benzofuran-2-ylmethyl)-1-(3,5-diflobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,96 (s, 3H), 4,54-4,58 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H), 7,10 (t, 9,12 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,49-7,56 (m, 3H), 9,05 (bs, 1H).	459,9
17		1-(2-clo-4-flobenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,94 (s, 3H), 4,37 (d, $J = 5,04$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J_1 = 2,60$ Hz, $J_2 = 8,60$ Hz, 1H), 8,83 (t, $J = 4,88$ Hz, 1H).	491,9

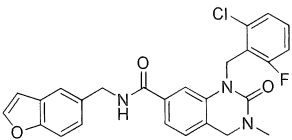
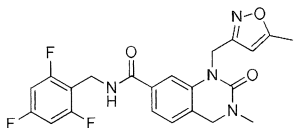
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
18		1-((3,5-diflobenzyl)-2-oxo-N-((2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 4,39 (d, <i>J</i> = 4,96 Hz, 3H), 4,42 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 6,76 Hz, 2H), 7,07-7,16 (m, 4H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,80 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H).	462,1
19		1-((2-clobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-((2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,94 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 6,52 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,16 Hz, 2H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).	474,1
20		3-metyl-1-((2-metylthiazol-5-yl)metyl)-2-oxo-N-((2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,54 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,43-4,46 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,88 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).	461,2

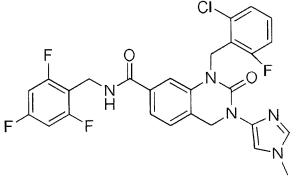
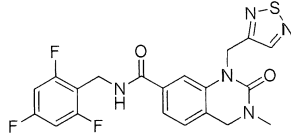
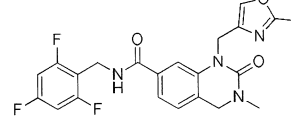
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit		
21		1-(2-clo-6-flobenzyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 4,37 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,08-7,38 (m, 7 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,24 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 3,32 Hz, 2H), 8,83 (s, 1H),	555,6
22		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((6-metoxibenzofuran-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,55 (d, <i>J</i> = 5,52 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,84 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,08 Hz, <i>J</i> ₂ = 9,08 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 3H), 8,98 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H).	508,3
23		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((6-flobenzofuran-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,48 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,47-	496,3

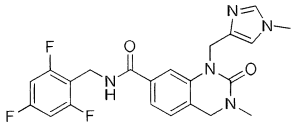
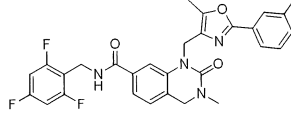
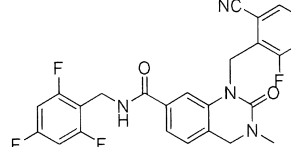
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	7,50 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 1H), 9,02 (t, $J = 5,24$ Hz, 1H).	
24		1-(2-(clo-6-flobenzyl)-N-((5-flobenzofuran-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,12$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 6,52$ Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,55 (dd, $J_1 = 4,16$ Hz, $J_2 = 8,68$ Hz, 1H), 9,05 (bs, 1H).	496,48
25		1-(2-(clo-6-flobenzyl)-3-metyl-N-(3-(oxazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,42-7,51 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,05 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H).	519,3
26		N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl)-1-(2-(clo-6-flobenzyl)-3-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,60 (q, $J = 5,78$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 5,98$ Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,21 (s,	443,4

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	2H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,51 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H).	
27		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((5-hydroxybenzo furan-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 4H), 7,44-7,48 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).	494,47
28		1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,47 (d, <i>J</i> = 5,88 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,62 (d, <i>J</i> = 2,16 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1H), 7,71-7,73	518,49

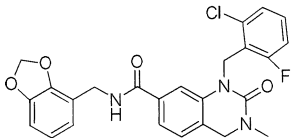
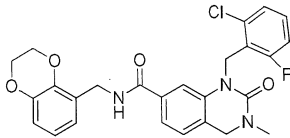
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			(m, 2H), 8,98 (t, J = 5,68 Hz, 1H).	
29		1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 7H), 8,99 (bs, 1H).	518,49
30		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,93 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,92 (t, J = 5,48 Hz, 1H).	356,39
31		1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-N-(3-(4-metylpiperazi n-1-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,20 (s, 3H), 2,42 (t, J = 4,72 Hz, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,64 Hz, 4H), 4,37 (d, J = 6,12 Hz, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J =	536,56

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	8,48 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 8,86 (t, <i>J</i> = 5,88 Hz, 1H).	
32		N-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,96-7,97 (m, 1H), 8,97 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H).	478,41
33		3-methyl-1-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,33 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,41-4,46 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,83 (bs, 1H).	445,39

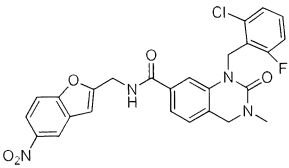
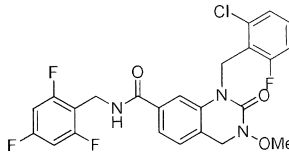
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
34		1-((2-chloro-6-(2,4,6-triflobenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 3,62 (s, 3H), 4,44 (d, <i>J</i> = 4,92 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 8,80 (t, <i>J</i> = 4,96 Hz, 1H).	558,53
35		1-((1,2,5-thiadiazol-3-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,48 Hz, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,56 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).	448,33
36		3-methyl-1-((2-metyloxazol-4-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,33 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,43 (s, 4H), 4,91 (s, 2H), 7,14-7,20 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,81 (t, <i>J</i> = 5,32 Hz, 1H).	445,35

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit		
37		3-metyl-1-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,90 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,42 (d, <i>J</i> = 6,04 Hz, 4H), 4,88 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,56 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,77 (bs, 1H).	444,38
38		3-metyl-1-((5-metyl-2-(m-tolyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,34 (s, 6H), 2,93 (s, 3H), 4,45 (s, 4H), 4,97 (s, 2H), 7,13 (t, <i>J</i> = 8,28 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 6,96 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 3H).	534,8
39		1-(2-xyano-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,91 (s, 3H), 4,40-4,44 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,68 Hz, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,88 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m,	483,42

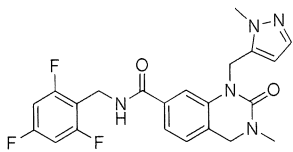
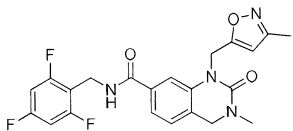
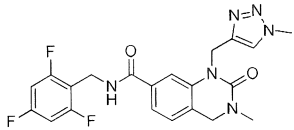
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit	1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 8,79 (t, <i>J</i> = 4,92 Hz, 1H).	
40		3-metyl-1-((5-metyl-2-(p-tolyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,33 (d, <i>J</i> = 6,56 Hz, 6H), 2,92 (s, 3H), 4,44 (s, 4H), 4,96 (s, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,48 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,72 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,56 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 8,82 (bs, 1H).	535,52
41		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-6-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,79 (t, <i>J</i> = 9,12 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 9,24 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,72 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 8,36 (bs, 1H).	486,40
42		1-((2-(4-flophenyl)-5-metyloxazol-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,34 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,44 (s, 4H), 4,97 (s, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> =	539,50

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	8,44 Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 7,12$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,81 (bs, 1H).	
43		N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmethyl)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 6,04$ Hz, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,73-6,82 (m, 3H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,84$ Hz, 1H), 8,87 (t, $J = 5,64$ Hz, 1H).	482,36
44		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)methyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,93 (s, 3H), 4,25 (dd, $J_1 = 4,6$ Hz, $J_2 = 16,88$ Hz, 4H), 4,38 (d, $J = 7,56$ Hz, 4H), 5,24 (s, 2H), 6,58-6,70 (m, 1H), 6,73-6,75 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 8,75 (t, J	496,45

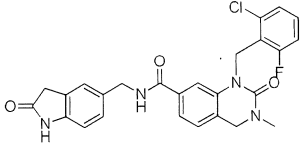
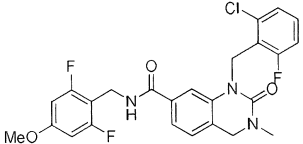
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			= 5,44 Hz, 1H).	
45		1-((6-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,93 (s, 3H), 4,38 (d, <i>J</i> = 4,96 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,13 (t, <i>J</i> = 8,72 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,88 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,79 (t, <i>J</i> = 4,96 Hz, 1H).	498,43
46		1-(4-flo-2-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,37 (d, <i>J</i> = 4,92 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,79 (t, <i>J</i> = 7,92 Hz, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,64 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,88 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 8,78 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H).	488,38
47		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((7-metoxibenzof	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,32 Hz, 2H),	508,40

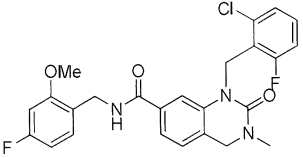
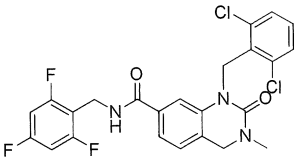
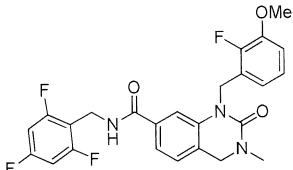
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		uran-2-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	5,23 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,44 Hz, 1H), 9,03 (bs, 1H).	
48		1-(2-(4-nitrophenyl)-6-chlorobenzyl)-3-methyl-N-((5-nitrobenzofuran-2-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,65 (d, <i>J</i> = 4,76 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,92 Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 9,10 (bs, 1H).	523,38
49		1-(2-(2,4,6-triflobenzyl)-6-chlorobenzyl)-3-methoxy-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 3,67 (s, 3H), 4,42 (d, <i>J</i> = 4,76 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 1H), 8,78 (t, <i>J</i> = 4,84 Hz, 1H).	508,2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
50		N-(benzofuran-4-ylmethyl)-1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,68 (d, <i>J</i> = 4,84 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,99 (bs, 1H).	478,2
51		1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3-methyl-N-((1-methyl-1H-indazol-6-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,32 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,99 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H).	492,45
52		N-(benzofuran-6-ylmethyl)-1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,54 (d, <i>J</i> = 5,36 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 8,52 Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,59 (d, <i>J</i> = 7,96 Hz, 1H), 7,95 (s,	478,2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit	1H), 8,99 (bs, 1H).	
53		3-metyl-1-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,43 (d, <i>J</i> = 4,84 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 8,83 (bs, 1H).	444,2
54		3-metyl-1-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,43 (d, <i>J</i> = 4,40 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 9,04 Hz, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 1H), 8,86 (bs, 1H).	445,46
55		3-metyl-1-((1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,91 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,42 (d, <i>J</i> = 5,56 Hz, 4H), 5,06 (s, 2H), 7,14-7,20 (m, 3H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,82 (t, <i>J</i> = 5,16	445,2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		nazolin-7-carboxamit	Hz, 1H).	
56		1-((2-flo-6-(triflometyl)b enzy)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,90 (s, 3H), 4,38-4,41 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,72 Hz, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,72 Hz, 1H), 8,74 (t, <i>J</i> = 4,92 Hz, 1H).	526,45
57		1-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,13 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,42 (s, 4H), 4,90 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,78 (bs, 1H).	458,2
58		N-((5-aminobenzofuran-2-yl)metyl)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,50 (d, <i>J</i> = 5,36 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,72	493,4

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	8,76 Hz, $J_2 =$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,23 (d, $J =$ 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,47 (d, $J =$ 7,68 Hz, 1H), 8,96 (t, $J =$ 5,36 Hz, 1H).	
59		1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-((2-oxoindolin-5-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,35-4,38 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,74 (d, $J =$ 7,8 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 3H), 7,22 (d, $J =$ 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 8,88 (bs, 1H), 10,32 (s, 1H).	493,3
60		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,37 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,74 (d, $J =$ 9,7 Hz, 2H), 7,13 (t, $J =$ 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, $J =$ 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 8,68 (t, $J =$ 4,85 Hz, 1H).	504,23

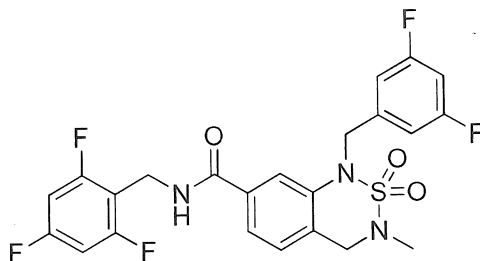
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
61		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,36 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,71-6,71 (m, 1H), 6,89-6,92 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 11,35 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,85 Hz, 1H), 8,77 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H).	486,26
62		1-(2,6-diclobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,91 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,44 (d, <i>J</i> = 4,95 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,95 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 4H), 8,72 (t, <i>J</i> = 5. Hz, 1H).	508,21
63		1-(2-flo-3-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,39 (d, <i>J</i> = 4,95 Hz, 2H), 4,51 (bs, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,52 (t, <i>J</i> = 6,95 Hz, 1H), 6,99 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,04	488,26

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		nazolin-7-carboxamit	(t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,65$ Hz, 3H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4H), 8,40 (bs, 1H).	
64		1-((3-cyclopropylisoxazol-5-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 0,67-0,68 (m, 2H), 0,94-0,95 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,43-4,47 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 7,96$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 8,85 (bs, 1H).	471,0
65		1-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,94 (s, 3H), 4,38 (d, $J = 4,88$ Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,82 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,10-7,22 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 6,64$ Hz, 1H), 8,78 (t, $J = 4,84$ Hz, 1H).	480,43

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
66		1-((6-clo-2-flo-3-metylbenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,13 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,43 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,15-7,21 (m, 5H), 6,37-6,40 (m, 2H), 8,78 (t, <i>J</i> = 5,05 Hz, 1H).	506,16
67		1-((4-brom-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,44 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,38 Hz, 1H), 8,78 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H).	536,14
68		3-(benzyloxy)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroqui nazolin-7-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 4,42 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,19-7,52 (m, 13H), 8,78 (bs, 1H).	584,3

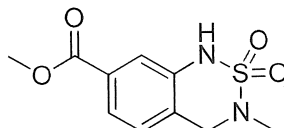
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit		
69		1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-hydroxy-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 4,41 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,29 (d, <i>J</i> = 5,08 Hz, 3H), 7,38-7,42 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).	494,0

Ví dụ 70: 1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxamit 2,2-dioxit



Ví dụ 70 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

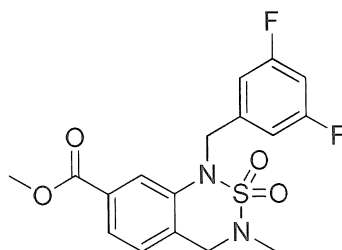
Quy trình điều chế 5: Metyl-3-metyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxylat 2,2-dioxit



Thêm sulfamit (0,89 g, 9,28 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl-3-amino-4-((metylamino)metyl)benzoat (Quy trình điều chế 1) (0,6 g, 3,09 mmol) trong pyridin (20 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng thu được đến nhiệt độ trong phòng và sau đó

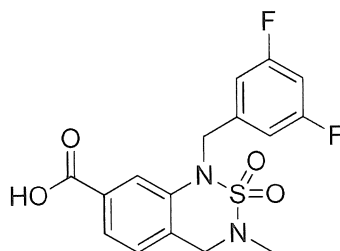
gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, đập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung HCl 2N và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng EtOAc 30%/hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,22 g, hiệu suất 28% và độ tinh khiết >95%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z: 257,6 [M+H].

Quy trình điều chế 6: Metyl-1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxylat 2,2-dioxit



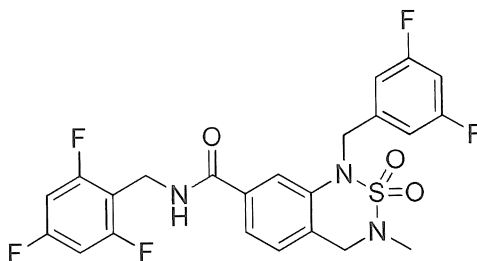
Thêm kali *tert*-butoxit (0,081 g, 0,73 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-3-metyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxylat 2,2-dioxit (Quy trình điều chế 5) (0,17 g, 0,66 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0-5 °C, và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 10-15 phút nữa. ở cùng nhiệt độ. Sau đó, thêm 3,5-diflobenzyl bromua (0,137 g, 0,66 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng EtOAc 15%/hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,22 g, hiệu suất 86,7 % và độ tinh khiết >85%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z: 383 [M+H].

Quy trình điều chế 7: 2,2-dioxit của axit 1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxylic



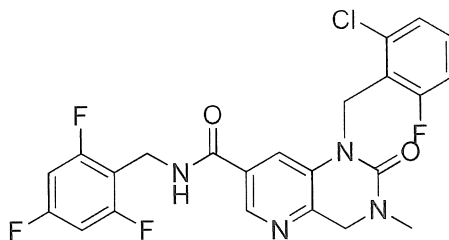
Thêm LiOH.H₂O (0,114 g, 2,71 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa methyl-1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxylat 2,2-dioxit (Quy trình điều chế 6) (0,22 g, 0,68 mmol) trong hỗn hợp gồm THF:MeOH:H₂O (4,5 mL, 1:1:1) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong nước và axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH 3-5. Chiết dung dịch nước thu được bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18 g, hiệu suất 85% và độ tinh khiết >97%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z: 367 [M+H].

Quy trình điều chế 8: 1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxamid 2,2-dioxit (Ví dụ 70)



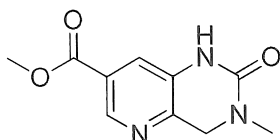
Thêm TEA (0,045 mL, 0,33 mmol) ở 0-5 °C tiếp theo là HBTU (0,074 g, 0,20 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,2-dioxit của axit 1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 7) (0,06 g, 0,16 mmol) trong DCM (2 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, thêm 2,4,6-triflobenzylamin (0,028 g, 0,18 mmol) vào và đưa hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng hoàn thành được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LC. Sau khi hoàn thành phản ứng; pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng EtOAc 30%/hexan làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015 g, 18% hiệu suất và độ tinh khiết 96,8%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 512 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 2,75 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,10-7,20 (m, 6H), 7,31 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,84 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ví dụ 71: 1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

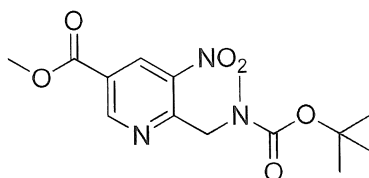


Ví dụ 71 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3 và 6-7, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

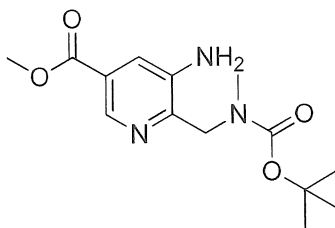
Quy trình điều chế 9: Metyl-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylat



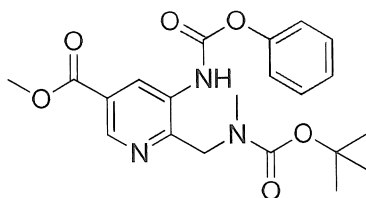
Bước 1: Metyl-6-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-nitronicotinat



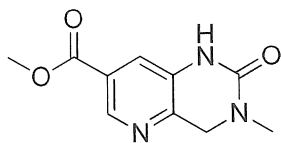
Thêm metylamin hydroclorua (0,32 g, 4,71 mmol) tiếp theo là natri triaxetoxymetaphorua (1,82 g, 8,57 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-6-formyl-5-nitronicotinat (0,9 g, 4,28 mmol) trong MeOH (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 phút. Sau đó thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng để dập tắt natri triaxetoxymetaphorua dư. Sau đó thêm BOC anhydrit (1,4 g, 6,42 mmol) vào hỗn hợp này và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng TLC và LCMS sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,52 g, hiệu suất 37% và độ tinh khiết >60%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 326 [M+H].

Bước 2: Metyl-5-amino-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)nicotinat

Thêm Pd 10%-C (0,15 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-nitronicotinat (Bước 1) (0,52 g, 1,60 mmol) trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N₂ và khuấy tiếp toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong áp suất bình cầu khí H₂. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS), lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm celite và rửa cẩn thận bằng metanol trong môi trường khí N₂. Làm bay hơi dịch lọc thu được trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,6 g, độ tinh khiết >83%) ở dạng thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LCMS m/z: 296 [M+H].

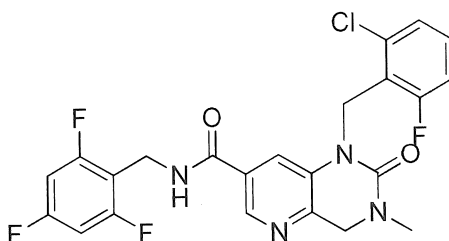
Bước 3: Metyl-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-((phenoxycarbonyl)amino)nicotinat

Thêm phenyl cloroformat (0,48 g, 3,05 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-5-amino-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-metyl)nicotinat (Bước 2) (0,6 g, 2,03 mmol) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,95 g, độ tinh khiết >67%) ở dạng thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LCMS m/z: 416 [M+H].

Bước 4: Metyl-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylat

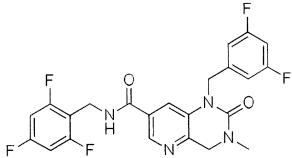
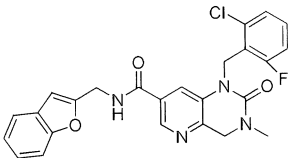
Thêm TFA (2,8 mL) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-((phenoxy-carbonyl)amino)nicotinat (Bước 3) (0,95 g, 2,29 mmol) trong DCM (20 mL) và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn các vật liệu ban đầu làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm thu được phần cặn mà được hòa tan trong DMF và trung hòa bằng TEA. Pha loãng khối phản ứng đã trung hòa thu được bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,165 g, hiệu suất 33% và độ tinh khiết >99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 222,63 [M+H].

Ví dụ 71: 1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

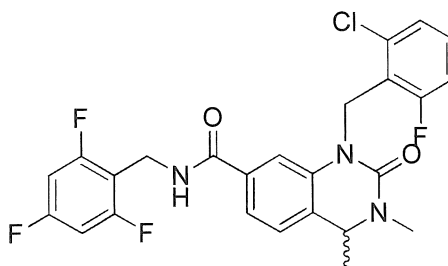


1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit (Ví dụ 71) được điều chế từ metyl-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 9) theo các phương pháp được mô tả trong Các quy trình điều chế 2, 3 và 4 và Các Quy trình tổng quát 1-3. Độ tinh khiết 97,56%; LCMS m/z: 493,41 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 2,95 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,00 (bs, 1H).

Các ví dụ 72 và 73 được thực hiện theo cách tương tự với Ví dụ 71 bắt đầu từ pyridin được thể thích hợp và sử dụng các benzyl halogenua và amin thích hợp như được mô tả cho Các Quy trình tổng quát 1-3 và 6-7.

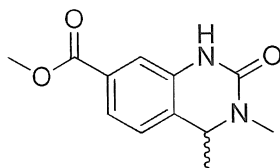
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
72		1-(3,5-diflobenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,99 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).	477,39
73		N-(benzofuran-2-ylmethyl)-1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 2,96 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,15-7,31 (m, 4H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).	479,44

Ví dụ 74: 1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

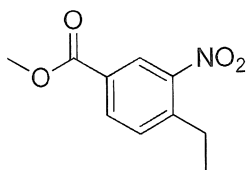


Ví dụ 74 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3 và 4-7, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 10: Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat

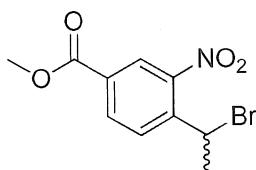


Bước 1: Metyl-4-etyl-3-nitrobenzoat



Thêm thionylclorua (1,12 mL, 15,37 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa axit 4-etyl-3-nitro-benzoic có sẵn ở dạng thương mại (2,0 g, 10,25 mmol) trong MeOH (30 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong 16 giờ trong môi trường khí N₂. Cô hỗn hợp phản ứng và thêm dung dịch NaHCO₃ (50 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g, hiệu suất 84,0%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,29 (t, *J* = 7,44 Hz, 3H), 2,95 (q, *J* = 7,44 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H).

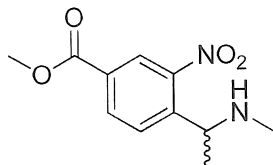
Bước 2: Metyl-4-(1-brometyl)-3-nitrobenzoat



Thêm NBS (3,194 g, 17,94 mmol) và benzoyl peroxit (0,435 g, 1,79 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-etyl-3-nitro-benzoic (Bước 1) (2,5 g, 11,96 mmol) trong triflo toluen (50 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100 °C trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bởi TLC và sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được vật liệu thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc 5-6% trong hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở

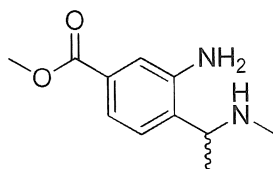
đề mục (2,0 g, hiệu suất 58,0%) ở dạng chất lỏng nhớt màu nâu. ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ 2,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,82 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 7,96$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H).

Bước 3: Metyl-4-(1-(metylamino)etyl)-3-nitrobenzoat

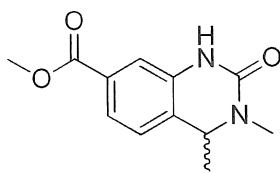


Thêm metylamin (15 mL, dung dịch 2M trong THF) vào dung dịch được khuấy chứa methyl este của axit 4-(1-brom-etyl)-3-nitro-benzoic (Bước 2) (2,5 g, 8,68 mmol) trong THF (15 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và sau khi hoàn thành phản ứng pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,0 g, hiệu suất 96,7%) ở dạng chất lỏng nhớt màu nâu. LCMS m/z : 239,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

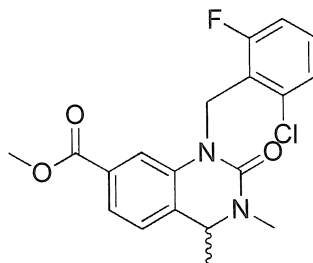
Bước 4: Metyl-3-amino-4-(1-(metylamino)etyl)benzoat



Thổi dung dịch được khuấy chứa methyl este của axit 4-(1-metylamino-etyl)-3-nitro-benzoic (Bước 3) (2,0 g, 8,40 mmol) trong EtOAc (30 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút và sau đó thêm Pd 10%-C (1,0 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào. Hydro hóa hỗn hợp này trong áp suất bình cầu khí H_2 trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng lọc hỗn hợp này qua đệm celite và rửa bằng MeOH 5%/DCM. Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, hiệu suất 85,7%). LCMS m/z : 209,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

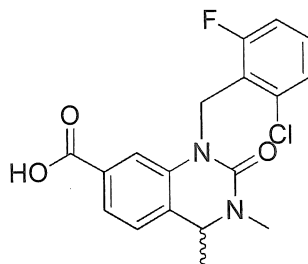
Bước 5: Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat

Thêm triphosgen (1,712 mg, 5,77 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa methyl este của axit 3-amino-4-(1-methylamino-etyl)-benzoic (Bước 4) (2,0 g, 9,62 mmol) trong THF (30,0 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 10 phút. Thêm TEA (2,67 ml, 19,23 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ và pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và nước (30 mL). Phân tách lớp hữu cơ và cô trong áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng hệ thống Combi-flash rửa giải bằng EtOAc 70% trong hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,5 g, hiệu suất 22,2 %) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS m/z: 235,3 [M+H].

Quy trình điều chế 11: Metyl-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat

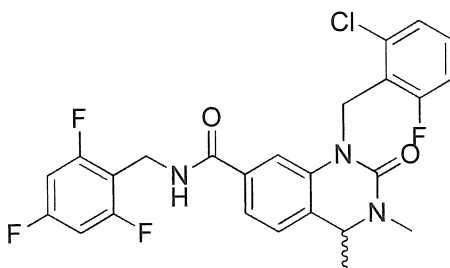
Thêm NaH (72 mg, 1,79 mmol, huyền phù 60% trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa methyl este của axit 3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 10) (0,38 g, 1,62 mmol) trong DMF (5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Thêm 2-Brommetyl-1-clo-3-flo-benzen (0,28 mL, 1,95 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bởi TLC và LCMS và sau khi hoàn thành dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được vật liệu thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash rửa giải bằng EtOAc 15% trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45 g, hiệu suất 73,5%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 376,9 [M+H].

Quy trình điều chế 12: axit 1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic



Thêm LiOH.H₂O (49,15 mg, 1,17 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa methyl este của axit 1-(2-clo-6-flo-benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 11) (0,4 g, 1,06 mmol) trong THF:H₂O (6 mL, 1:1) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành phản ứng axit hóa hỗn hợp này bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25 g, hiệu suất 64,8%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS m/z: 362,9 [M+H].

Quy trình điều chế 13: 1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 74)



Thêm TEA (0,192 mL, 1,38 mmol) và HATU (0,394 g, 1,04 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa axit 1-(2-clo-6-flo-benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 12) (0,25 g, 0,69 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 10 phút. Sau đó thêm 2,4,6-triflobenzylamin (0,101 mL, 0,83 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bởi TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15 mL) và chiết bằng DCM (3 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với HCl 1N (10 mL), dung dịch natri bicarbonat bão hòa (10 mL) và cuối

cùng là với nước. Phân tách lớp hữu cơ, làm khô qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được vật liệu thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15 g, hiệu suất 42,9% và độ tinh khiết 99,57%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 506,1 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,22 (d, *J* = 6,08 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,41-4,53 (m, 3H), 4,90 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 16,08 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 4H), 7,24-7,32 (m 2H), 7,39 (d, *J* = 7,64 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H).

Quá trình phân tách đồng phân quang học của Ví dụ 74:

Raxemic 1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 74) (0,15 g) được cho qua quá trình phân tách đồng phân quang học thu được hai chất đồng phân đối ảnh;

Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 75 (26,2 mg, độ tinh khiết 99,72%, độ tinh khiết bất đối 100% ee)

Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 76 (24,7 mg, độ tinh khiết 99,36%, độ tinh khiết bất đối 97,86% ee)

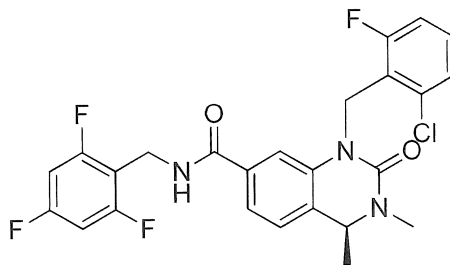
Các phương pháp phân tách đồng phân quang học:

Quá trình phân tách đồng phân quang học được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký HPLC Agilent (loại 1200) trong các điều kiện sau đây;

Cột	Chiralpak ID (21 x 250 mm), 5μm
Pha động	Hexan/Etanol: 70/30
Tốc độ dòng	21,0 mL/phút.
Thời gian chạy	30 phút
Bước sóng	220 nm
Độ hòa tan	Metanol

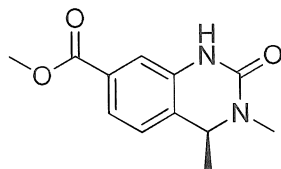
Cả hai chất đồng phân đối ảnh sau đó được tổng hợp riêng lẻ từ các vật liệu ban đầu bất đối để khẳng định cấu hình tuyệt đối của mỗi chất đồng phân đối ảnh, như được mô tả dưới đây.

Ví dụ 76: (S)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

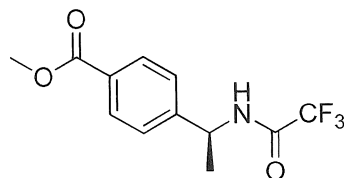


Ví dụ 76 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3 và 8-12, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

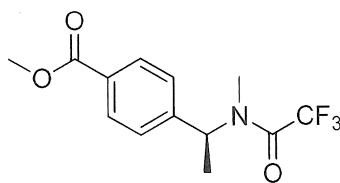
Quy trình điều chế 14: (S)-Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat



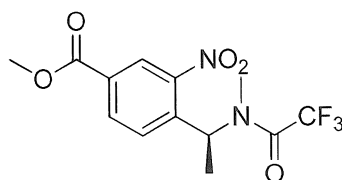
Bước 1: (S)-Metyl-4-(1-(2,2,2-trifloaxetamido)etyl)benzoat



Thêm từng giọt TFAA (79 mL, 0,56 mol) ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl-4-(1-aminoetyl)benzoat có sẵn ở dạng thương mại (50,0 g, 0,28 mol) trong toluen (500 mL) trong 20-30 phút, và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 25 °C trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng UPLC-MS. Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá xay (1000 g) và chiết bằng EtOAc (2 x 1000 mL). Rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (1000 mL) và dung dịch nước muối bão hòa (1000 mL) và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ khan. Làm bay hơi các chất hữu cơ đã lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (75,0 g, hiệu suất 96,5%, độ tinh khiết 99,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 274,01 [M-H].

Bước 2: (S)-Metyl-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)etyl)benzoat

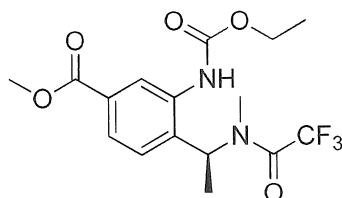
Thêm từng giọt hỗn hợp gồm (S)-metyl-4-(1-(2,2,2-triflo-axetamido)etyl)benzoat (Bước 1) (75,0 g, 0,27 mol) và metyl iodđua (34,1 mL, 0,54 mol) trong DMF (300 mL) vào dung dịch được khuấy chứa natri hydrua (13,0 g, 0,327 mol, huyền phù 60% trong dầu) trong DMF (450 mL) sử dụng phễu nhỏ giọt trong 20-30 phút ở 10-15 °C và sau đó khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ ở 25 °C. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng UPLC-MS. Đổ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước đá (3500 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 1000 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 1N (500 mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (500 mL) và dung dịch nước muối bão hòa (1000 mL). Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục đông lạnh qua đêm (76,0 g, hiệu suất 96,4%, độ tinh khiết 99,3%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,58 (d, *J* = 7,05 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,75 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 5,71-5,75 (q, *J* = 6,95 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,97-8,01 (m, 2H).

Bước 3: (S)-Metyl 3-nitro-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)etyl)benzoat

Nạp axit sulfuric đậm đặc (570 mL) vào bình đáy tròn dung tích 2L được trang bị ống bảo vệ và khoang nhiệt và làm lạnh đến 0-5 °C bằng bể đá muối bên ngoài. Thêm từng giọt axit nitric bốc khói (190 mL) vào qua phễu nhỏ giọt để duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp trong khoảng 0-10 °C trong khoảng thời gian 20 phút. Sau đó thêm từng phần nhỏ (S)-metyl-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)etyl)benzoat (Bước 2) (76,0 g, 0,26 mol) vào duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp trong khoảng 0-5 °C trong khoảng thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25 °C trong 1 giờ. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng UPLC-MS. Đổ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước đá (3500 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 1000 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với dung dịch NaHCO₃ bão hòa (6 x 1500 mL) tiếp theo là dung dịch nước muối bão hòa (2 x 1000 mL) và làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (85,85

g, hiệu suất 97,7%, độ tinh khiết 99,3%) ở dạng dầu đặc màu nâu. ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,62 (d, $J = 6,95$ Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,76-5,80 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,15$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H).

Bước 4: (S)-Metyl-3-((etoxycarbonyl)amino)-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)etyl)benzoat

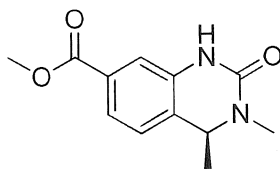


Phương án A:

Thêm Pd 10%-C (4,0 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl-3-nitro-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)-etyl)benzoat (Bước 3) (20,0 g, 59,8 mmol) trong 1,4-dioxan (200 ml, được loại khí bằng nitơ) trong môi trường khí trơ và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong áp suất bình cầu khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và UPLC-MS mà chỉ ra chuyển hóa không hoàn toàn vật liệu ban đầu. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và rửa cẩn thận bằng 1,4-dioxan và chia đều thành ba phần và thêm tiếp Pd 10%-C (3 x 2,0 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào mỗi phần, khuấy từng bình phản ứng trong bình cầu khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. UPLC-MS chỉ ra phản ứng kết thúc trong tất cả ba bình phản ứng. Sau đó bỏ bình cầu khí hydro khỏi mỗi bình phản ứng và thêm K_2CO_3 rắn (3 x 13,77 g, 99,78 mmol) vào mỗi bình phản ứng tiếp theo là bổ sung từng giọt etyl cloroformat (3 x 7,6 mL, 79,85 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. UPLC-MS chỉ ra phản ứng kết thúc, lọc tất cả ba hỗn hợp phản ứng qua đệm celite vào một bình lọc, và rửa đệm này bằng DCM. Làm bay hơi dịch lọc trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô này trong EtOAc (500 mL), rửa bằng nước (2 x 250 mL) tiếp theo là nước muối (200 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô (25,0 g) ở dạng dầu đặc mà được tinh chế bằng cách nghiền với n-hexan (2 x 75 mL) và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,11 g, hiệu suất 80%, độ tinh khiết >96%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 375,20 [M-H].

Phương án B:

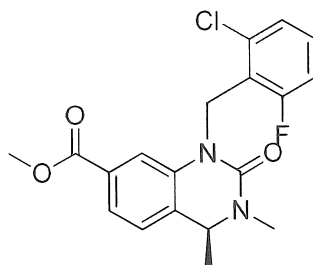
Thêm dung dịch của K_2CO_3 (208,0 g, 1,508 mmol) trong nước (740 mL) ở 10-15 °C tiếp theo là bổ sung từng phần nhỏ natri dithionit (350,0 g, 2011,9 mmol), TBASH (42,62 g, 125,7 mmol) và nước (100 mL) vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-metyl-3-nitro-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylxetamido)-etyl)benzoat (Bước 3) (84,0 g 251,47 mmol) trong THF (1680 mL); sau 10 phút quan sát thấy hiện tượng tỏa nhiệt và nhiệt độ bên trong hỗn hợp này đạt ~30 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng (20-25 °C) trong 3 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành; hỗn hợp phản ứng được phân tách thành các lớp hữu cơ và nước. Sau đó chiết lớp nước bằng THF (1000 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua Na_2SO_4 khan và sau đó thêm pyridin (202 mL) vào các chất hữu cơ đã lọc. Sau đó làm bay hơi hỗn hợp này ở ~40 °C trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được hòa tan trong DCM (1680 mL) và thêm một phần pyridin khác (202 mL) tiếp theo là bổ sung từng giọt ethyl cloroformat (119,7 mL, 1257 mmol) vào ở 10-15 °C. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. UPLC-MS chỉ ra phản ứng kết thúc. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (1500 mL), và phân tách các lớp. Rửa lớp nước bằng DCM (1000 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với HCl 0,5N (2 x 2000 mL), dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (1000 mL) và cuối cùng là với nước muối (1000 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô (150,0 g) ở dạng dầu đặc màu vàng nhạt. Tinh chế dầu này bằng hexan (3 x 200 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (90,0 g, hiệu suất 94%, độ tinh khiết >63%) ở dạng chất rắn dính màu vàng nhạt. LCMS m/z : 377,18 [M+H].

Bước 5: (*S*)-Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat

Thêm K_2CO_3 (40,0 g, 292,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-metyl-3-((etoxycarbonyl)amino)-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylxetamido)etyl)benzoat (Bước 4) (55,0 g 146,0 mmol) trong metanol (550 ml) ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được đến 60 °C trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành, làm nguội khối phản ứng đến 5-10°C và trung hòa bằng HCl 2N

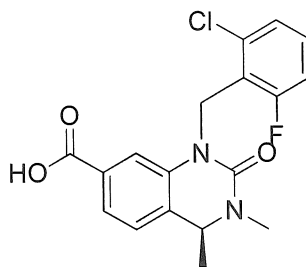
(300 mL) để duy trì độ pH ~3-4. Làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm ở 45 °C thu được sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô này trong EtOAc (1000 mL), rửa lần lượt bằng dung dịch nước muối bão hòa (500 mL), HCl 2N (500 mL) và dung dịch NaHCO₃ (500 mL), và cuối cùng rửa lại bằng nước muối (500mL), làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất thô (29,1 g) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt mà được tinh chế bằng cách nghiền với hexan (3 x 200 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,9 g, hiệu suất 84%, độ tinh khiết >97%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ đến màu vàng nhạt. LCMS m/z: 235,07 [M+H].

Quy trình điều chế 15: (S)-Metyl-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat



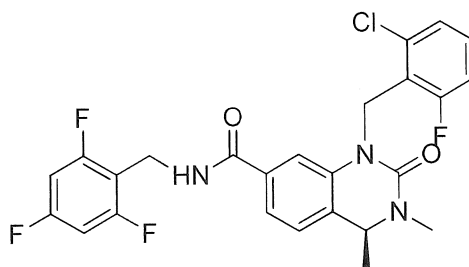
Thêm từng phần nhỏ NaH (5,4 g, 134,9 mmol, huyền phù 60% trong dầu) tiếp theo là 2-clo-6-flo benzyl bromua (18,5 mL, 134,9 mmol) ở 15-20 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7 carboxylat (Quy trình điều chế 14) (28,7 g, 122,64 mmol) trong DMF (200 ml) và khuấy tiếp toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. UPLC-MS chỉ ra phản ứng kết thúc, sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước đá xay và khuấy trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa, lọc và rửa kết tủa này bằng nước (500 mL) và hexan (3 x 400 mL) thu được sản phẩm ướt (90,0 g) mà được làm khô trong lò chân không ở 60 °C qua đêm thu được hợp chất nêu ở đề mục (40,0 g, hiệu suất 86,7%, độ tinh khiết >97,8%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ đến màu vàng nhạt. LCMS m/z: 377,11 [M+H].

Quy trình điều chế 16: axit (*S*)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic



Thêm LiOH.H₂O (35,7 g, 851 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-metyl-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 15) (40,0 g, 406,38 mmol) trong hỗn hợp gồm các dung môi THF:MeOH:nước (2:1:1) (800 mL) và duy trì nhiệt độ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3-4 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành phản ứng, làm bay hơi dung môi này trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được pha loãng bằng nước (3500 mL) và rửa bằng EtOAc (2 x 500 mL). Axit hóa lớp nước bằng HCl 6N để duy trì độ pH ~2-3. Lọc kết tủa rắn thu được và rửa bằng nước (500 mL) tiếp theo là hexan (1000 mL). Làm khô chất rắn thu được trong lò chân không ở 60 °C qua đêm thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,2 g, hiệu suất 91% và độ tinh khiết 99,9%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 363,07 [M+H].

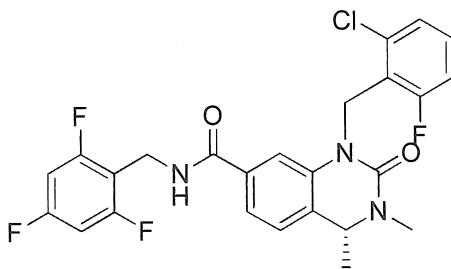
Quy trình điều chế 17: (*S*)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 76)



Thêm HBTU (44,2 g, 116,6 mmol) tiếp theo là TEA (35 mL, 243,0 mmol) ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy chứa axit (*S*)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 16) (35,2 g, 97,23 mmol) trong DCM (1400 mL) và tiếp tục khuấy trong khoảng 5-10 phút. Thêm 2,4,6-Triflobenzylamin (15,6 mL, 106,9 mmol) vào và duy trì hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (1000 mL) và phân tách pha hữu cơ, rửa

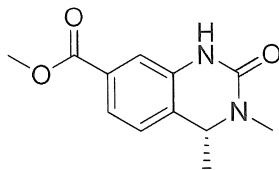
bằng HCl 2N (2 x 500 mL), dung dịch NaHCO₃ (4 x 2000 mL) và cuối cùng là với nước muối (500 mL). Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô (48,0 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ mà được tinh chế bằng kết tinh bằng cách hòa tan trong axeton (960 mL) ở 40-45°C thu được dung dịch màu vàng trong suốt và sau đó thêm than hoạt tính (2,4 g) vào và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở 45 °C trong 30 phút. Lọc hỗn hợp thu được qua phễu thêu kết G-2 có đệm celite. Rửa đệm này bằng axeton (240 mL) thu được dịch lọc màu vàng nhạt trong suốt, thêm n-hexan (3600 mL) vào dịch lọc này thu được huyền phù đặc màu trắng mà được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Lọc khỏi huyền phù đặc qua phễu Buchner và rửa bằng hexan (500 mL) thu được sản phẩm ướt ở dạng chất rắn màu trắng (41,0 g) mà được làm khô trong lò chân không ở 70 °C qua đêm thu được hợp chất nêu ở đề mục (42,5 g, hiệu suất 88,5%, độ tinh khiết 99,9% và độ tinh khiết bất đối 100%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 506,20 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,23 (d, *J* = 6,55 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,38-4,42 (dd, *J*₁ = 4,85 Hz, *J*₂ = 14,4 Hz, 1H), 4,46-4,50 (dd, *J*₁ = 5,35 Hz, *J*₂ = 14,55 Hz, 1H), 4,51-4,55 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 15,75 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,85 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,78 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H); Góc quay riêng [α]_D: [-24,27°] ở 25°C.

Ví dụ 75: (R)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

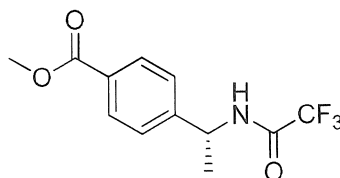


Ví dụ 75 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong ví dụ 76, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 18: (R)-Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat

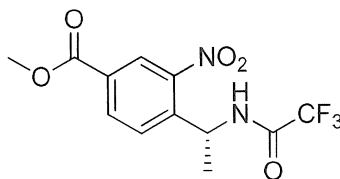


Bước 1: (R)-metyl-4-(1-(2,2,2-trifloaxetamido)etyl)benzoat



Thêm từng giọt TFAA (2,35 g, 11,17 mmol) ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy chứa (R)-metyl-4-(1-aminoetyl)benzoat có sẵn ở dạng thương mại (1,0 g, 5,58 mmol) trong CHCl_3 (10 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 25 °C trong 40 phút. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng UPLC-MS. Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá xay và chiết bằng EtOAc. Rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và dung dịch nước muối và sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan. Làm bay hơi các chất hữu cơ đã lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g, hiệu suất 91% và độ tinh khiết >98%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 274,05 $[\text{M}+\text{H}]$.

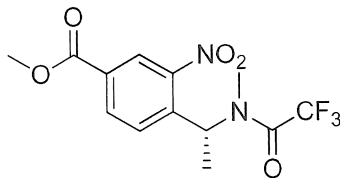
Bước 2: (R)-metyl 3-nitro-4-(1-(2,2,2-trifloaxetamido)etyl)benzoat



Làm lạnh axit sulfuric đậm đặc (10 mL) đến 0-5 °C và sau đó thêm từng giọt axit nitric bốc khói (5 mL) qua phễu nhỏ giọt để duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp trong khoảng 0-10 °C trong khoảng thời gian 20 phút. Sau đó thêm từng phần nhỏ (R)-metyl-4-(1-(2,2,2-trifloaxetamido)etyl)benzoat (Bước 1) (1,4 g, 5,09 mmol) vào trong khoảng thời gian 30 phút, duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp trong khoảng 0-5 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25 °C trong 1 giờ. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng sắc ký TLC và LCMS. Đổ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước đá và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với dung dịch NaHCO_3 bão hòa tiếp theo là dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục

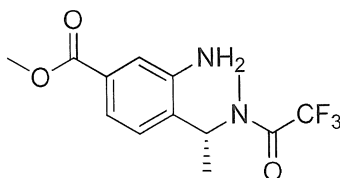
(1,5 g, hiệu suất 92% và độ tinh khiết >98%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 319,05 [M+H].

Bước 3: (R)-Metyl-3-nitro-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metyloxetamido)etyl)benzoat



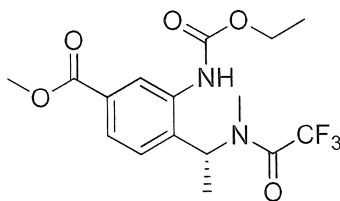
Thêm từng phần nhỏ NaH (0,217 g, huyền phù 60% trong dầu) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (R)-metyl-3-nitro-4-(1-(2,2,2-trifloaxetamido)-etyl)benzoat (Bước 2) (1,4 g, 4,38 mmol) trong DMF (15 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng TLC và UPLC-MS và sau khi hoàn thành; đổ hỗn hợp này vào hỗn hợp nước đá và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng axit hydrocloric 1N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,9 g, hiệu suất 55% và độ tinh khiết >96%) ở dạng thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 335,12 [M+H].

Bước 4: (R)-Metyl-3-amino-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metyloxetamido)etyl)benzoat



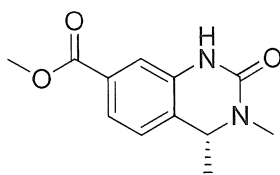
Thêm Pd 10%-C (0,1 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-metyl 3-nitro-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metyloxetamido)-etyl)benzoat (Bước 3) (0,9 g, 2,70 mmol) trong EtOAc (10 mL) trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm trong áp suất bình cầu khí H₂. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bởi TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm celite trong môi trường khí N₂. Làm khô dịch lọc qua natri sulphat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash sử dụng EtOAc 30% trong hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,8 g, hiệu suất 97,5% và độ tinh khiết >71%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 305,09 [M+H].

Bước 5: (R)-Metyl-3-((etoxycarbonyl)amino)-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)etyl)benzoat



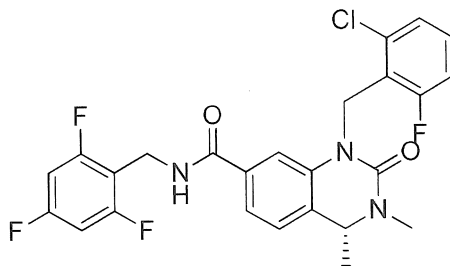
Thêm pyridin khan (0,807 g, 10,22 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-metyl 3-amino-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)-etyl)benzoat (Bước 4) (0,6 g, 1,97 mmol) trong DCE (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó thêm etyl clorofomat (0,255 g, 2,37 mmol) vào và khuấy tiếp toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng hoàn thành được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành pha loãng hỗn hợp này bằng nước và tách các lớp. Rửa lớp nước bằng DCM và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với HCl 0,5N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và cuối cùng là với nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, hiệu suất 54% và độ tinh khiết >94%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 377,24 [M+H].

Bước 6: (R)-Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat



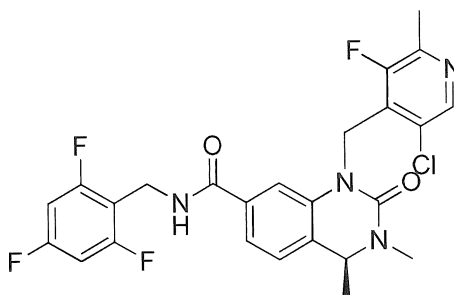
Thêm K₂CO₃ (0,125 g, 0,90 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-metyl 3-((etoxycarbonyl)amino)-4-(1-(2,2,2-triflo-N-metylaxetamido)etyl)benzoat (Bước 5) (0,17 g, 0,45 mmol) trong hỗn hợp gồm các dung môi MeOH và nước (6 mL, 2:1) ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được ở 60 °C trong 20 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 1N tiếp theo là nước muối. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07 g, hiệu suất 66,6% và độ tinh khiết >97%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 75: (R)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



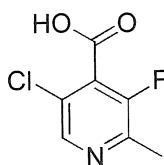
Ví dụ 75 được điều chế từ (R)-metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 18) theo các phương pháp được mô tả trong Các quy trình điều chế 15-17 và Quy trình tổng quát 1-3. Hiệu suất 46%; Độ tinh khiết 98,4%; Độ tinh khiết bất đối 99,4%; LCMS m/z: 506,22 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,42-4,46 (m, 2H), 4,50-4,53 (m, 1H), 4,91 (d, J = 15,96 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 15,48, 1H), 7,12-7,20 (m, 4H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,74 (bs, 1H); Góc quay riêng [α]_D: [+21,17°] ở 25°C.

Ví dụ 77: (S)-1-((5-clo-3-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



Ví dụ 77 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

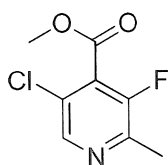
Quy trình điều chế 19: axit 5-clo-3-flo-2-metylisonicotinic



Thêm từng giọt n-BuLi (4,12 mL, 8,24 mmol, dung dịch 2M trong hexan) ở -78 °C vào dung dịch được khuấy chứa 5-clo-3-flo-2-metylpyridin có sẵn ở dạng thương mại (1,0 g, 6,87 mmol) trong THF khan (10 mL) và tiếp tục khuấy trong 2 giờ nữa. Dập tắt hỗn hợp

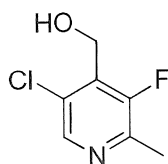
phản ứng này bằng cách bổ sung lượng dư các viên đá khô và khuấy kỹ trong 1 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm thành khối bán rắn mà được hòa tan trong nước (10 mL) và rửa bằng EtOAc (25 mL). Axit hóa lớp nước bằng HCl 1N để duy trì độ pH ~1 và sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại với nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,06 g, hiệu suất 81% và độ tinh khiết >96%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 189,95 [M+H].

Quy trình điều chế 20: Metyl-5-clo-3-flo-2-metylisonicotinat



Thêm K₂CO₃ (1,531 g, 11,08 mmol) tiếp theo là Me₂SO₄ (0,838 g, 6,65 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa axit 5-clo-3-flo-2-metylisonicotinic (Quy trình điều chế 19) (1,05 g, 5,54 mmol) trong DMF (11 mL) và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước lạnh, chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,95 g, hiệu suất 84% và độ tinh khiết >96%) ở dạng chất lỏng màu nâu đỏ mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 203,98 [M+H].

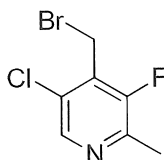
Quy trình điều chế 21: (5-Clo-3-flo-2-methylpyridin-4-yl)metanol



Thêm từng giọt DIBAL-H (16,67 mL, dung dịch 1M trong hexan) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl-5-clo-3-flo-2-metylisonicotinat (Quy trình điều chế 20) (0,85 g, 4,18 mmol) trong THF khan (12 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch của natri kali tartrat. Chiết hỗn hợp phản ứng đã dập tắt bằng EtOAc, rửa bằng nước muối và làm khô qua Na₂SO₄ khan. Làm bay hơi dung môi này trong áp suất

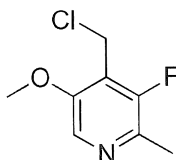
giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25 g, hiệu suất 34% và độ tinh khiết >99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 175,98 [M+H].

Quy trình điều chế 22: 4-(Brommetyl)-5-clo-3-flo-2-metylpyridin



Thêm PBr₃ (0,081 mL, 0,85 mmol) ở -10 °C vào dung dịch được khuấy chứa (5-clo-3-flo-2-metylpyridin-4-yl)metanol (Quy trình điều chế 21) (0,06 g, 0,34 mmol) trong THF khan (2 mL). Khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, đổ hỗn hợp này vào nước đá và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,075 g, hiệu suất 81,5% và độ tinh khiết >92%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 237,89 [M+H].

Quy trình điều chế 23: 4-(Clometyl)-3-flo-5-metoxi-2-metylpyridin

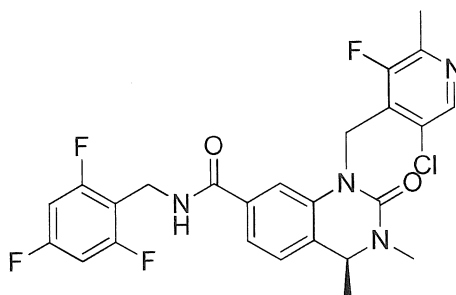


Thêm TEA (0,195 mL, 0,14 mmol) tiếp theo là MeSO₂Cl (0,0831 g, 0,70 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (3-flo-5-metoxi-2-metylpyridin-4-yl)metanol (Quy trình điều chế 21) (0,080 g, 0,47 mmol) trong DCM khan (1 mL) và sau đó khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Kiểm soát phản ứng bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu; pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và rửa bằng nước lạnh và sau đó là nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08 g, hiệu suất 90%, độ tinh khiết >77%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 189,99 [M+H].

Các chất trung gian sau đây được tổng hợp theo các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trên đây trong Các quy trình điều chế 19-23) bắt đầu từ pyridin được thể thích hợp.

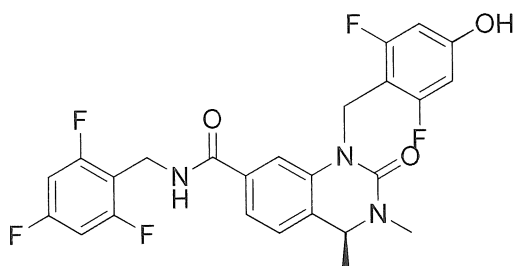
Cấu trúc	Tên theo IUPAC	Cấu trúc	Tên theo IUPAC
	4-(brommethyl)-3-flo-2-metylpyridin		4-(brommethyl)-3,5-diflopyridin
	4-(brommethyl)-5-flo-2-metylpyridin		4-(clometyl)-3-flo-5-methoxy-2-metylpyridin
	5-clo-4-(clometyl)-3-flo-2-metoxypyridin		2-(clometyl)-3-flo-6-metylpyridin

Ví dụ 77: (S)-1-((5-clo-3-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



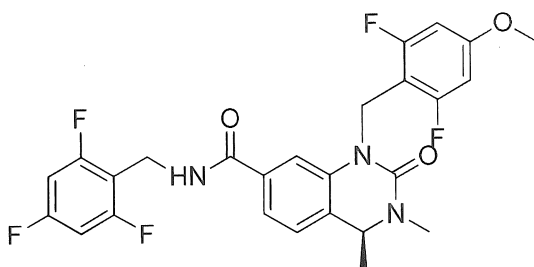
(S)-1-((5-clo-3-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 77) được điều chế từ (S)-metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 14, Bước 5) và 4-(brommetyl)-5-clo-3-flo-2-metylpyridin (Quy trình điều chế 22) theo các phương pháp được mô tả trong Các quy trình điều chế 2, 3 và 4 và Các Quy trình tổng quát 1-3. LCMS m/z: 521,13 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,24 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 2,35 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,44-4,45 (m, 2H), 4,56-4,57 (m, 1H), 5,0 (d, *J* = 16,15 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 16,25 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,81 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Ví dụ 78: (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



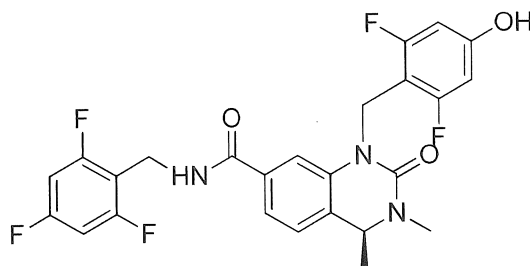
Ví dụ 78 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3 và 13, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 24: (S)-1-(2,6-Diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 79)



Thêm HBTU (0,846 g, 2,23 mmol) tiếp theo là bổ sung TEA (0,67 mL, 4,65 mmol) ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy của axit (S)-1-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 52) (0,7 g, 1,86 mmol) trong DCM (70 mL) và tiếp tục khuấy trong 15 phút nữa. Thêm 2,4,6-Triflobenzylamin (0,299 mL, 2,04 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (50 mL), phân tách lớp hữu cơ, rửa bằng HCl 2N (2 x 25 mL), tiếp theo là bằng dung dịch NaHCO₃ (4 x 5 mL) và cuối cùng là bằng nước muối (25 mL). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07 g, hiệu suất 82% và độ tinh khiết 99,6%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 520,17 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, J = 6,15 Hz, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,73 (bs, 3H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,47- 4,51 (m, 2H), 4,73 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).

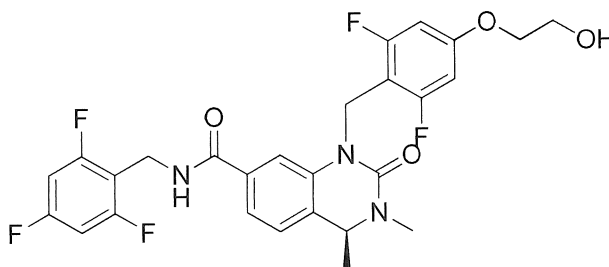
Quy trình điều chế 25: (S)-1-(2,6-Diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78)



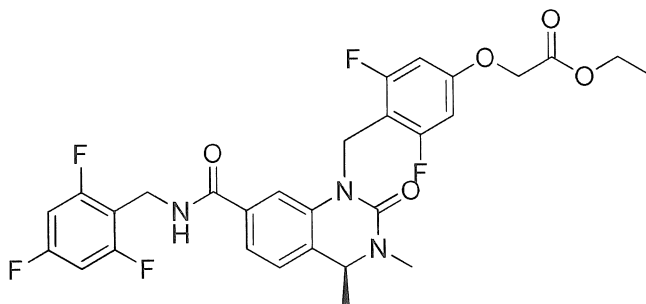
Thêm BBr_3 (5 mL, dung dịch 1,0M trong DCM) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-metoxibenzy)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 79) (0,5 g, 0,96 mmol) trong DCM (25 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành phản ứng pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (100 mL) và nước (100 mL). Phân tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 (50 mL) tiếp theo là nước muối (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, hiệu suất 82% và độ tinh khiết 99,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 506,18 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,15 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 2,93 (bs, 3H), 4,39-4,42 (m, 1H), 4,48-4,51 (m, 2H), 4,67 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 9,65$ Hz, 2H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,79 (bs, 1H), 10,34 (s, 1H).

Các ví dụ 80 và 81 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 14, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Ví dụ 80: (S)-1-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

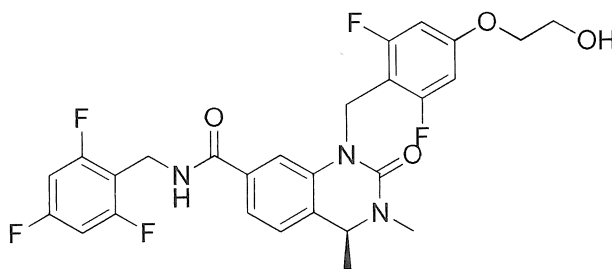


Quy trình điều chế 26: (S)-Etyl-2-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)axetat



Thêm NaH (0,0047 g, 0,12 mmol, huyền phù 50% trong dầu) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78) (0,05 g, 0,099 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, sau đó thêm etyl bromaxetat (0,0198 g, 0,12 mmol) vào ở 0-5 °C và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng trong 40 phút. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được qua Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,05 g, hiệu suất 85% và độ tinh khiết 98,8%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 592,17 [M+H].

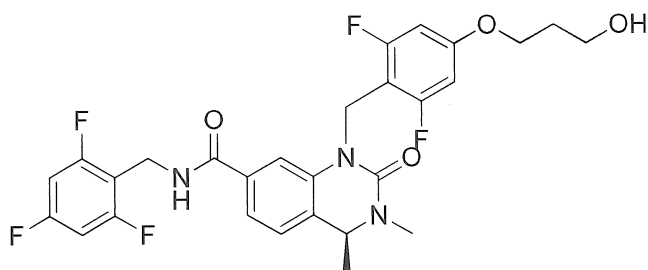
Quy trình điều chế 27: (S)-1-(2,6-Diflo-4-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 80)



Thêm NaBH₄ (0,0306 g, 0,81 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-etyl-2-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)axetat (Quy trình điều chế 26) (0,06 g, 0,10 mmol) trong etanol (2 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành phản

ứng dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Cô lớp hữu cơ trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024 g, hiệu suất 43% và độ tinh khiết 96,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 550,16 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,16 (d, $J = 6,45$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,64-3,67 (q, $J = 5,05$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,39-4,52 (m, 3H), 4,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 5,45$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,65$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 10,05$ Hz, 2H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,80 (t, $J = 4,75$ Hz, 1H).

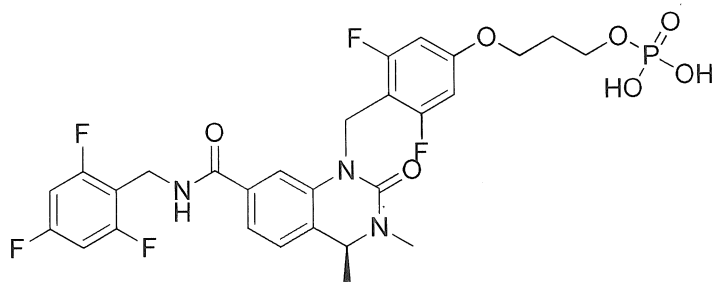
Ví dụ 81: (S)-1-(2,6-diflo-4-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



Thêm K_2CO_3 (0,041 g, 0,29 mmol) tiếp theo là bổ sung 3-bromopropanol (0,018 mL, 0,198 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78) (0,050 g, 0,099 mmol) trong DMF (2 mL) và gia nhiệt toàn bộ hỗn hợp này ở 60 °C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash (4,0 g cột) sử dụng EtOAc 90% trong hexan làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017 g, hiệu suất 30,9% và độ tinh khiết 99,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 564,19 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,15 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 1,80 (bs, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,51 (m, 2H), 3,99 (bs, 2H), 4,39-4,42 (m, 1H), 4,48-4,56 (m, 3H), 4,73 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 15,45$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 9,45$ Hz, 2H), 7,19-7,21 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 2H), 8,80 (bs, 1H).

Ví dụ 82 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 15, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

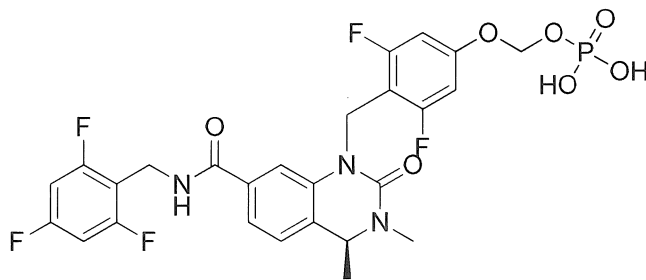
Ví dụ 82: (S)-3-(4-(((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)propyl dihydro phosphat



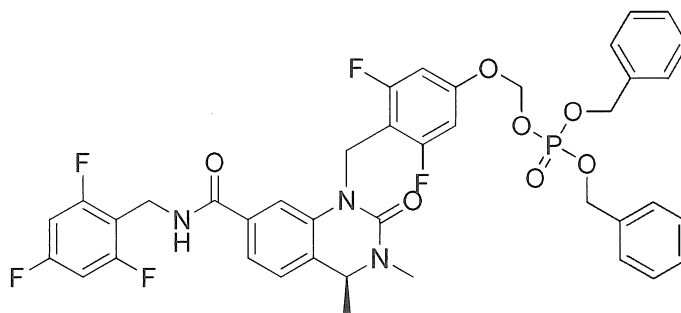
Cho (S)-1-(2,6-diflo-4-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 81) (0,32 g, 0,56 mmol) hấp thụ trong POCl₃ nguyên chất (0,48 mL, 5,11 mmol) ở 0 °C và sau đó tăng từ từ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng hoàn thành được kiểm soát bằng sắc ký TLC và sau khi biến đổi hoàn toàn vật liệu ban đầu, hòa tan hỗn hợp phản ứng trong MeCN (1,5 mL) và thêm từng giọt hỗn hợp gồm bạc nitrat (0,192 g, 1,13 mmol) trong nước (3 mL) vào ở 0-5 °C. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ và sau đó giữ trong máy làm lạnh trong 18 giờ thu được chất rắn mà được lọc và làm bay hơi dịch lọc trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15 g, hiệu suất 41% và độ tinh khiết 99,3%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z: 644,11 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,97 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 4,02-3,92 (m, 5H), 4,52-4,38 (m, 4H), 4,74 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).

Ví dụ 83 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 16, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Ví dụ 83: (S)-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)metyl dihydro phosphat

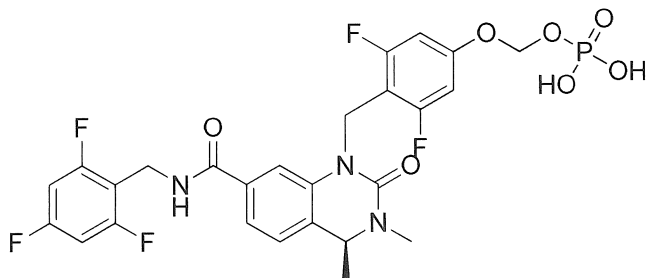


Quy trình điều chế 28: (S)-Dibenzyl-((4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)metyl) phosphat



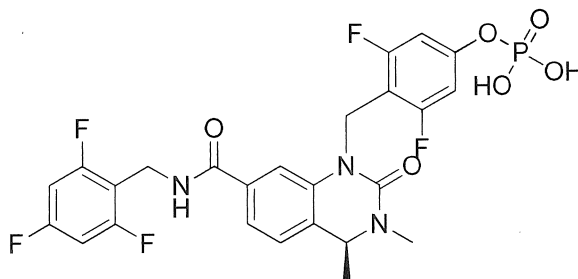
Thêm K_2CO_3 (0,0615 g, 0,44 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78) (0,15 g, 0,30 mmol) trong DMF khan (2 mL) và sau 15 phút thêm dibenzyl (clometyl) phosphat (0,106 g, 0,327 mmol) vào trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa bằng nước tiếp theo là dung dịch nước muối. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và làm bay hơi đến khô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09 g, hiệu suất 38% và độ tinh khiết >99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 796,24 [M+H].

Quy trình điều chế 29: (S)-4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)metyl dihydro phosphat (Ví dụ 83)



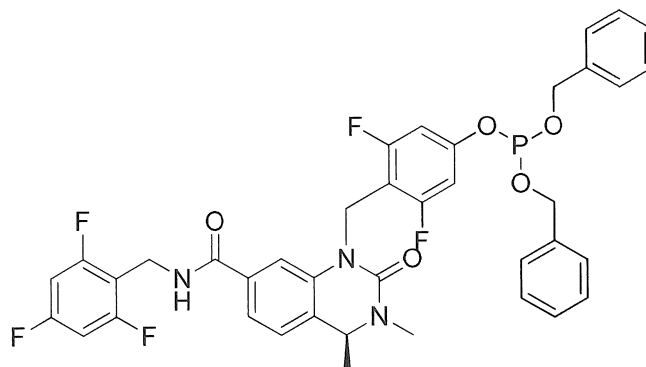
Thêm Pd 10%-C (0,03 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-dibenzyl ((4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)metyl) phosphat (Quy trình điều chế 28) (0,07 g, 0,14 mmol) trong THF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trong áp suất bình cầu khí H₂ và sau khi hoàn thành phản ứng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và đi qua đệm celite ngắn. Làm bay hơi dịch lọc đến khô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028 g, hiệu suất 51,8% và độ tinh khiết >99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 616,14 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,74 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).

Ví dụ 84: (S)-4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl dihydro phosphat



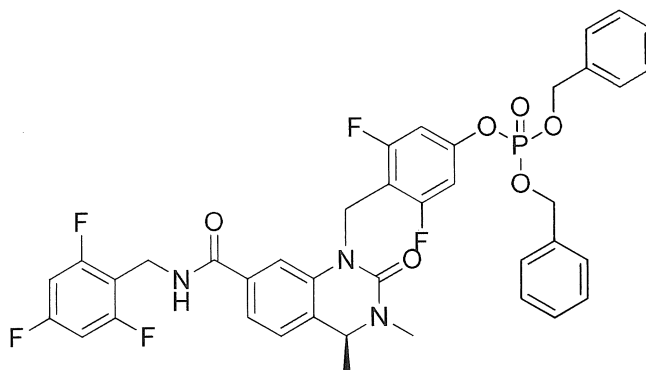
Ví dụ 84 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 17, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 30: (S)-Dibenzyl (4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl) phosphit



Thêm tetrazol (0,026 mL, 0,30 mmol) tiếp theo là dibenzyl-diisopropylphosphoramidit (0,20 mL, 0,71 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78) (0,15 g, 0,30 mmol) trong axetonitril khan (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,21 g, hiệu suất 95% và độ tinh khiết >66%) ở dạng thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 750,21 [M+H].

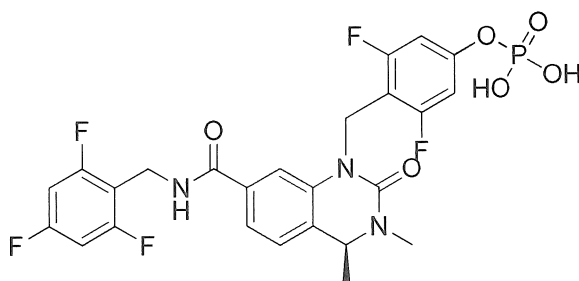
Quy trình điều chế 31: (S)-Dibenzyl-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl) phosphat



Thêm m-CPBA (0,077 g, 0,45 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-dibenzyl-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl) phosphit (Quy trình điều chế 30)

(0,21 g, 0,28 mmol) trong DCM (8 mL) trong môi trường khí trơ và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5 °C trong 1 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành; pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1 g, hiệu suất 93% và độ tinh khiết >98%) ở dạng thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 766,20 [M+H].

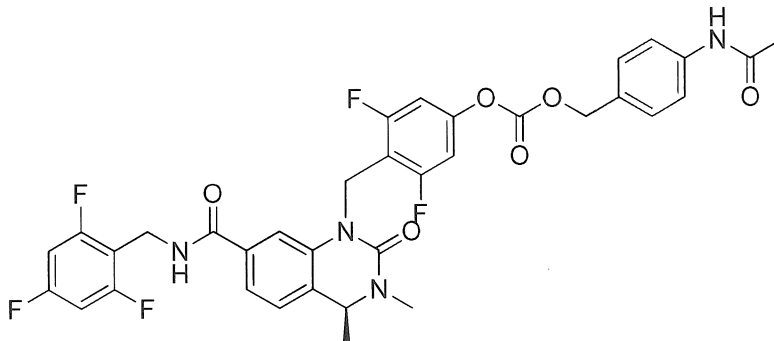
Quy trình điều chế 32: (S)-4-((3,4-Dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl dihydro phosphat (Ví dụ 84)



Thêm Pd 10%-C (0,001 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-dibenzyl-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl) phosphat (Quy trình điều chế 31) (0,1 g, 0,13 mmol) trong THF khan (4 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong áp suất bình cầu khí H₂. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc cẩn thận qua đệm celite và rửa hai lần bằng EtOAc trong môi trường khí trơ. Làm khô chất hữu cơ thu được qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,04 g, hiệu suất 40% và độ tinh khiết 99,36%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 586,12 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,50-4,40 (m, 3H), 4,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ví dụ 85 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 18, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

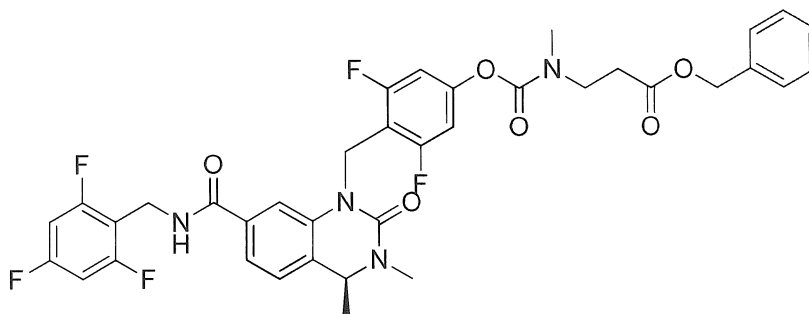
Ví dụ 85: (S)-4-Axetamidobenzyl-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl)carbonat



Thêm NaH (0,003 g, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78) (0,05 g, 0,099 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hòa tan 4-axetamidobenzyl-(4-nitrophenyl)-carbonat được tổng hợp riêng (quá trình điều chế được mô tả trong US 1996/5585397) (0,1 g, 0,30 mmol) trong DMF (2 mL) và thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng TLC và LCMS và sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,015 g, hiệu suất 21,7% và độ tinh khiết 99,75%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 697,19 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,86 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,52 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 5H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,82 (bs, 1H), 10,05 (s, 1H).

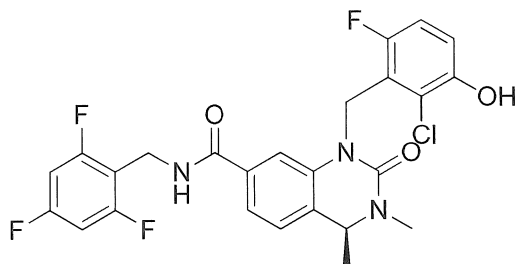
Ví dụ 86 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 19, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Ví dụ 86: (S)-Benzyl-3-(((4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbonyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)carbonyl(metyl)amino)propanoat



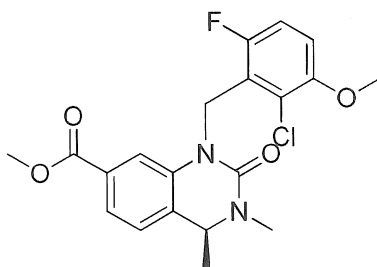
Thêm NaH (0,0095 g, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78) (0,040 g, 0,079 mmol) trong DMF (0,4 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, thêm benzyl-3-(metyl((4-nitrophenoxy)carbonyl)amino)-propanoat được tổng hợp riêng (*Syn. Comm.* **2007**, 37, 1927) (0,034 g, 0,095 mmol) trong DMF (0,2 mL) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 20 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng NaHCO₃ và dung dịch nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,022 g, hiệu suất 38% và độ tinh khiết 99,78%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 725,19 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,17 (d, *J*=6,2 Hz, 3H), 2,67 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H), 2,75 (t, *J*= 6,7 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 3,52 (t, *J*= 6,9 Hz, 1H), 3,62 (t, *J*= 6,7 Hz, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,83 (d, *J*= 15,7 Hz, 1H), 5,09 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 5,54 (d, *J*= 15,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,18 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 5H), 7,42 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,47 (bs, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ví dụ 87: (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



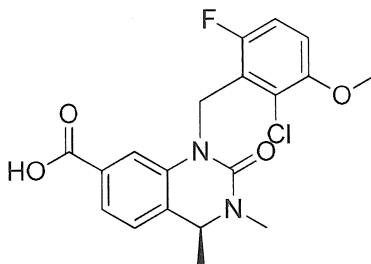
Ví dụ 87 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-2 và 13, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 33: (S)-Metyl-1-(2-clo-6-flo-3-metoxibenzy)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat



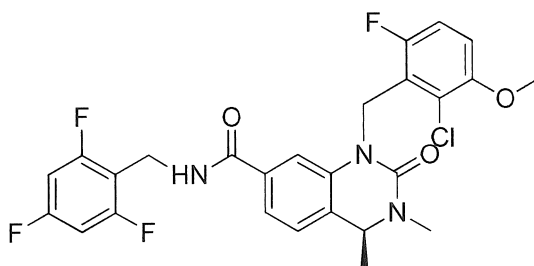
Làm mát dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 14, Bước 5) (0,28 g, 1,19 mmol) trong DMF (5 ml) đến 15-20 °C bằng bể nước lạnh và sau đó thêm từng phần nhỏ NaH (0,053 g, 1,31 mmol) vào. Sau khi bổ sung hoàn toàn, sau đó thêm 2-clo-6-flo-3-metoxibenzy bromua (0,331 g, 1,31 mmol) vào. Duy trì nhiệt độ của hỗn hợp thu được ở 20-25 °C trong 30 phút. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách đổ vào hỗn hợp nước/đá xay (100 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 30 phút. Chiết dung dịch thu được bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash (cột 24,0 g) và rửa giải bằng EtOAc 74% trong hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,448 g, hiệu suất 92% và độ tinh khiết >95%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 407 [M+H].

Quy trình điều chế 34: axit (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic



Thêm LiOH (0,37 g, 8,82 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl 1-(2-clo-6-flo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 33) (0,448 g, 1,10 mmol) trong THF/MeOH/nước (10 mL, 2:1:1) ở nhiệt độ trong phòng và duy trì toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ nữa. Kiểm soát phản ứng bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành, làm bay hơi dung môi này trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được pha loãng bằng nước và rửa bằng diethyl ete (2 x 20 mL). Làm mát lớp nước trong nước đá đến ~10-15 °C và axit hóa bằng HCl 6N đến độ pH~2-3. Chiết dung dịch thu được bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, hiệu suất 92,5% và độ tinh khiết >95%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 393 [M+H].

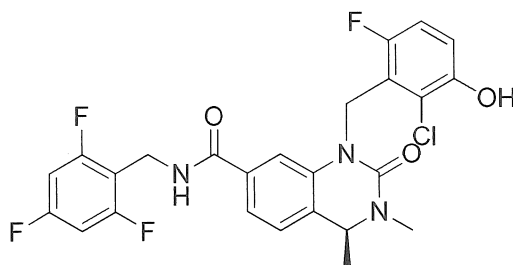
Quy trình điều chế 35: (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 88)



Thêm HBTU (0,464 g, 1,22 mmol) tiếp theo là TEA (0,368 mL, 2,55 mmol) ở 10-15 °C vào dung dịch được khuấy chứa axit (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 34) (0,4 g, 1,02 mmol) trong DCM (20 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 5 phút. Sau đó thêm 2,4,6-triflobenzylamin (0,164 mL, 1,12 mmol) vào và duy trì nhiệt độ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng UPLC-MS và sau khi hoàn thành pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và rửa lớp hữu cơ đã

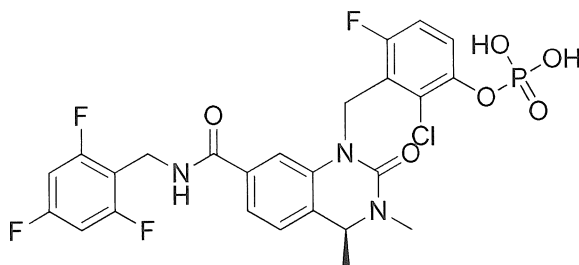
phân tách bằng HCl 2N, tiếp theo là dung dịch NaHCO₃ bão hòa và cuối cùng là với dung dịch nước muối. Làm khô các chất hữu cơ được gộp lại qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,52 g, hiệu suất 98% và độ tinh khiết 99,8%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 536,13 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,50-4,53 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 15,75 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,77 (bs, 1H).

Quy trình điều chế 36: (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 87)



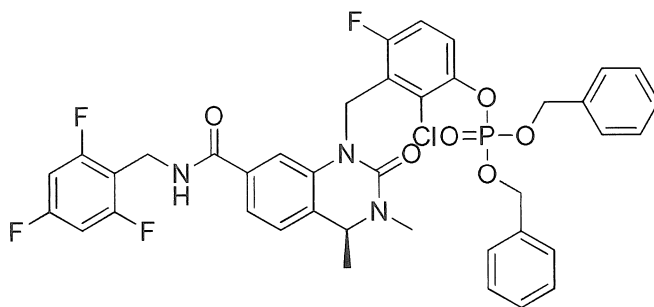
Thêm BBr₃ (9,345 mL, 9,35 mmol, dung dịch 1M trong DCM) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flo-3-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 88) (2,0 g, 3,74 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0-25 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành phản ứng, đập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối và làm khô qua Na₂SO₄ khan. Cô dung môi này trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g, hiệu suất 56,45% và độ tinh khiết 99,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 522,15 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,23 (d, *J* = 6,55 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 2H), 4,86 (d, *J* = 15,75 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 15,75 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 9,45 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 7,75 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,77 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 10,15 (bs, 1H).

Ví dụ 89: (S)-2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenyl dihydro phosphat



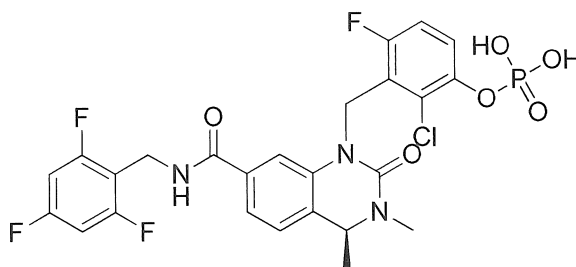
Ví dụ 89 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 17, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 37: (S)-Dibenzyl-(2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenyl) phosphat



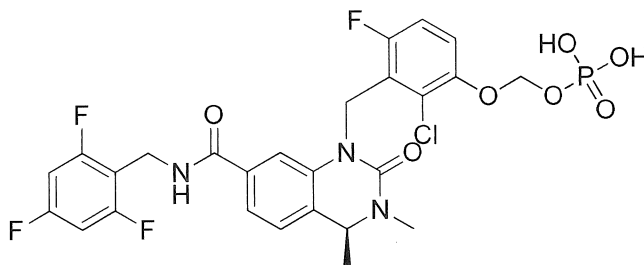
Thêm DMAP (0,004 g, 0,031 mmol) tiếp theo là CCl_4 (0,22 mL, 1,43 mmol) và DIPEA (0,11 mL, 0,60 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 87) (0,15 g, 0,28 mmol) trong axetonitril (10 mL) trong môi trường khí trơ ở 0-10 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ trong 15 phút, sau đó thêm diphenyl phosphit (0,144 mL, 0,414 mmol) vào và duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này ở 0-10 °C trong 2 giờ. UPLC-MS chỉ ra phản ứng kết thúc, mà được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước của dikali hydro phosphat và chiết bằng EtOAc, làm khô và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng hệ thống Combi-flash (20 g cột, trung hòa sơ bộ bằng EtOAc:hexan:TEA (50:50:1) sử dụng EtOAc 70% trong hexan làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2 g, hiệu suất 89% và độ tinh khiết >94%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 782 [M+H].

Quy trình điều chế 38: (S)-2-Clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenyl dihydro phosphat (Ví dụ 89)



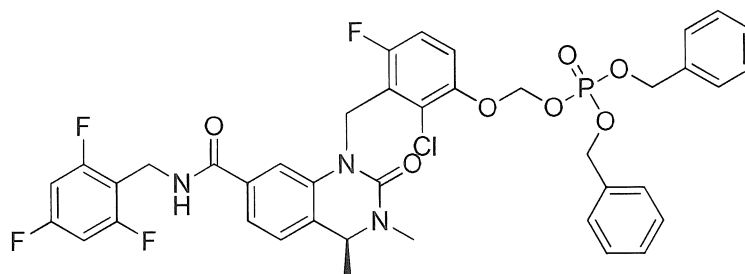
Thêm Pd 10%-C (0,05 g, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-dibenzyl-(2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenyl) phosphat (Quy trình điều chế 37) (0,18 g, 0,23 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ trong phòng và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong áp suất bình cầu khí H₂ trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng LCMS hoặc TLC) lọc hỗn hợp này qua đệm celite và rửa cẩn thận bằng THF trong môi trường khí N₂. Làm bay hơi dung môi này trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng đệm amoni axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,055 g, hiệu suất 40% và độ tinh khiết 99,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 602,2 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆ +D₂O): δ 1,22 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,50-4,42 (m, 3H), 4,87 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,52-7,19 (m, 7H), 8,78 (s, 1H).

Ví dụ 90: (S)-2-Clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)metyl dihydro phosphat



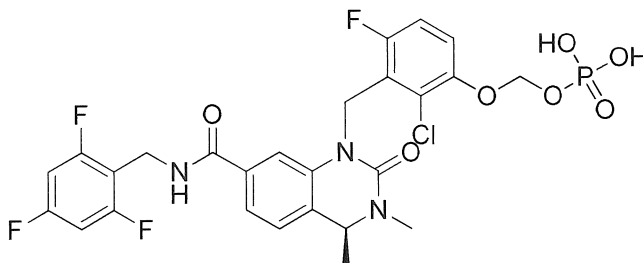
Ví dụ 90 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát 16, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 39: (S)-dibenzyl ((2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)metyl) phosphat



Thêm K_2CO_3 (0,079 g, 0,58 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 87) (0,15 g, 0,29 mmol) trong DMF khan (3 mL) ở 0-5 °C trong môi trường khí N_2 trong ống đậy kín. Sau đó sau 15 phút thêm dibenzyl (clometyl) phosphat (0,113 g, 0,35 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 60 °C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS) làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và đổ vào nước lạnh và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,165 g, hiệu suất 70% và độ tinh khiết 95%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 812,21 $[M+H]$.

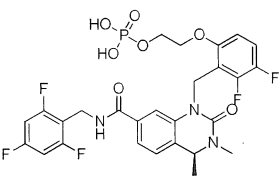
Quy trình điều chế 40: (S)-(2-Clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)metyl dihydro phosphat (Ví dụ 90)

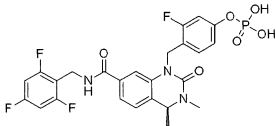
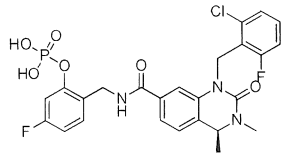


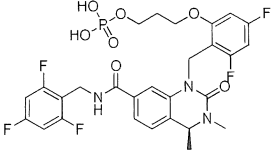
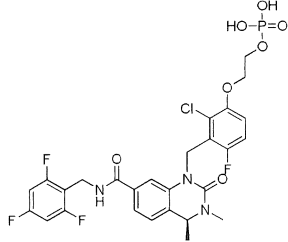
Thêm Pd 10%/C (80 mg, 50% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-dibenzyl ((2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)-metyl) phosphat (Quy trình điều chế 39) (0,165 g, 0,20 mmol) trong THF (3 mL) trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong áp suất bình cầu khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút

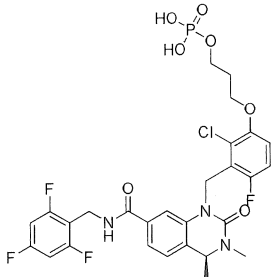
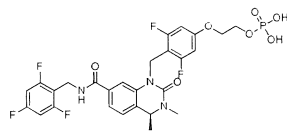
nữa. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng UPLC-MS) pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và đi qua đệm celite. Làm bay hơi dịch lọc thu được trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028 g, hiệu suất 22% và độ tinh khiết >98%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 632,04 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,22 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,90 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,51 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (bs, 3H), 7,38 (bs, 2H), 7,47 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

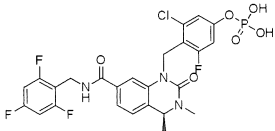
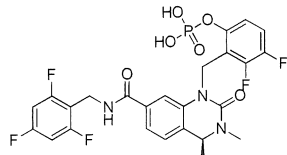
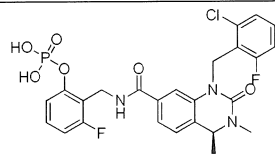
Các quy trình tương tự sau đây được mô tả trong Quá trình điều chế 37-40, nhiều ví dụ chứa phosphat được tổng hợp như được thể hiện trong các bảng dưới đây. Các ví dụ mà phosphat được xuất phát từ đó được chỉ ra trong các bảng.

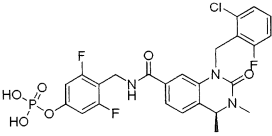
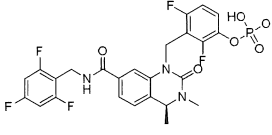
Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
Ví dụ 91(Ví dụ 242)		(S)-2-(2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,4-diflophenoxy)ethyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, <i>J</i> = 5,85 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,95 (s, 1H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,50 (s, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,92 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 9,13 (bs, 1H)	628,12 [M-H]

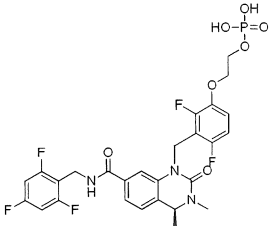
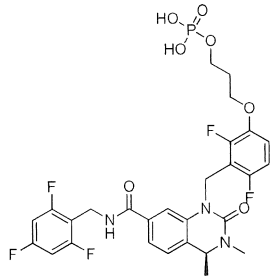
Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
Ví dụ 92(Ví dụ 181)		(S)-4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3-flophenyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, J = 6,25 Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,60 (d, J = 6,35 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 16,55 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,55 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,05 (d, J = 10,45 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 8,84 (bs, 1H).	566,16 [M-H]
Ví dụ 93(Ví dụ 253)		(S)-2-((1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamido)methyl)-5-flophenyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,97 (d, J = 16,00 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,10 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,98-7,30 (m, 6H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).	566,12

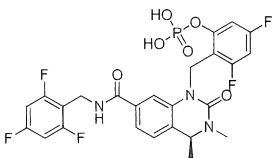
Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
Ví dụ 94(Ví dụ 275)		(S)-3-(2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenoxy)propyl dihydrophosphat	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 1,86 (t, <i>J</i> = 6,05 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,73 (d, <i>J</i> = 6,65 Hz, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,56 (t, <i>J</i> = 6,45 Hz, 1H), 4,93 (d, <i>J</i> = 16,05 Hz, 1H), 5,40 (d, <i>J</i> = 16,55 Hz, 1H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,43 (t, <i>J</i> = 11,7 Hz, 2H), 9,24 (s, 1H)	644,16
Ví dụ 95(Ví dụ 137)		(S)-2-(2-clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenoxy)ethyl dihydrophosphat	(500 MHz; DMSO-d ₆ +D ₂ O): δ 1,21 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,95 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 4,37 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,87 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 15,85 Hz, 1H), 7,02-7,12 (m, 4H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,85 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,40 (s, 1H),	646,05

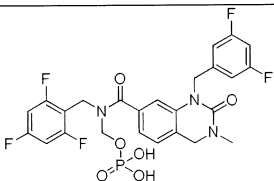
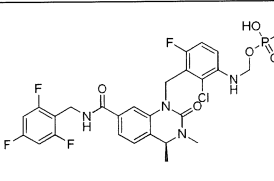
Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
Ví dụ 96(Ví dụ 138)		(S)-3-(2-clo-3- ((3,4-dimetyl- 2-oxo-7- ((2,4,6- triflobenzyl)ca rbamoyl)-3,4- dihydroquinaz olin-1(2H)- yl)metyl)-4- flophenoxy)pr opyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,21 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 1,92-1,97 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,83 (dd, <i>J</i> ' = 6,2 Hz, <i>J</i> '' = 12,95 Hz, 2H), 4,04 (dd, <i>J</i> ' = 5,95 Hz, <i>J</i> '' = 9,8 Hz, 2H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 2H), 4,91 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 7,04- 7,08 (m, 2H), 7,17- 7,20 (m, 3H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 4,95 Hz, 1H).	660,08
Ví dụ 97(Ví dụ 80)		(S)-2-(4-((3,4- dimetyl-2-oxo- 7-((2,4,6- triflobenzyl)ca rbamoyl)-3,4- dihydroquinaz olin-1(2H)- yl)metyl)-3,5- diflophenoxy) etyl dihydro phosphat	(400 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,16 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,09 (d, <i>J</i> = 22,8 Hz, 3H), 4,43 (bs, 2H), 4,52-4,39 (m, 3H), 4,75 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 2H), 7,46- 7,17 (m, 5H), 8,76 (s,	630,07

Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
			1H)	
Ví dụ 98(Ví dụ 298)		(S)-3-clo-4- ((3,4-dimetyl- 2-oxo-7- ((2,4,6- triflobenzyl)ca rbamoyl)-3,4- dihydroquinaz olin-1(2H)- yl)metyl)-5- flophenyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,41 (d, <i>J</i> = 10,25 Hz, 1H), 4,50-4,51 (m, 2H), 4,79 (d, <i>J</i> = 15,45 Hz, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,35 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).	600 [M-H]
Ví dụ 99(Ví dụ 242)		(S)-2-((3,4- dimetyl-2-oxo- 7-((2,4,6- triflobenzyl)ca rbamoyl)-3,4- dihydroquinaz olin-1(2H)- yl)metyl)-3,4- diflophenyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,24 (d, <i>J</i> = 5,75 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 5,17 (d, <i>J</i> = 17,3 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 17,0 Hz, 1H), 7,05-7,19 (m, 5H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 9,87 (bs, 1H).	584,19 [M-H]
Ví dụ 100(Ví dụ 251)		(S)-2-((1-(2- clo-6- flobenzyl)-3,4-	(500 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H),	566,16

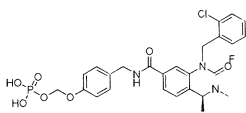
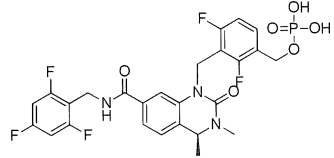
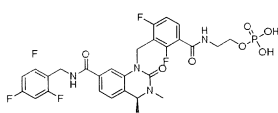
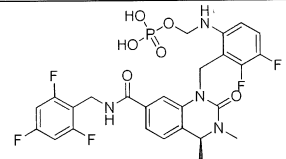
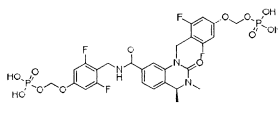
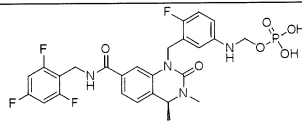
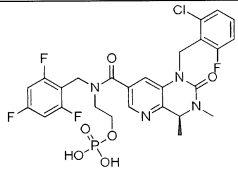
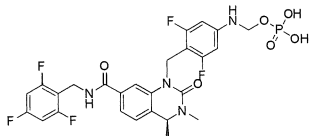
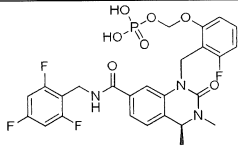
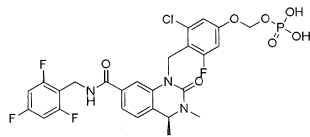
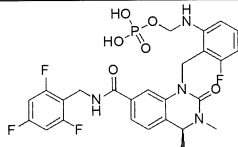
Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
		dimetyl-2-oxo- 1,2,3,4- tetrahydroquin azolin-7- carboxamido) metyl)-3- flophenyl dihydro phosphat	4,49-4,55 (m, 3H), 4,94 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J =$ 8,55 Hz, 1H), 6,99- 7,16 (m, 3H), 7,28- 7,34 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 6,75$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 9,29 (bh, 1H).	
Ví dụ 101(Ví dụ 252)		(S)-4-((1-(2- clo-6- flobenzyl)-3,4- dimetyl-2-oxo- 1,2,3,4- tetrahydroquin azolin-7- carboxamido) metyl)-3,5- diflophenyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,34-4,45 (m, 2H), 4,52 (d, $J = 6,45$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J =$ 15,85 Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 4,75$ Hz, 1H)	584,13
Ví dụ 102(Ví dụ 255)		(S)-3-((3,4- dimetyl-2-oxo- 7-((2,4,6- triflobenzyl)ca rbamoyl)-3,4-	(500 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,39-4,51 (m, 3H), 4,81 (d, $J = 15,7$ Hz,	586,13

Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
		dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl-2,4-diflophenyl dihydro phosphat	1H), 5,57 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 18,15$ Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 5H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).	
Ví dụ 103(Ví dụ 256)		(S)-2-(3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-2,4-diflophenoxy)ethyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,17 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 3,35$ Hz, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,39-4,52 (m, 3H), 4,89 (d, $J = 14,65$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 3,35$ Hz, 3H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,81 (s, 1H)	630,06
Ví dụ 104(Ví dụ 257)		(S)-3-(3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-2,4-diflophenoxy)propyl dihydro	(500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,16 (s, 3H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,83 (d, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,01 (d, $J = 2,15$ Hz, 2H), 4,39-4,52 (m, 3H), 4,87 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,95$ Hz, 1H), 6,90-	644,10

Ví dụ (được xuất phát từ)	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	NMR	LCMS [M+H]
		phosphat	6,93 (m, 1H), 7,03- 7,07 (m, 1H), 7,17- 7,20 (m, 3H), 7,18- 7,45 (m, 2H), 8,80 (d, $J = 4,45$ Hz, 1H).	
Ví dụ 105(Ví dụ 260)		(S)-2-((3,4- dimethyl-2-oxo- 7-((2,4,6- triflobenzyl)ca rbamoyl)-3,4- dihydroquinaz olin-1(2H)- yl)methyl)-3,5- diflophenyl dihydro phosphat	(500 MHz; DMSO- d ₆): δ 1,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 4,65$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 7H), 7,36 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 9,04 (s, 1H)	586,16

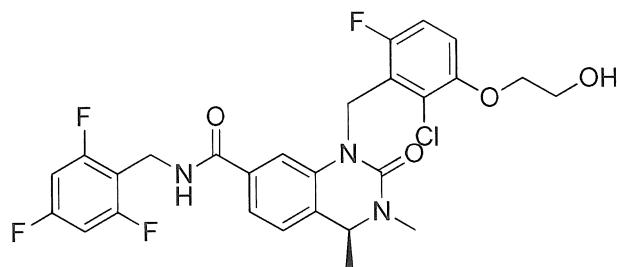
Ví dụ	Cấu trúc	Xuất phát từ ví dụ	Ví dụ	Cấu trúc	Xuất phát từ ví dụ
106		1	107		188

Ví dụ	Cấu trúc	Xuất phát từ ví dụ	Ví dụ	Cấu trúc	Xuất phát từ ví dụ
108		5	109		242
110		18	111		250
112		27	113		251
114		27	115		252
116		58	117		253
118		69	119		254
120		71	121		255
122		77	123		260
124		87	125		267

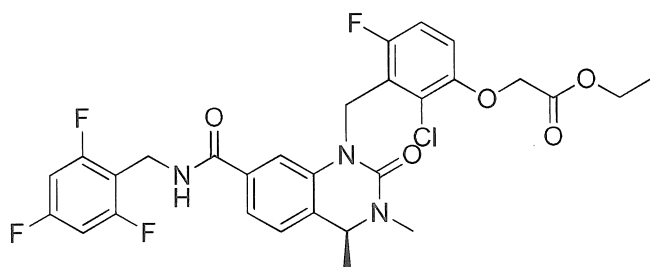
Ví dụ	Cấu trúc	Xuất phát từ ví dụ	Ví dụ	Cấu trúc	Xuất phát từ ví dụ
126		235	127		269
128		143	129		285
130		150	131		273
132		148	133		286
134		171	135		298
136		182			

Các ví dụ 137, 138, 139 và 140 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 14, 14, 18 và 19 tương ứng và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Ví dụ 137: (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

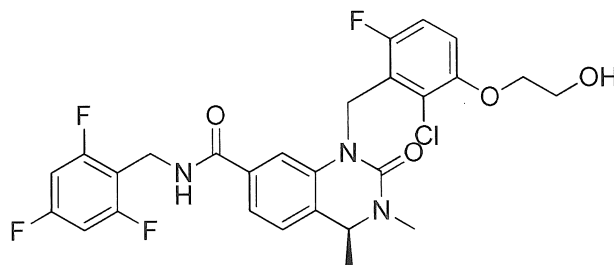


Quy trình điều chế 41: (S)-Etyl-2-(2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)axetat



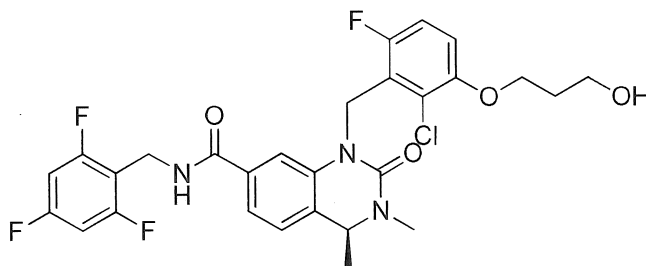
Thêm NaH (0,005 g, 0,13 mmol, huyền phù 60% trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 87) (0,06 g, 0,12 mmol) trong DMF khan (2 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 10 phút. Sau đó thêm etyl bromaxetat (0,029 g, 0,17 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy trong 5 phút ở cùng nhiệt độ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy tiếp trong 2 giờ. Phản ứng hoàn thành được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08 g, độ tinh khiết >80%) ở dạng dầu nhớt màu vàng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 608,15 [M+H].

Quy trình điều chế 42: (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 137)



Thêm NaBH_4 (0,078 g, 1,27 mmol) và LiCl (0,054 g, 1,27 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-etyl-2-(2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)-axetat (Quy trình điều chế 41) (0,075 g, 0,13 mmol) trong metanol (3 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu, làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm thu được phần cặn mà được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02 g, hiệu suất 28,7% và độ tinh khiết 98,46%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS m/z : 566,12 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,23 (bs, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,72 (bs, 2H), 4,02 (bs, 2H), 4,41-4,52 (m, 3H), 4,90 (bs, 2H), 5,54 (d, $J = 14,55$ Hz, 1H), 7,08-7,20 (m, 5H), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,78 (bs, 1H).

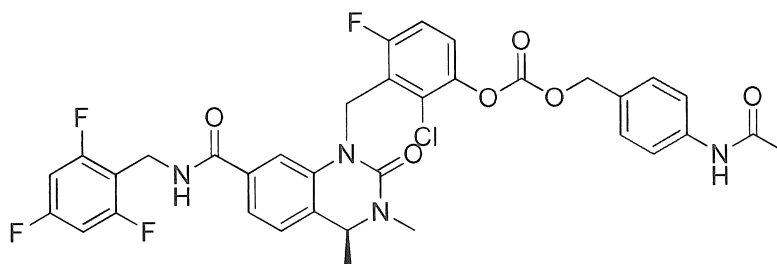
Ví dụ 138: (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



Thêm K_2CO_3 (0,053 g, 0,23 mmol) và KI (1,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 87) (0,04 g, 0,077 mmol) trong DMF khan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Thêm 3-Bromopropanol (0,0159 g, 0,12 mmol) vào hỗn hợp phản

ứng và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành đập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung H₂O và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02 g, hiệu suất 45% và độ tinh khiết 98,94%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 580,14 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,85 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,55-3,58 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,66-4,46 (m, 3H), 4,91 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 2H), 8,78 (bs, 1H).

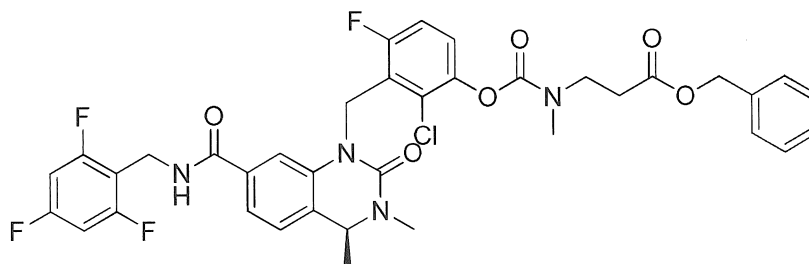
Ví dụ 139: (S)-4-Axetamidobenzyl-(2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenyl)carbonat



Thêm NaH (0,003 g, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 87) (0,05 g, 0,0959 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó hòa tan 4-axetamidobenzyl (4-nitrophenyl) carbonat được tổng hợp riêng (US 1996/5585397) (0,1 g, 0,303 mmol) trong DMF (2 mL) và thêm dung dịch này vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng TLC và LCMS và sau khi hoàn thành phản ứng pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,015 g, hiệu suất 21,9% và độ tinh khiết 99,38%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 713,14 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,53-4,39 (m, 3H), 4,96 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,50 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H),

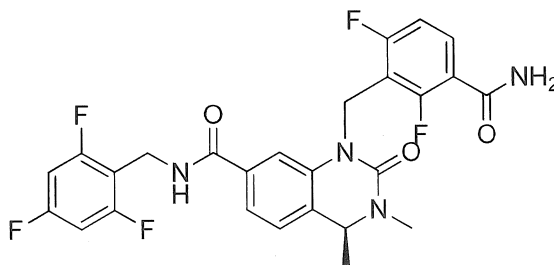
7,27 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,79 (bs, 1H), 10,06 (s, 1H).

Ví dụ 140: (S)-Benzyl 3-(((2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)carbonyl)(metyl)amino)propanoat



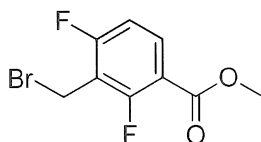
Thêm NaH (0,01 g, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 87) (0,042 g, 0,08 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, thêm benzyl 3-(metyl((4-nitrophenoxy)carbonyl)amino)-propanoat được tổng hợp riêng (*Syn. Comm.*, **2007**, 37, 1927) (0,035 g, 0,098 mmol) trong DMF (1 mL) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 3 ngày. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng TLC và LCMS và sau 3 ngày pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng NaHCO₃ và dung dịch nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,012 g, hiệu suất 20% và độ tinh khiết >99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 741,2 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,21 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 2,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,81 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,52 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,48 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 10,2$ Hz, 5H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ví dụ 141: (S)-1-(3-Carbamoyl-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



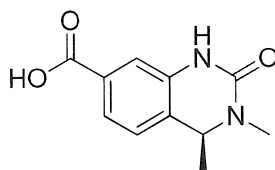
Ví dụ 141 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3 và 24, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 43: Metyl-3-(brommetyl)-2,4-diflobenzoat



Thêm NBS (0,143 g, 0,80 mmol) tiếp theo là AIBN (0,01 g, 0,06 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-2,4-diflo-3-metylbenzoat có sẵn ở dạng thương mại (0,136 g, 0,73 mmol) trong CCl₄ (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng thu được trong 3 giờ. Phản ứng hoàn thành được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18 g, hiệu suất 92% và độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn dính màu trắng nhờ.

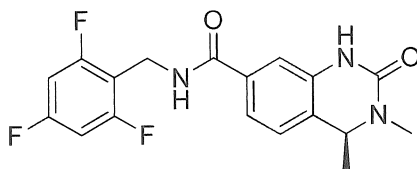
Quy trình điều chế 44: axit (S)-3,4-Dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic



Thêm LiOH.H₂O (0,358 g, 8,532 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 14) (0,25 g, 1,0672 mmol) trong hỗn hợp gồm các dung môi THF:H₂O:MeOH (12 mL, 2:1:1) ở nhiệt

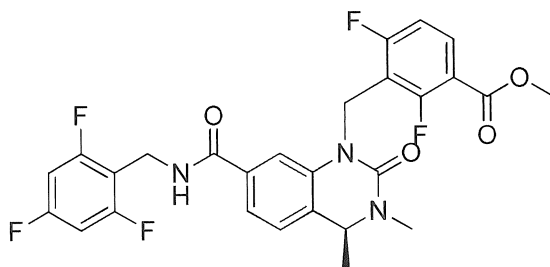
độ trong phòng và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành phản ứng, axit hóa hỗn hợp này bằng HCl 1N đến độ pH ~3-4. Pha loãng tiếp dung dịch này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25 g, độ tinh khiết 92%) ở dạng chất rắn màu vàng đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 221 [M+H].

Quy trình điều chế 45: (S)-3,4-Dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



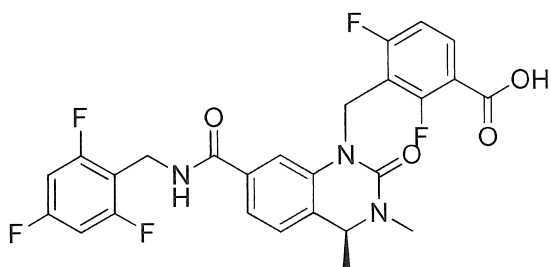
Thêm HATU (0,52 g, 1,36 mmol) tiếp theo là TEA (0,17 g, 1,70 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (S)-3,4-Dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 44) (0,25 g, 1,14 mmol) trong THF (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó thêm 2, 4, 6-triflobenzyl amin (0,219 g, 1,36 mmol) vào và khuấy tiếp toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng hoàn thành được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,28 g, hiệu suất 68% và độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 364 [M+H].

Quy trình điều chế 46: (S)-Metyl-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-2,4-diflobenzoat



Thêm NaH (0,01 g, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Quy trình điều chế 45) (0,12 g, 0,34 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0-5 °C và tiếp tục khuấy trong 15 phút. Thêm metyl-3-(brommetyl)-2,4-diflobenzoat (Quy trình điều chế 43) (0,1 g, 0,38 mmol) vào hỗn hợp này và sau đó khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0-5 °C. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS) dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2 g, độ tinh khiết 91%) ở dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 548 [M+H].

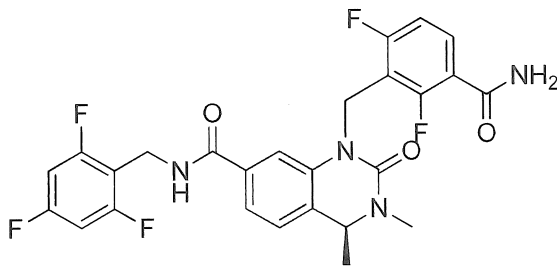
Quy trình điều chế 47: axit (S)-3-((3,4-Dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-2,4-diflobenzoic (Ví dụ 142)



Thêm LiOH.H₂O (0,036 g, 0,73 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-2,4-diflobenzoat (Quy trình điều chế 46) (0,2 g, 0,37 mmol) trong hỗn hợp gồm các dung môi THF:H₂O:MeOH (8 mL, 2:1:1) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, axit hóa hỗn hợp phản ứng

này bằng HCl 1N đến độ pH ~3-4. Pha loãng tiếp dung dịch đã dập tắt bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,14 g, hiệu suất 72% và độ tinh khiết 99,9%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z: 534 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,55-4,39 (m, 3H), 4,92 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,08 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,82 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 13,46 (bs, 1H).

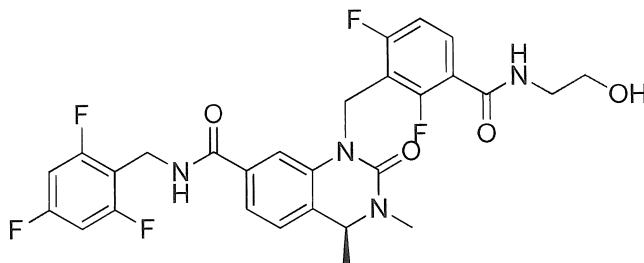
Quy trình điều chế 48: (S)-1-(3-Carbamoyl-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 141)



Thêm HATU (0,119 g, 0,31 mmol) tiếp theo là TEA (0,053 g, 0,52 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (S)-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)-carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-2,4 diflobenzoic (Ví dụ 142) (0,14 g, 0,26 mmol) trong THF (6 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó thêm amoni format (0,165 g, 2,63 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS mà được chỉ ra là biến đổi không hoàn toàn vật liệu ban đầu. Thêm tiếp cùng một lượng của HATU, TEA và amoni format vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng; pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06 g, hiệu suất 22,9% và độ tinh khiết 99,7%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z: 533,19 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,18 (d, *J* = 6,35 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,40 4,43 (m, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,52-4,55 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 15,75 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 15,9

Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,05$ Hz, 1H), 7,19-7,21 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,69 (bs, 1H), 8,84 (t, $J = 4,85$ Hz, 1H).

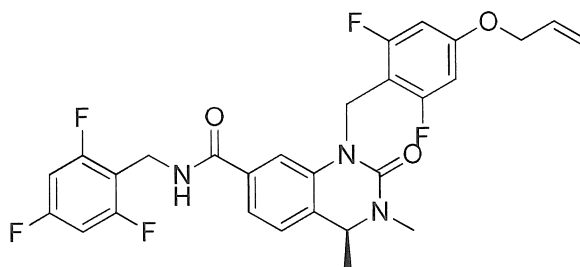
Ví dụ 143: (S)-1-(2,6-Diflo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



Thêm HATU (0,137 g, 0,36 mmol) tiếp theo là TEA (0,046 g, 0,45 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (S)-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)-carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-2,4 diflobenzoic (Ví dụ 142) (0,16 g, 0,30 mmol) trong THF (5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó thêm 2-aminoetanol (0,022 g, 0,36 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành; pha loãng khối phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch NaHCO_3 tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,065 g, hiệu suất 37,5% và độ tinh khiết 99,8%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z : 577,17 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 3H), 4,74 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 8,23 (bs, 1H), 8,85 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H).

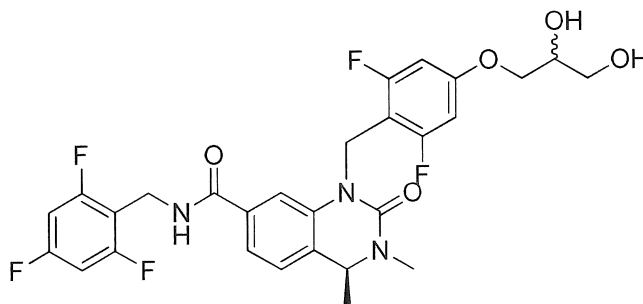
Các ví dụ 144-147 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 20-23, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Ví dụ 144: (S)-1-(4-(Allyloxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



Thêm K_2CO_3 (0,171 g, 0,74 mmol) và sau đó allyl bromua (0,043 g, 0,36 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 78) (0,15 g, 0,30 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy tiếp toàn bộ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,14 g, hiệu suất 86,5% và độ tinh khiết 96,27%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 546,24 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 4H), 4,74 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

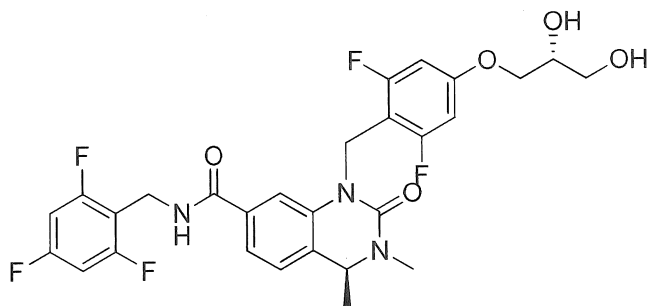
Ví dụ 145: (4S)-1-(4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



Thêm osimi tetroxit (0,0028 g, 0,011 mmol), NMO (0,0154 g, 0,13 mmol) và nước (0,1 mL) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(4-(allyloxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 144) (0,06 g, 0,11 mmol) trong axeton (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng

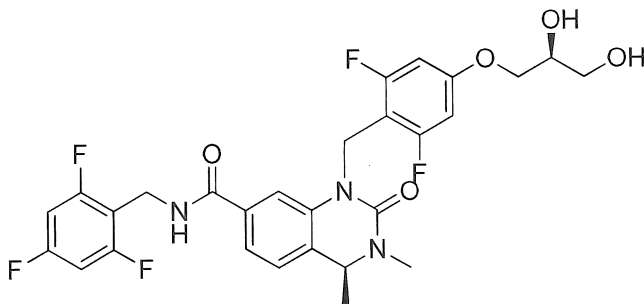
thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng; đổ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch Na_2SO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,020 g, hiệu suất 31,5% và độ tinh khiết 99,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 580,2 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO-d_6): δ 1,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,96 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 3H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 24,9$ Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,80 (bs, 1H).

Ví dụ 146: (S)-1-(4-((R)-2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



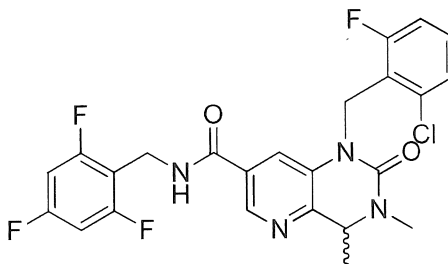
Thêm AD-mix- α (0,258 g) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(4-(allyloxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 144) (0,075 g, 0,14 mmol) trong *tert*-butanol (1 mL) và nước (1 mL) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C qua đêm. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành; pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,037 g, hiệu suất 46,4% và độ tinh khiết 99,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 580,2 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H NMR (500 MHz; DMSO-d_6): δ 1,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,40-3,38 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ví dụ 147: (S)-1-(4-((S)-2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



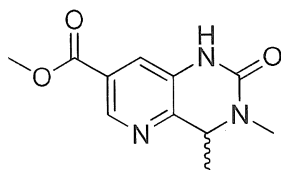
Thêm AD-mix- β (0,258 g) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(4-(allyloxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 144) (0,075 g, 0,14 mmol) trong *tert*-butanol (1 mL) và nước (1 mL) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5 °C qua đêm. Kiểm soát quá trình phản ứng bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,033 g, hiệu suất 41,4% và độ tinh khiết 99,0%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS *m/z*: 580,19 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,40-3,38 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,52 -4,47 (m, 2H), 4,75-4,68 (m, 2H), 4,98 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ví dụ 148: 1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

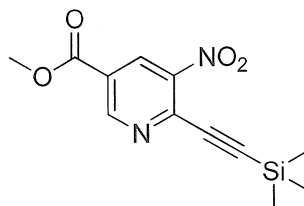


Ví dụ 148 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 49: Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylat

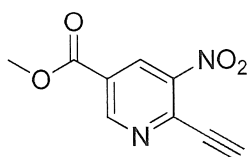


Bước 1: Metyl-5-nitro-6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinat



Loại khí dung dịch được khuấy chứa metyl 6-clo-5-nitronicotinat có sẵn ở dạng thương mại (1,0 g, 4,62 mmol) trong THF (20 mL) bằng N_2 , và sau đó thêm liên tiếp etynyltrimetylsilan (0,544 g, 5,54 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,324 g, 0,46 mmol), CuI (0,017 g, 0,089 mmol) và trietylamin (10 mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được ở 80 °C trong 3 giờ. Phản ứng hoàn thành được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,6 g, hiệu suất 46,6% và độ tinh khiết 98%) ở dạng chất lỏng giống dầu. LCMS m/z: 279 [M+H].

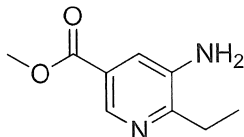
Bước 2: Metyl-6-etynyl-5-nitronicotinat



Thêm 3 giọt axit axetic tiếp theo là KF (0,069 g, 1,18 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-nitro-6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinat (Bước 1) (0,65 g, 2,34 mmol) trong DCM khan (25 mL) và MeOH (25 mL) và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Kiểm soát phản ứng bằng sắc ký TLC và sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại qua Na_2SO_4 và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,54 g, hiệu suất 100% và độ tinh khiết >85%) ở dạng gồm

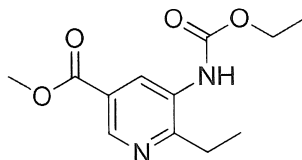
màu vàng nhạt mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.
LCMS m/z: 205,78 [M⁺].

Bước 3: Metyl-5-amino-6-etylnicotinat

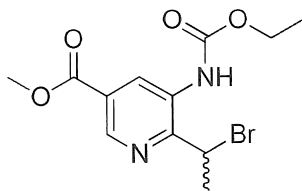


Thêm Pd 10%-C (0,0272 g, 0,26 mmol, 10% trọng lượng/trọng lượng trên cacbon) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-6-etynyl-5-nitronicotinat (Bước 2) (0,48 g, 2,32 mmol) trong EtOAc khan (15 mL) trong môi trường khí N₂ và sau đó sục hỗn hợp thu được hai lần bằng khí N₂ tiếp theo là bằng khí H₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất bình cầu khí H₂ trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc hỗn hợp này qua đệm celite ngắn và rửa đệm này bằng EtOAc x 3 trong môi trường khí trơ. Làm bay hơi dịch lọc được gộp lại đến khô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,39 g, hiệu suất 95% và độ tinh khiết >92%) ở dạng gồm màu nâu. LCMS m/z: 181,02 [M+H].

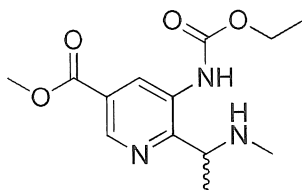
Bước 4: Metyl-5-((etoxycarbonyl)amino)-6-etylnicotinat



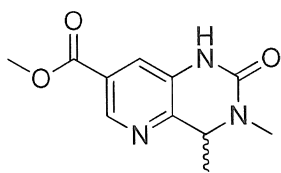
Thêm từng giọt ethylchloroformat (0,28 g, 2,58 mmol) vào dung dịch của metyl-5-amino-6-etylnicotinat (Bước 3) (0,39 g, 2,16 mmol) trong DCE khan (15 mL) và pyridin (0,37 g, 4,67 mmol) trong môi trường nitơ ở 0-5 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau khi hoàn thành phản ứng dập tắt khối phản ứng bằng cách bổ sung nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,34 g, hiệu suất 63% và độ tinh khiết >91 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS m/z: 253,01 [M+H].

Bước 5: Metyl-6-(1-brometyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)nicotinat

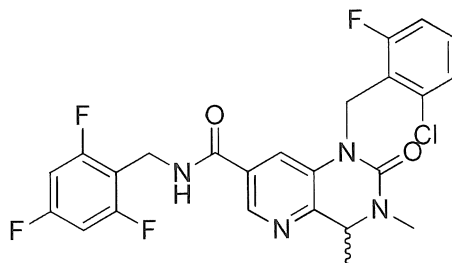
Thêm NBS (0,155 g, 0,87 mmol) và AIBN (0,013 g, 0,079 mmol) vào dung dịch của metyl-5-((etoxycarbonyl)amino)-6-etylnicotinat (Bước 4) (0,2 g, 0,79 mmol) trong CCl_4 (20 mL) trong môi trường nitơ và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 75-80 °C qua đêm. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và hoặc LCMS và sau khi tiêu thụ hết vật liệu ban đầu, dập tắt khối phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulphat bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,2 g, hiệu suất 76% và độ tinh khiết >88%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS m/z: 253,01 $[\text{M}+\text{H}]$.

Bước 6: Metyl-5-((etoxycarbonyl)amino)-6-(1-(metylamino)etyl)nicotinat

Thêm K_2CO_3 (0,417 g, 3,01 mmol) và $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0,061 g, 0,90 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-6-(1-brometyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)nicotinat (Bước 5) (0,2 g, 0,60 mmol) trong axetonitril (5 mL) trong môi trường nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng được gộp lại ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau thời điểm này, làm bay hơi dung môi này trong áp suất giảm thu được phần cặn, hòa tan phần cặn này trong nước và chiết hai lần bằng DCM. Làm khô các chất hữu cơ được gộp lại qua Na_2SO_4 và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18 g, hiệu suất 106% và độ tinh khiết >70%) ở dạng chất rắn màu nâu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 282,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

Bước 7: Metyl-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylat

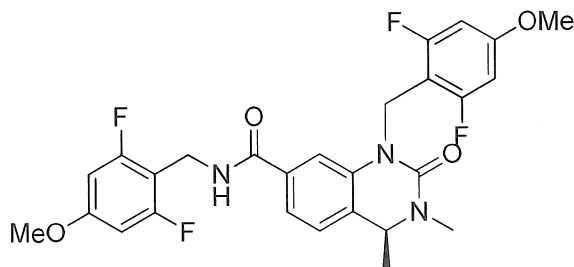
Thêm K_2CO_3 (0,09 g, 1,33 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl-5-((etoxycarbonyl)amino)-6-(1-(metylamino)etyl) –nicotinat (Bước 6) (0,18 g, 0,64 mmol) trong MeOH (5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 2 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng sắc ký TLC và sau khi hoàn thành làm bay hơi dung môi này trong áp suất giảm thu được phần cặn, hòa tan phần cặn này trong nước và chiết hai lần bằng DCM. Làm khô các chất hữu cơ qua Na_2SO_4 và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng hỗn hợp EtOAc 52% trong hexan làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,07 g, hiệu suất 46,6% và độ tinh khiết >87%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 236,02 [M+H].

Quy trình điều chế 50: 1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit (Ví dụ 148)

Thêm TEA (0,034 g, 0,34 mmol) và HATU (0,05 g, 0,13 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (được điều chế từ sản phẩm của Quy trình điều chế 49 theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 2 và 3) (0,04 g, 0,11 mmol) trong DMF khan (2 mL) trong môi trường khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 10-15 phút, thêm 2,4,6-triflobenzyl amin (0,018 g, 0,11 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC hoặc LCMS và sau khi hoàn thành đập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005 g, hiệu suất 10% và độ tinh khiết 99,0%) ở

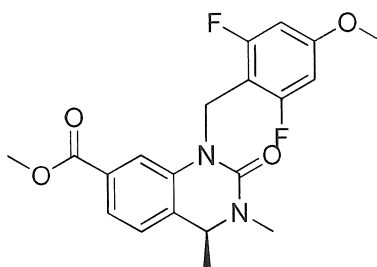
dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 507,10 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,28 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,42-4,52 (m, 2H), 4,57-4,61 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,01 (bs, 1H).

Ví dụ 149: (S)-N,1-bis(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



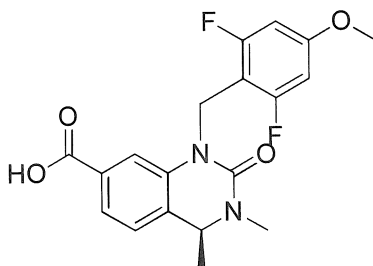
Ví dụ 149 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Các Quy trình tổng quát 1-3, và các phương pháp được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế 51: (S)-Metyl 1-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat



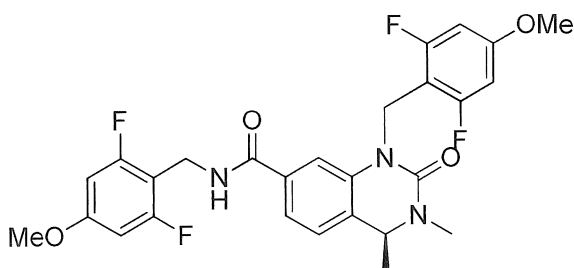
Thêm NaH (0,014 g, huyền phù 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl 3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 14) (0,1 g, 0,43 mmol) trong DMF (3 mL) ở 0-5 °C trong môi trường khí trơ và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 15 phút. Sau đó, thêm 2-(brommetyl)-1,3-diflo-5-metoxibenzen (0,119 g, 0,47 mmol) vào hỗn hợp phản ứng mà được cho khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ bằng nước lạnh tiếp theo là nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,166 g, hiệu suất 100% và độ tinh khiết >95%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 391,14 $[M+H]^+$.

Quy trình điều chế 52: axit (S)-1-(2,6-Diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic



Thêm LiOH.H₂O (0,071 g, 1,70 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl 1-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylat (Quy trình điều chế 51) (0,166 g, 0,43 mmol) trong hỗn hợp gồm các dung môi THF:H₂O:MeOH (4 mL, 2:1:1) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (được kiểm soát bằng LCMS và TLC), rửa khối phản ứng bằng EtOAc. Axit hóa lớp nước bằng HCl 1N đến độ pH 2-3 và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15 g, hiệu suất 94%) ở dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 377,12 [M+H].

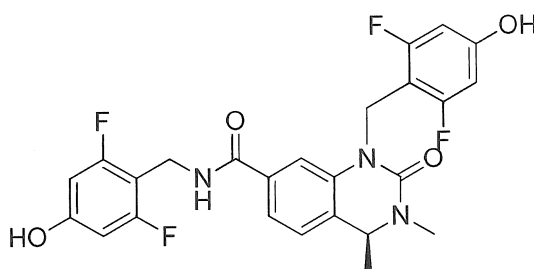
Quy trình điều chế 53: (S)-N,1-bis(2,6-Diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid (Ví dụ 149)



Thêm HATU (0,076 g, 0,20 mmol) và TEA (0,037 mL, 0,27 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (S)-1-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxylic (Quy trình điều chế 52) (0,05 g, 0,13 mmol) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 15-20 phút. Sau đó, thêm (2,6-diflo-4-metoxiphenyl)metanamin (0,020 mL, 0,13 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm soát

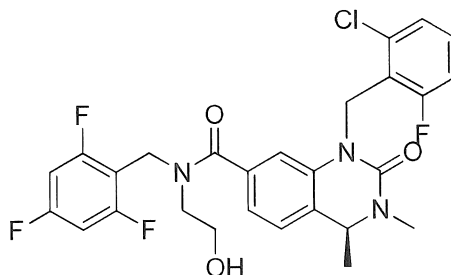
bằng sắc ký TLC và LCMS và sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch K_2CO_3 bão hòa, HCl 1N và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04 g, hiệu suất 57% và độ tinh khiết 99,9%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS m/z : 532,22 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,36-4,39 (m, 1H), 4,42-4,46 (m, 1H), 4,50-4,52 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 15,65$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 9,95$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 9,35$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,85$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 7,46 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H).

Ví dụ 150: (S)-N,1-bis(2,6-Diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

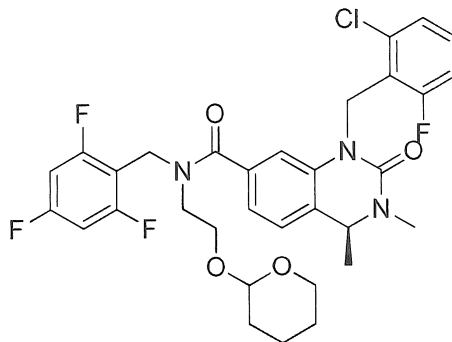


Thêm BBr_3 (0,41 mL, 0,41 mmol, dung dịch 1M trong DCM) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-N,1-bis(2,6-diflo-4-metoxibenzy)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 149) (0,11 g, 0,21 mmol) trong DCM (4 mL) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS mà được chỉ ra là biến đổi không hoàn toàn vật liệu ban đầu. Thêm một phần khác của BBr_3 (1,2 mL, 1,22 mmol) vào và sau khi tiêu thụ vật liệu ban đầu được xác nhận bằng sắc ký TLC, đập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06 g, hiệu suất 57% và độ tinh khiết 99,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z : 504,19 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,31 - 4,52 (m, 3H), 4,68 (d, $J = 15,70$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 15,65$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 9,85$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 9,25$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H), 7,44 (bs, 1H), 8,62 (bs, 1H), 10,38 (bs, 2H).

Ví dụ 151: (S)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



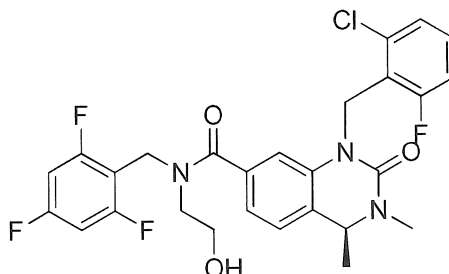
Quy trình điều chế 54: (4S)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit



Thêm NaH (5,7 g, huyền phù 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 76) (0,1 g, 0,20 mmol) trong DMF (3 mL) ở 0-5 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Thêm 2-(2-brometoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,05 g, 0,24 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy tiếp toàn bộ hỗn hợp phản ứng qua đêm. Ngày hôm sau, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60-65 °C trong 2 giờ và thêm một phần thứ hai giống hệt nhau của cả NaH và 2-(2-brometoxy)tetrahydro-2H-pyran vào và tiếp tục khuấy ở 60-65 °C trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký TLC và LCMS mà chỉ ra biến đổi chưa hoàn toàn vật liệu ban đầu. Thêm một phần thứ ba giống hệt nhau của cả NaH và 2-(2-brometoxy)tetrahydro-2H-pyran vào và gia nhiệt hỗn hợp này trong 2 giờ. Sau khi vật liệu ban đầu được tiêu thụ, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục

(0,095 g, hiệu suất 75% và độ tinh khiết >65%) ở dạng thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z: 634 [M+H].

Quy trình điều chế 55: (S)-1-(2-Cl-6-flobenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Ví dụ 151)

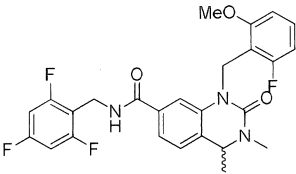
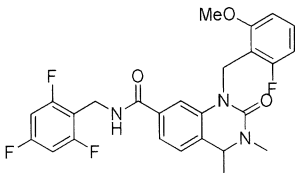


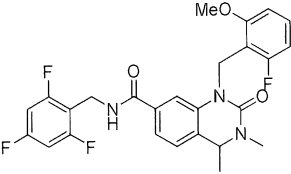
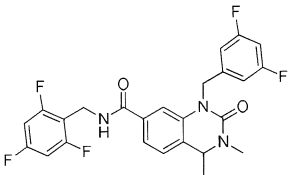
Thêm từng giọt HCl trong nước (0,3 mL, 35% trong nước) vào dung dịch được khuấy chứa (4S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit (Quy trình điều chế 54) (0,095 g, 0,19 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) ở 0-5 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng hoàn thành được xác nhận bằng TLC và LC. Làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm thu được phần cặn mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018 g, hiệu suất 21,8% và độ tinh khiết >90%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z: 550 [M+H]; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 1,25 (bs, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,97 (bs, 3H), 3,76 (bs, 2H), 4,26 (bs, 2H), 4,60 (bs, 1H), 4,88 (bs, 1H), 5,72 (bs, 1H), 7,17-7,29 (m, 6H), 7,54 (bs, 2H).

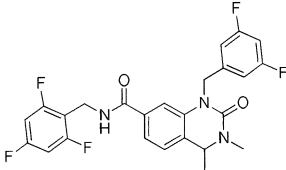
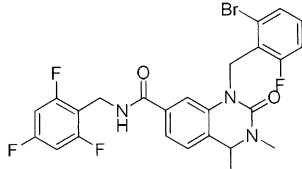
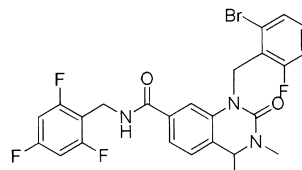
Các ví dụ 152-300

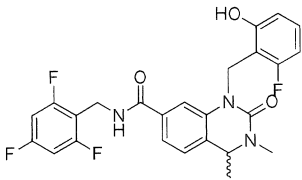
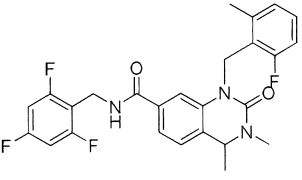
Các ví dụ 152-300 được thực hiện theo cách tương tự với Các ví dụ 74-76 bắt đầu từ quinazolin thích hợp và sử dụng các benzyl halogenua và amin thích hợp như được mô tả cho Các Quy trình tổng quát 1-14.

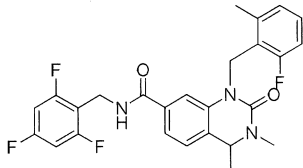
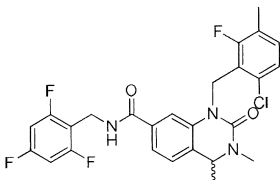
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
152		1-(3,5-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, J = 6,48 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,63 (q, J =	490,3

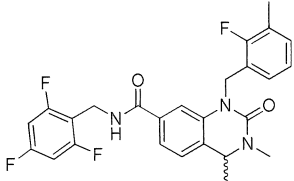
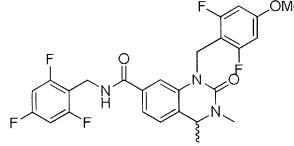
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		triflobenzyl)- 1,2,3,4- tetrahydroquina zolin-7- carboxamit	6,50 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,24 (d, $J = 7,84$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 8,81 (t, $J = 5,02$ Hz, 1H).	
153		1-(2-fluoro-6-methoxybenzyl)- 3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)- 1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7- carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,14 (d, $J = 6,12$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,40-4,48 (m, 3H), 4,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 15,36$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 9,36$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 4H), 7,33 (d, $J = 7,48$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,70 (bs, 1H).	501,8
154	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-fluoro-6-methoxybenzyl)- 3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)- 1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7- carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,14 (d, $J = 6,48$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,43 (d, $J = 4,56$ Hz, 2H), 4,48 (q, $J = 6,48$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 15,44$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 15,48$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 9,28$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J =$	502,3

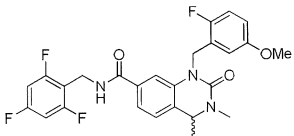
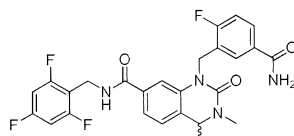
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			8,44 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,70 (t, J = 4,96 Hz, 1H).	
155	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-fluoro-6-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,14 (d, J = 6,52 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,48 (q, J = 6,36 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,44 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 15,44 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 9,28 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,70 (t, J = 4,92 Hz, 1H).	502,2
156	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(3,5-difluorobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,63 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,88 (d, J = 6,76 Hz, 2H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,24 (d, J = 7,84 Hz,	490,3

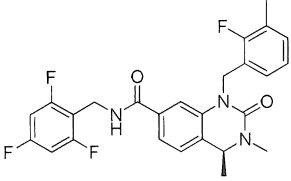
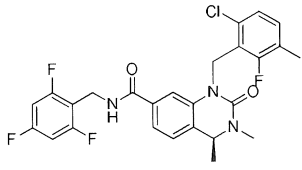
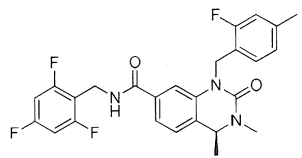
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit	1H), 7,44 (d, $J = 7,64$ Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H).	
157	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(3,5-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,63 (q, $J = 6,44$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 6,88$ Hz, 2H), 7,07-7,15 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H).	490,3
158	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-brom-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (d, $J = 6,48$ Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,53 (q, $J = 6,48$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 15,76$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 15,72$ Hz, 1H), 7,13-7,27 (m, 5H), 7,39-7,46 (m, 3H), 8,73 (t, $J = 4,96$ Hz, 1H).	550,1
159	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-brom-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (d, $J = 6,32$ Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,39-4,45 (m, 2H), 4,53 (q, $J = 6,64$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 15,68$ Hz, 1H), 5,14-7,25 (m, 5H),	550,2

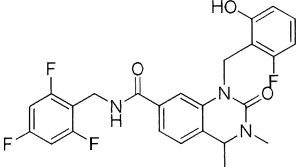
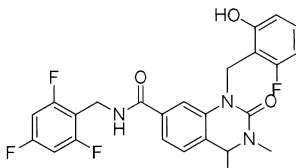
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		zolin-7-carboxamit	7,39-7,46 (m, 3H), 8,74 (bs, 1H).	
160		1-(2-fluoro-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,37-4,45 (m, 2H), 4,48 (q, J = 6,36 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,48 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 9,92 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,02 (dd, J_1 = 8,24 Hz, J_2 = 15,12 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,68 (t, J = Hz, 1H), 10,24 (s, 1H).	488,2
161	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-fluoro-6-methylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,20 (d, J = 6,48 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,41-4,45 (m, 2H), 4,53 (q, J = 6,52 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,72 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,72 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 10,44 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,84 Hz,	485,7

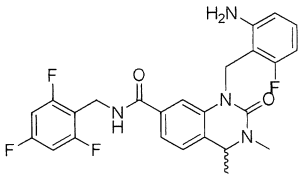
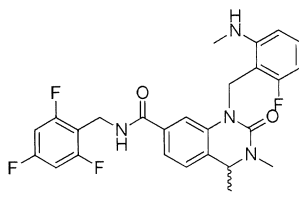
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			1H), 7,42 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H).	
162	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-fluoro-6-methylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,20 (d, <i>J</i> = 6,52 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,41-4,45 (m, 2H), 4,53 (q, <i>J</i> = 6,52 Hz, 1H), 4,83 (d, <i>J</i> = 15,72 Hz, 1H), 5,44 (d, <i>J</i> = 15,72 Hz, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 10,44 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 4H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H).	485,8
163		1-(6-clo-2-flo-3-methylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 6,55 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,42-4,49 (3, 2H), 4,54 (q, <i>J</i> = 6,15 Hz, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 5H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,85 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 4,85 Hz, 1H).	520,4

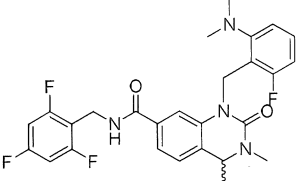
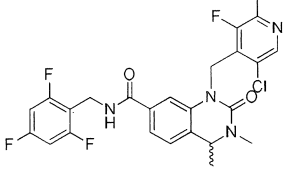
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
164		1-(2-flo-3-methylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,39 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 4,61 - 4,65 (q, <i>J</i> = 6,35 Hz, 1H), 5,03 (d, <i>J</i> = 19,95 Hz, 1H), 5,23 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1H), 6,80 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,85 Hz, 1H), 7,43-7,44 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,1 Hz, <i>J</i> ₂ = 7,75 Hz, 1H), 8,84 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H).	486,24
165		1-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 2H), 4,73 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,05 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,80 (t, <i>J</i> = 4,95 Hz, 1H).	520,18

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
166		1-(2-fluoro-5-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,40 (d, <i>J</i> = 5Hz, 2H), 4,61-4,65 (q, <i>J</i> = 6,35 Hz, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> = 16,85 Hz, 1H), 5,26 (d, <i>J</i> = 16,65 Hz, 1H), 6,53 - 6,55 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,24-7,25 (m, 2H), 7,44-7,46 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 7,8 Hz 1,0 H), 8,85 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H).	502,17
167		1-(5-carbamoyl-2-fluorobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,48 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,62 (q, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 5,06 (d, <i>J</i> = 17,52 Hz, 1H), 16,28 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 3H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,36 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).	515,3

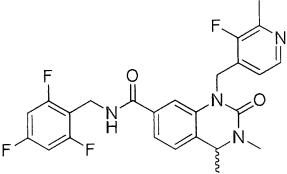
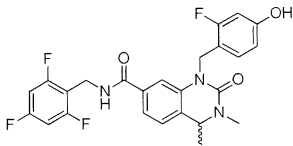
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
168		(S)-1-(2-fluoro-3-methylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,39 (t, <i>J</i> = 4,55 Hz, 2H), 4,61-4,65 (q, <i>J</i> = 6,30 Hz, 1H), 5,03 (d, <i>J</i> = 16,95 Hz, 1H), 5,22 (d, <i>J</i> = 16,95 Hz, 1H), 6,80 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,25 (m, 5H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,95 Hz, 1H), 8,84 (t, <i>J</i> = 6,55 Hz, 1H).	486,18
169		(S)-1-(6-clo-2-flo-3-methylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 5,05 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,51-4,55 (q, <i>J</i> = 6,55 Hz, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m 5H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 4,95 Hz, 1H).	520,14
170		(S)-1-(2-flo-4-methylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,26 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,36-4,44 (m,	486,18

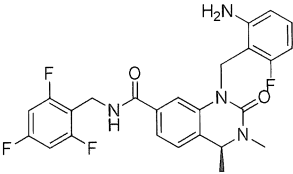
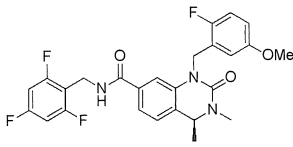
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		triflobenzyl)- 1,2,3,4- tetrahydroquina zolin-7- carboxamit	2H), 4,59-4,63 (q, J = 6,25 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 16,65 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m 2H), 7,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 4,9 Hz, 1H).	
171	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-flo-6- hydroxybenzyl) -3,4-dimetyl-2- oxo-N-(2,4,6- triflobenzyl)- 1,2,3,4- tetrahydroquina zolin-7- carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, J = 5,92 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,42-4,49 (m, 3H), 4,74 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,48 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 9,22 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,01 (q, J = 7,68 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,69 (bs, 1H), 10,25 (s, 1H).	488,0
172	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	(R)-1-(2-flo-6- hydroxybenzyl) -3,4-dimetyl-2- oxo-N-(2,4,6- triflobenzyl)- 1,2,3,4-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, J = 5,92 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,41-4,49 (m, 3H), 4,74 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,76 Hz, 1H),	487,8

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	6,49 (t, $J = 8,92$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,01 (q, $J = 7,72$ Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,69 (bs, 1H), 10,25 (s, 1H).	
173		1-(2-amino-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, $J = 6,35$ Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,40-4,52 (m, 3H), 4,81 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 16,15$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,24 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), 6,89-6,94 (q, $J = 7,25$ Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H).	487,20
174		1-(2-flo-6-(methylamino)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,12 (d, $J = 6,45$ Hz, 3H), 2,7 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,44-4,52 (m, 3H), 4,84 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 4,75$ Hz,	501,27

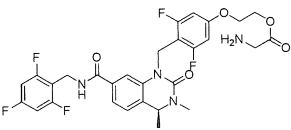
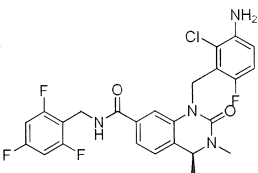
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		zolin-7-carboxamit	1H), 6,28-6,34 (m, 2H), 7,04-7,08 (q, $J = 7,85$ Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,72 (t, $J = 5,05$ Hz, 1H).	
175		1-(2-(dimethylamino)-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 2H), 4,78 (d, $J = 15,35$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J = 15,85$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), 7,08 - 7,24 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 8,65 (bs, 1H).	515,25
176		1-((5-clo-3-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (d, $J = 5,75$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,44 (bs, 2H), 4,56 - 4,57 (m, 1H), 5,0 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 15,95$ Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).	521,18

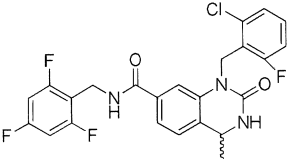
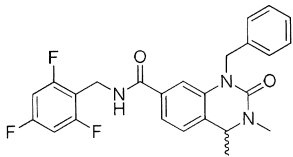
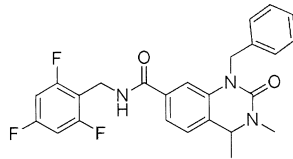
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
177		(S)-1-(6-chloro-2,3-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, <i>J</i> = 5,55 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,41-4,49 (m, 2H), 4,54-4,56 (m, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,35 (bs, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 8,81 (bs, 1H).	524,13
178		1-(2,3-diflo-6-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,40-4,44 (m, 2H), 4,49-4,53 (q, <i>J</i> = 6,45 Hz, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 5,56 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 6,69-6,81 (m, 1H), 7,16-7,21 (m 3H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,47 (bs, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 1H).	520,17
179		(S)-1-(2-chloro-3,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,39-4,50 (m, 2H), 4,52 - 4,56 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> = 15,75	524,13

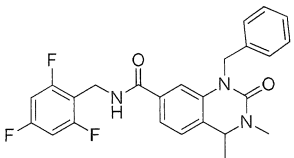
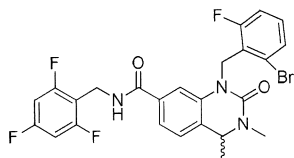
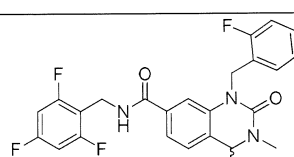
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	Hz, 1H), 5,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 3H), 8,79 (t, J = 4,9 Hz, 1H).	
180		1-((3-flo-2-methylpyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,46 (d, J = 2,85 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,39 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 4,63-4,67 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 17,65 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,86 (t, J = 5,1 Hz, 1H).	487,19
181		1-(2-flo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,88 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,56-6,48 (m, 2H), 6,87 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22-	488,13

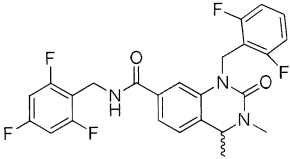
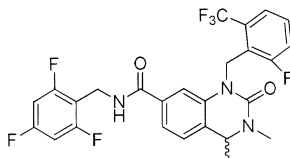
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,16 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,83 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 9,81 (s, 1H).	
182		(S)-1-(2-amino-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H), 4,44-4,50 (m, 3H), 4,82 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,35-5,42 (m, 3H), 6,24 (bs, 1H), 6,44 (bs, 1H), 6,92 (bs, 1H), 7,17-7,21 (m, 3H), 7,41 (bs, 1H), 7,65 (bs, 1H), 8,73 (bs, 1H).	487,23
183		(S)-1-(2-fluoro-5-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,40 (d, $J = 4,85$ Hz, 2H), 4,61-4,65 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 16,65$ Hz, 1H), 6,53-6,54 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 5H), 7,45 (d, $J = 7,85$ Hz, 1H), 8,85 (t, $J = 4,85$ Hz, 1H).	502,17

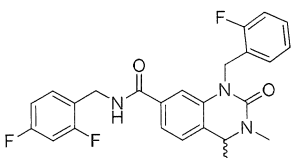
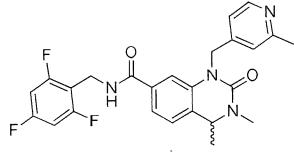
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
184		(S)-1-((5-clo-3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,59-4,55 (m, 1H), 5,00 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,39 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,83 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H).	537,13
185		(S)-metyl 2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazo lin-1(2H)-yl)metyl)-4-flobenzoat	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,54-4,41 (m, 3H), 4,99 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 5,47 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,29 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).	564,14
186		(S)-1-(3-carbamoyl-2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 2H), 4,94 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,83 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H).	549,16

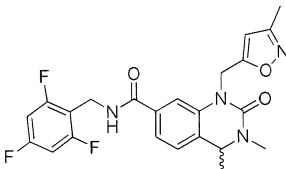
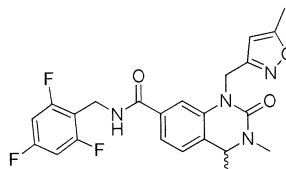
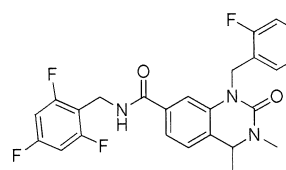
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	= 15,8 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 4H), 7,36 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).	
187		(S)-2-(4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenoxy)ethyl 2-aminoacetat	500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,13 (d, <i>J</i> = 23,8 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,70 (d, <i>J</i> = 21,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 4,21 (bs, 2H), 4,53-4,39 (m, 5H), 4,75 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 15,4 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,82 (bs, 1H).	607,16
188		(S)-1-(3-amino-2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,82 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,52 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 6,85 (t, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m,	521,17

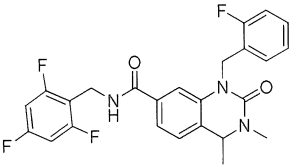
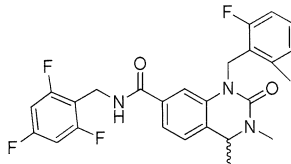
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			3H), 7,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).	
189		1-(2-chloro-6-flobenzyl)-4-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 4,43 (s, 3H), 5,02 (d, $J = 15,88$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 16,00$ Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 4H), 7,29-7,43 (m, 5H), 8,72 (bs, 1H).	492,2
190		1-benzyl-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,38 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,61 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 16,48$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 16,48$ Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 7H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 8,79 (t, $J = 4,72$ Hz, 1H).	454,2
191	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-benzyl-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, $J = 5,92$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H), 4,61 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 16,96$	454,3

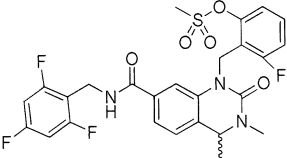
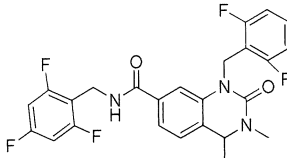
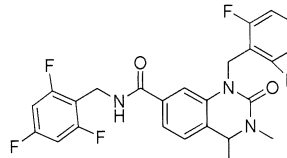
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		zolin-7-carboxamit	Hz, 1H), 5,18 (d, J = 16,44 Hz, 1H), 7,14-7,29 (m, 8H), 7,40 (d, J = 7,52 Hz, 2H), 8,79 (bs, 1H).	
192	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-benzyl-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,38 (d, J = 5,92 Hz, 2H), 4,62 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 15,68 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 16,24 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 7H), 7,28 (d, J = 6,84 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,79 (bs, 1H).	454,1
193		1-(2-brom-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, J = 6,12 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,53 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,56 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 15,84 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 5H), 7,39-7,46 (m, 3H), 8,75 (bs, 1H).	550,2
194		1-(2-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, J = 5,36 Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,39	472,3

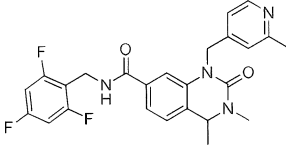
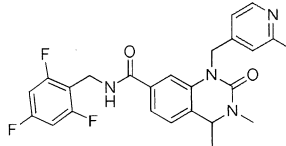
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(s, 2H), 4,62 (q, $J = 4,48$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 16,72$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 17,12$ Hz, 1H), 7,02-7,27 (m, 8H), 7,42 (d, $J = 6,44$ Hz, 1H), 8,81 (bs, 1H).	
195		1-(2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, $J = 6,44$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,37-4,54 (m, 3H), 4,85 (d, $J = 15,88$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 15,92$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,16$ Hz, 2H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 9,32$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,77 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H).	490,1
196		1-(2-(trifluoromethyl)-6-fluorobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,26 (d, $J = 6,52$ Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 4,40 (d, $J = 4,56$ Hz, 2H), 4,58 (q, $J = 6,56$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 16,64$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 16,72$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,64$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,84$ Hz, 1H),	540,1

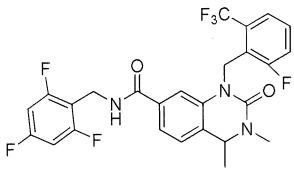
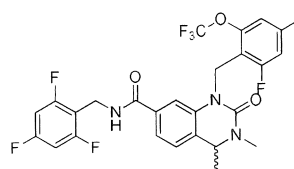
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,31 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1H), 8,74 (t, <i>J</i> = 5,24 Hz, 1H).	
197		N-(2,4-diflobenzyl)-1-(2-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, <i>J</i> = 5,88 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,40 (d, <i>J</i> = 4,04 Hz, 2H), 4,64 (q, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 5,07 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 1H), 5,25 (d, <i>J</i> = 17,16 Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,21-7,31 (m, 6H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,04 Hz, 1H), 8,95 (bs, 1H).	454,2
198		3,4-dimetyl-1-((2-metylpyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamid	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,31 (d, <i>J</i> = 6,16 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,37 (d, <i>J</i> = 3,64 Hz, 2H), 4,66 (q, <i>J</i> = 6,16 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,52 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,72 Hz, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 5,12 Hz, 1H), 8,82 (bs, 1H).	469,41

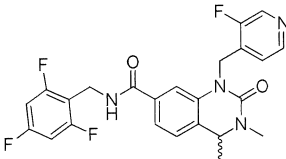
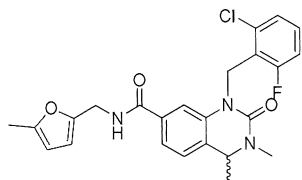
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
199		3,4-dimetyl-1-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, <i>J</i> = 6,48 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,43 (d, <i>J</i> = 5,04 Hz, 2H), 4,59 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 5,18-5,24 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,72 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,84 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,72 Hz, 1H), 8,85 (bs, 1H).	459,1
200		3,4-dimetyl-1-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23-1,26 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,42 (d, <i>J</i> = 3,25 Hz, 2H), 4,57 (q, <i>J</i> = 6,88 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,36 Hz, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 8,82 (bs, 1H).	459,4
201	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,26 (d, <i>J</i> = 6,32 Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,62 (q, <i>J</i> = 6,44 Hz, 1H), 5,04 (d, <i>J</i> = 16,68 Hz, 1H), 5,24	472,2

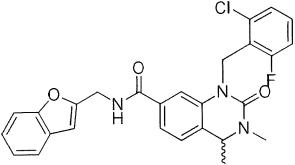
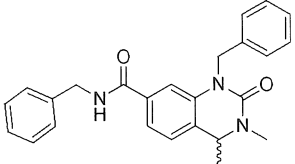
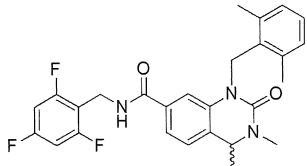
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(d, $J = 16,96$ Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,13-7,27 (m, 6H), 7,42 (d, $J = 6,88$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).	
202	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,26 (d, $J = 6,16$ Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,62 (q, $J = 6,48$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 16,48$ Hz, 1H), 7,01-7,27 (m, 8H), 7,42 (d, $J = 7,76$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).	472,2
203		1-(2-flo-6-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,20 (d, $J = 6,24$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,38-4,54 (m, 3H), 4,83 (d, $J = 16,04$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 9,56$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,24$ Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 4H), 7,38-7,42 (m, 2H), 8,74 (bs, 1H).	486,3

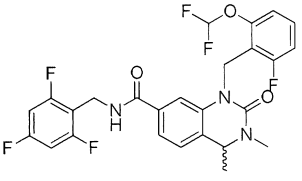
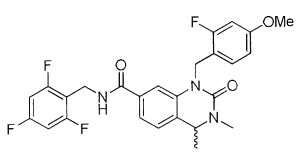
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
204		2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3-fluorophenyl metansulfonat	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,08 (d, <i>J</i> = 6,44 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,44 (bs, 2H), 4,52 (q, <i>J</i> = 6,76 Hz, 1), 4,84 (d, <i>J</i> = 16,36 Hz, 1H), 5,65 (d, <i>J</i> = 17,0 Hz, 1H), 7,12-7,28 (m, 5H), 7,37-7,42 (m, 3H), 8,72 (bs, 1H).	566,1
205	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, <i>J</i> = 6,48 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,40-4,46 (m, 2H), 4,50 (q, <i>J</i> = 6,52 Hz, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 15,84 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 15,92 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H).	490,2
206	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, <i>J</i> = 6,52 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,37-4,49 (m, 2H), 4,52 (q, <i>J</i> = 6,40 Hz, 1H), 4,85 (d, <i>J</i> = 15,84 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 15,92 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H).	490,2

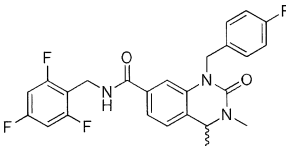
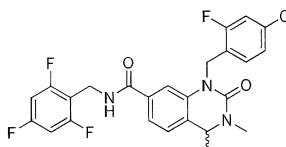
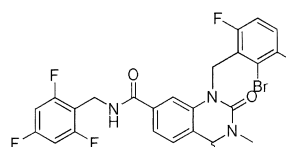
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		zolin-7-carboxamit	1H), 7,02 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,76 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H).	
207	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	3,4-dimetyl-1-((2-methylpyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, $J = 6,44$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,65 (q, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 5,12$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H).	469,0
208	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	3,4-dimetyl-1-((2-methylpyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,37 (d, $J = 4,24$ Hz, 2H), 4,65 (q, $J = 6,08$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 5,10$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,64$ Hz,	469,0

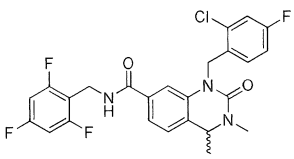
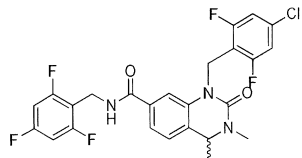
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			1H), 8,34 (d, $J = 4,68$ Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H).	
209	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	1-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(400 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,26 (d, $J = 6,72$ Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 4,40 (d, $J = 4,36$ Hz, 2H), 4,57 (q, $J = 6,52$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 16,64$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 16,68$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,64$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,84$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 7,84$ Hz, 1H), 8,74 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H).	540,0
210		1-(2,4-diflo-6-(triflometoxy)b enzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,29 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,62 - 4,66 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 17,05$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,15 - 7,26 (m, 4H), 7,43 (t, $J = 8,95$ Hz, 2H), 8,80 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H).	556,23

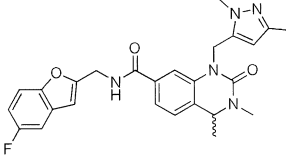
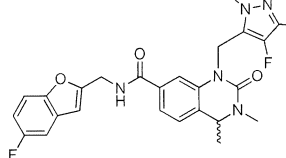
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
211		1-((3-flopyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,31 (d, <i>J</i> = 6,55 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,39 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 4,66 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 5,15 (d, <i>J</i> = 17,55 Hz, 1H), 5,24 (d, <i>J</i> = 17,55 Hz, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 5,65 Hz, 1H), 7,18-7,18 (m, 3H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 4,75 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,85 (t, <i>J</i> = 4,95 Hz, 1H).	473,24
212		1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-N-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (d, <i>J</i> = 6,55 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,53-4,57 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,95 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 5,99 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H),	456,24

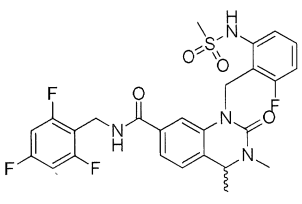
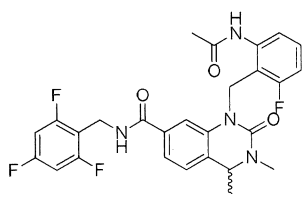
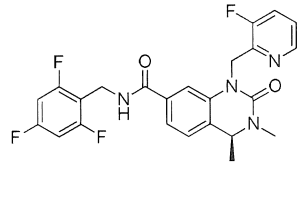
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			8,84 (t, $J = 5,65$ Hz, 1H).	
213		N-(benzofuran-2-ylmethyl)-1-(2-chloro-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,55-4,65 (m, 3H), 4,95 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 16,05$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,49-7,60 (m, 4H), 9,05 (bs, 1H).	492,56
214		N,1-dibenzyl-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, $J = 6,45$ Hz, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,63-4,67 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,07-5,21 (m, 2H), 7,23-7,49 (m, 13H), 8,98 (t, $J = 6,05$ Hz, 1H).	400,25
215		1-(2,6-dimethylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): 1,26 (d, $J = 6,55$ Hz, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,92 (s, 3H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,55-4,59 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,94,7,02 (m, 3H),	482,25

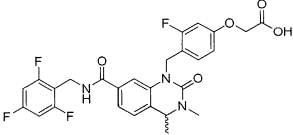
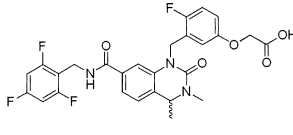
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,19-7,22 (m, 3H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 8,77 (t, $J = 5,05$ Hz, 1H).	
216		1-(2-(difluoromethoxy)-6-(2,4,6-triflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	500 MHz; DMSO-d ₆): 1,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,39-4,54 (m, 3H), 4,82 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,33-7,53 (m, 4H), 8,76 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H).	538,18
217		1-(2-(4-methoxy-2-fluorobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,40-4,42 (m, 2H), 4,60-4,61 (m, 1H), 4,93 (d, $J = 16,45$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 16,45$ Hz, 1H), 6,67-6,69 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H), 6,82-6,85 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 12,35$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 4H), 7,42 (d, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8,84 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H).	502,21

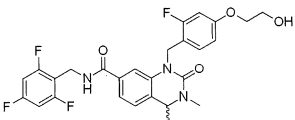
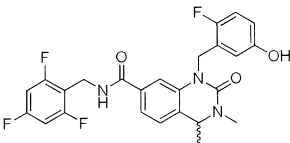
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
218		1-(4-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,40 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 4,61-4,64 (q, <i>J</i> = 6,35 Hz, 1H), 5,05-5,15 (m, 2H), 7,12-7,27 (m, 8H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,84 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H).	472,18
219		1-(4-chloro-2-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,40 (d, <i>J</i> = 4,85 Hz, 2H), 4,61-4,65 (q, <i>J</i> = 7,56 Hz, 1H), 5,05 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1H), 5,19 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 4H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 8,85 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H).	506,17
220		1-(2-brom-6-flo-3-metylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,52 - 4,56 (q, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,97 (d, <i>J</i> = 15,55 Hz, 1H), 5,47	564,12

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 10,25$ Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 8,76 (t, $J = 5,05$ Hz, 1H).	
221		1-(2-clo-4-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,32 (d, $J = 5,05$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 4,64-4,68 (q, $J = 6,35$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,93-6,95 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45-7,47 (dd, $J_1 = 1,05$ Hz, $J_2 = 7,85$ Hz, 1H), 7,51-7,54 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H), 8,84 (t, $J = 5,10$ Hz, 1H).	506,17
222		1-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,39-4,50 (m, 2H), 4,51-4,55 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz,	524,17

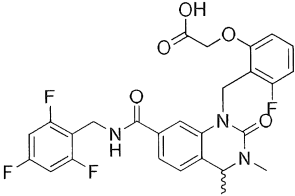
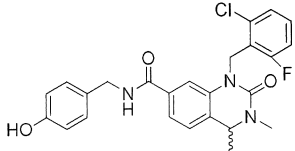
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			2H), 7,42-7,43 (m, 2H), 8,82 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 1H).	
223		1-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-N-((5-flobenzofuran-2-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,26 (d, <i>J</i> = 5,45 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,63 (bs, 3H), 4,98 (d, <i>J</i> = 16,55 Hz, 1H), 5,26 (d, <i>J</i> = 16,65 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 2H), 9,13 (bs, 1H).	476,25
224		1-((4-flo-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-N-((5-flobenzofuran-2-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, <i>J</i> = 4,25 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,60-4,66 (m, 3H), 4,95 (d, <i>J</i> = 16,75 Hz, 1H), 5,44 (d, <i>J</i> = 16,85 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 9,05 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 9,10 (bs, 1H).	494,25

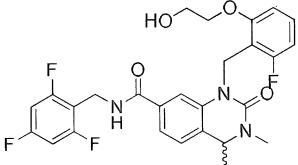
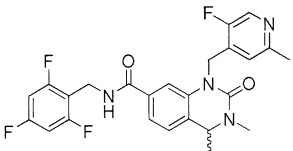
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
225		1-(2-flo-6-(metylsulfonamido)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,15 (d, <i>J</i> = 5,05 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,46-4,54 (m, 3H), 5,07 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 5,33 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 7,01 (bs, 1H), 7,20-7,23 (m, 4H), 7,3 (bs, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (bs, 1H), 8,82 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H).	565,22
226		1-(2-axetamido-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,11 (d, <i>J</i> = 5,45 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,46-4,53 (m, 3H), 4,91 (d, <i>J</i> = 15,95 Hz, 1H), 5,39 (d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 4H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 9,59 (s, 1H).	529,21
227		(S)-1-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,38 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 4,57-4,61 (q, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 5,22 (d, <i>J</i> =	473,15

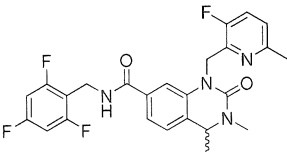
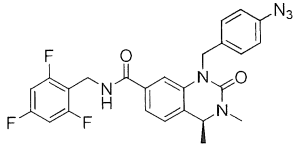
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	17,15 Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 17,05$ Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 4,45$ Hz, 1H), 8,80 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H).	
228		axit 2-(4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3-flophenoxy)axetic	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,37 - 4,45 (m, 2H), 4,59 - 4,63 (q, $J = 6,35$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,94 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 16,55$ Hz, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 7,35$ Hz, 1H), 8,84 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 13,06 (bs, 1H).	546,13
229		axit 2-(3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, $J = 6,35$ Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,40 (d, $J = 4,45$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,63-4,64	546,16

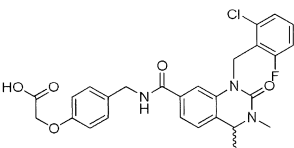
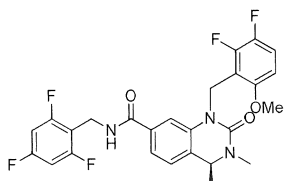
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenoxy)axetic	(m, 1H), 5,02 (d, $J = 16,75$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 6,50 (bs, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,85 (bs, 1H), 13,01 (bs, 1H).	
230		1-(2-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 4,75$ Hz, 1H), 4,81-4,96 (m, 2H), 5,19 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 11,85$ Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,182-7,25 (m, 4H), 7,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,84 (bs, 1H).	532,17
231		1-(2-flo-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, $J = 6,45$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,40 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,63-4,66 (q, $J = 6,15$ Hz, 1H), 5,0 (d, $J = 17,15$ Hz, 1H), 5,10 (d,	488,15

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		zolin-7-carboxamit	$J = 17,45$ Hz, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,59-6,60 (m, 1H), 7,01 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,85 (t, $J = 4,95$ Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).	
232		(S)-1-((3-brom-5-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,42 (bs, 2H), 5,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,18-7,47 (m, 5H), 8,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,83 (bs, 1H).	551,06
233		1-(2-flo-5-(2-hydroxyetoxy)b enzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, $J = 6,45$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,59 – 3,62 (q $J = 5,15$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 4,85$ Hz, 2H), 4,62-4,66 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 5,65$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 17,05$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J =$	532,18

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			17,2 Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 6,82 - 6,84 (m, 1H), 7,13-7,26 (m, 5H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,85 (t, <i>J</i> = 4,85 Hz, 1H).	
234		axit 2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H-yl)methyl)-3-flophenoxy)axetic	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,39-3,51 (m, 3H), 4,70-4,85 (m, 3H), 5,62 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 6,70-6,74 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,70 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 13,09 (bs, 1H).	546,17
235		1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,29-4,38 (m, 2H), 4,54-4,55 (m, 1H), 4,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H),	468,15

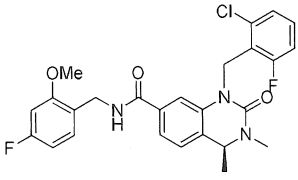
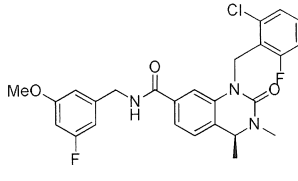
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (bs, 1H), 8,84 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H), 9,29 (bs, 1H).	
236		1-((2-flo-6-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,14 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,91 (bs, 1H), 4,03-4,04 (m, 1H), 4,44-4,45 (m, 2H), 4,50-4,52 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 16,05$ Hz, 2H), 5,62 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 6,70 (t, $J = 9,05$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 7,19-7,20 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 7,53 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H).	532,20
237		1-((5-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,33 (bs, 3H), 2,97 (bs, 3H), 4,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,63-4,67 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 5,75$ Hz, 1H), 7,16-	487,18

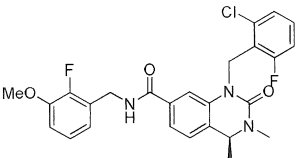
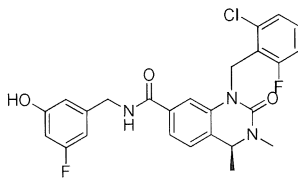
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,19 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 7,85$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,95$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,86 (t, $J = 4,85$ Hz, 1H).	
238		1-((3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,41 (d, $J = 4,45$ Hz, 2H), 4,56-4,57 (m, 1H), 5,05 (d, $J = 16,85$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 16,95$ Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,95$ Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H).	487,19
239		(S)-1-(4-azidobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 4,85$ Hz, 2H), 4,61-4,64 (q, $J = 6,15$ Hz, 1H), 5,04-5,16 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,17 – 7,26 (m, 6H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,84 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H).	495,16

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
240		axit 2-(4-((1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamido)m etyl)phenoxy)a xetic	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 2,94 (bs, 3H), 4,36-4,39 (m, 2H), 4,54-4,55 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,94 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,45 Hz, 2H), 7,14-7,33 (m, 6H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,90 (bs, 1H), 13,02 (bs, 1H).	526,19
241		(S)-1-(2,3-diflo-6-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,43-4,45 (m, 2H), 4,49-4,53 (q, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,16-7,21 (m, 3H), 7,24-7,30 (q, <i>J</i> = 9,70 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H).	520,17

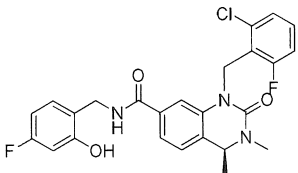
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
242		(S)-1-(2,3-diflo-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,20 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,39-4,48 (m, 2H), 4,50-4,54 (q, <i>J</i> = 6,05 Hz, 1H), 4,79 (d, <i>J</i> = 15,70 Hz, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 6,59-6,60 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,53 (bs, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 4,75 Hz, 1H).	506,16
243		(S)-1-(4-aminobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,41 - 4,42 (m, 2H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 4,96 (bs, 2H), 5,01-5,06 (m, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 8,15 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,17-7,21 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 8,84 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 1H).	469,21
244		axit (S)-2-(2-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,24 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 4,37-4,42 (m,	564,15

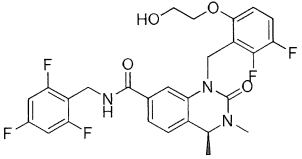
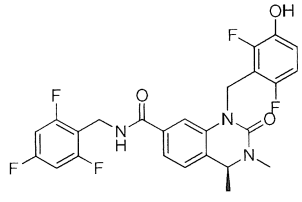
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,4-diflophenoxy)axetic	4H), 4,54-4,55 (m, 1H), 5,04 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H).	
245		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-6-metoxymethyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, $J = 6,45$ Hz, 3H), 2,943 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,40-4,49 (m, 2H), 4,51-4,55 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 2H), 8,390 (bs, 1H).	500,20
246		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2,6-diflo-4-metoxymethyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,42-4,46 (m, 1H), 4,50-4,52 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 15,05$ Hz, 1H), 5,54 (d,	518,18

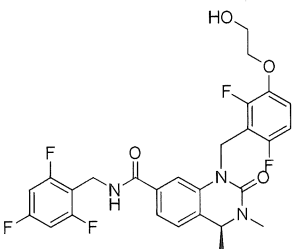
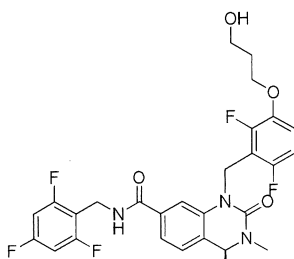
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	$^1\text{H-NMR}$	LCMS [M+H]
		carboxamit	$J = 15,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,75 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,15 \text{ Hz}$, 1H), 7,47 (bs, 1H), 8,68 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H).	
247		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-metoxymethyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,25 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,32-4,41 (m, 2H), 4,54-4,57 (q, $J = 6,25 \text{ Hz}$, 1H), 4,95 (d, $J = 15,8 \text{ Hz}$, 1H), 5,56 (d, $J = 15,85 \text{ Hz}$, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 7,13-7,18 (q, $J = 9,25 \text{ Hz}$, 2H), 7,24 (d, $J = 7,75 \text{ Hz}$, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,75 \text{ Hz}$, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,77 (t, $J = 5,65 \text{ Hz}$, 1H).	500,18
248		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(3-flo-5-metoxymethyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-	(500 MHz; DMSO- d_6): δ 1,25 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,54-4,58 (q, $J = 5,95 \text{ Hz}$, 1H), 4,94 (d, J	500,15

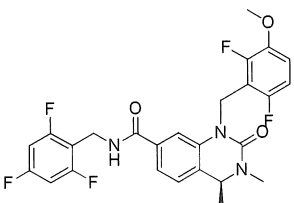
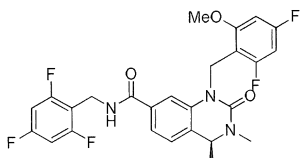
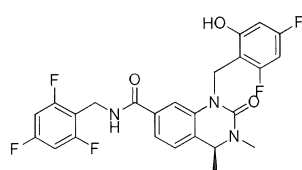
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	= 15,65 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 15,65 Hz, 1H), 6,66-6,72 (m, 3H), 7,15 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,98 (t, J = 5,45 Hz, 1H).	
249		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-3-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,43-4,52 (m, 2H), 4,53-4,57 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,16 (t, J = 9,35 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H).	500,15
250		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(3-flo-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, J = 6,45 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,32-4,42 (m, 2H), 4,54-4,57 (m, 1H), 4,94 (d, J =	486,15

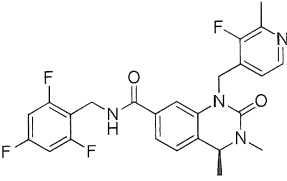
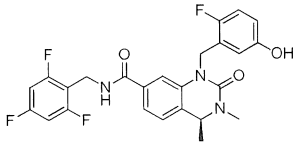
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	15,75 Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 15,65$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 9,45$ Hz, 1H), 6,51-6,55 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 9,89 (s, 1H).	
251		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,38-4,46 (m, 2H), 4,51-4,55 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,71 (bs, 1H), 10,18 (bs, 1H).	486,12
252		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,38-4,42	504,14

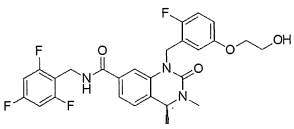
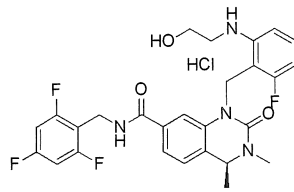
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(m, 1H), 4,51-4,55 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 9,25$ Hz, 2H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,62 (t, $J = 4,65$ Hz, 1H), 10,34 (bs, 1H).	
253		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,30-4,39 (m, 2H), 4,53-4,57 (q, $J = 6,25$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,84 (t, $J = 5,55$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H).	486,15

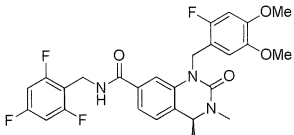
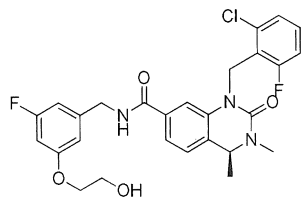
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
254		(S)-1-(2,3-diflo-6-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,15 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 2H), 4,51-4,55 (q, <i>J</i> = 6,35 Hz, 1H), 4,79 (t, <i>J</i> = 6,05 Hz, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 5,60 (d, <i>J</i> = 15,65 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,77 (t, <i>J</i> = 6,45 Hz, 1H).	550,16
255		(S)-1-(2,6-diflo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,38-4,55 (m, 3H), 4,84 (d, <i>J</i> = 15,95 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 3H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,80 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 9,80 (bs, 1H).	506,20

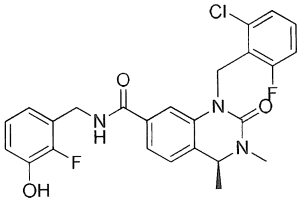
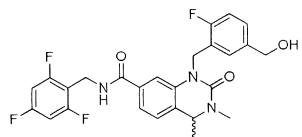
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
256		(S)-1-(2,6-diflo-3-(2-hydroxyetoxy)b enzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, <i>J</i> = 6,35 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,66-3,68 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 2H), 4,38-4,55 (m, 3H), 4,86-4,91 (m, 2H), 5,53 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 9,35 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,82 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H).	550,18
257		(S)-1-(2,6-diflo-3-(3-hydroxypropox y)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,79-1,84 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,49-3,53 (m, 2H), 4,03 (bs, 2H), 4,38-4,57 (m, 4H), 4,87 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 15,85 Hz, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 3H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,95 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,81 (t, <i>J</i> = 4,75 Hz, 1H).	564,19

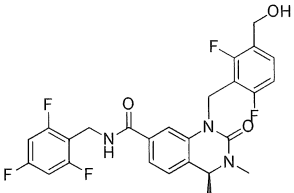
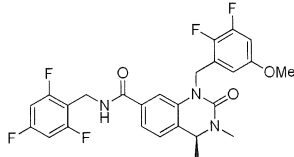
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
258		(S)-1-(2,6-diflo-3-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, <i>J</i> = 6,25 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,38-4,53 (m, 3H), 4,85 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 6,95-7,21 (m, 5H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).	520,21
259		(S)-1-(2,4-diflo-6-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): 1,15 (d, <i>J</i> = 6,35 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,44-4,50 (m, 3H), 4,70 (d, <i>J</i> = 15,55 Hz, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 6,72 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 10,45 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H).	520,18
260		(S)-1-(2,4-diflo-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, <i>J</i> = 6,35 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,40-4,50 (m, 3H), 4,69 (d, <i>J</i> = 15,55 Hz, 1H), 5,46 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H),	506,17

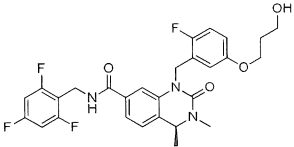
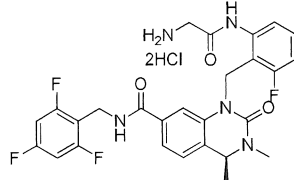
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	6,45 (d, $J = 10,35$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 9,35$ Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,76 (bs, 1H), 10,85 (bs, 1H).	
261		(S)-1-((3-fluoro-2-methylpyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,47 (bs, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,390-4,398 (m, 2H), 4,66-4,66 (m, 1H), 5,11-5,22 (m, 2H), 6,79 (bs, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,85 (bs, 1H).	487,20
262		(S)-1-(2-fluoro-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,4 (d, $J = 4,75$ Hz, 2H), 4,63-4,66 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,98-5,12 (m, 2H), 6,33-6,34 (m, 1H), 6,59-6,60 (m, 1H), 7,01 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),	488,16

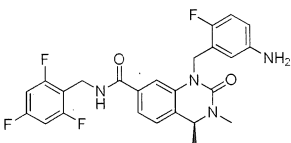
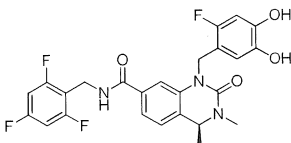
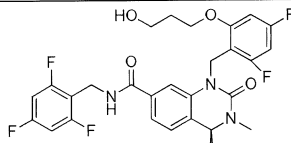
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,45 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 8,85 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).	
263		(S)-1-(2-(2-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,82 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 4,75$ Hz, 2H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,81-4,83 (m, 1H), 5,02-5,17 (m, 2H), 6,48-6,57 (m, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 7,13-7,26 (m, 5H), 7,45 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 8,86 (t, $J = 4,75$ Hz, 1H).	532,19
264		(S)-1-(2-(2-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxamit hydrochlorua	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,11 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 2H), 4,87 (d, $J = 15,85$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,32 (t, $J = 9,35$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20-	531,23

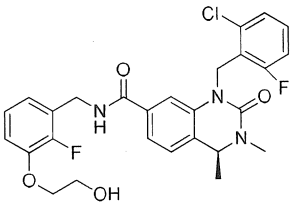
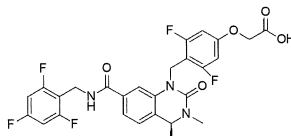
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,23 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,75 (t, $J = 4,65$ Hz, 1H).	
265		(S)-1-(2-fluoro-4,5-dimethoxybenzyl)-N-(3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,43 (d, $J = 4,25$ Hz, 2H), 4,56-4,59 (q, $J = 6,35$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 16,05$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 11,75$ Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,85$ Hz, 1H), 8,84 (t, $J = 5$ Hz, 1H).	532,20
266		(S)-1-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N-(3-fluoro-5-(2-hydroxyethoxy)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,70 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,97 (bs, 2H), 4,38-4,45 (m, 2H), 4,55 - 4,57 (m, 1H), 4,90-4,95 (m, 2H), 5,58 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 6,66-6,71 (m, 3H), 7,17-7,18 (m, 1H), 7,25 (d, $J =$	530,19

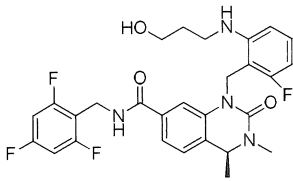
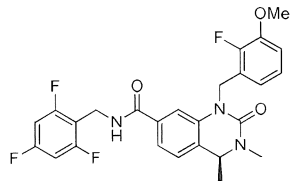
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,5 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,99 (bs, 1H).	
267		(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,41-4,51 (m, 2H), 4,53-4,57 (q, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,94 (d, <i>J</i> = 15,75 Hz, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 15,85 Hz, 1H), 6,70 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 6,84 (t, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,75 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,89 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 9,80 (bs, 1H).	486,16
268		1-(2-flo-5-(hydroxymetyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,29 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,40-4,409 (m, 2H), 4,63-4,64 (m, 1H), 5,04 (d, <i>J</i> = 16,9 Hz, 1H), 5,17 (d, <i>J</i> = 5,45 Hz, 1H),	502,17

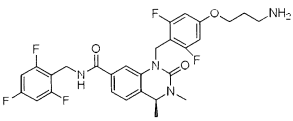
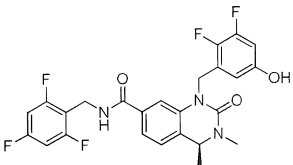
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		zolin-7-carboxamit	5,26 (d, $J = 16,75$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 4H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,85 (bs, 1H).	
269		(S)-1-(2,6-diflo-3-(hydroxymethyl)-benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,44-4,39 (m, 3H), 4,54 – 4,49 (m, 2H), 4,86 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,26 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 9,2$ Hz, 3H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,79 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H).	520,18
270		(S)-1-(2,3-diflo-5-metoxibenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,41 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 6,36 (bs, 1H), 6,99 (bs, 1H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,46 (d, $J = 7,7$ Hz,	520,16

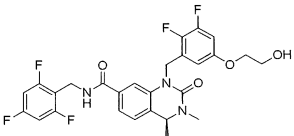
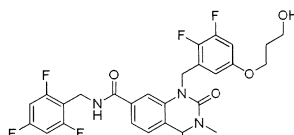
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			1H), 8,86 (bs, 1H).	
271		(S)-1-(2-(2-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,78-1,73 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,46 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 4,40 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 5,01 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 5,20 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1H), 6,50 (bs, 1H), 6,82 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,26-7,14 (m, 5H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,86 (bs, 1H).	546,19
272		(S)-1-(2-(2-(2-aminoacetamid-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit dihydroclorua	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,14 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H), 1,75 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 4,96 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 5,39 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,98 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,15 (m, 7H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,94	544,19

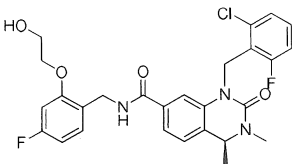
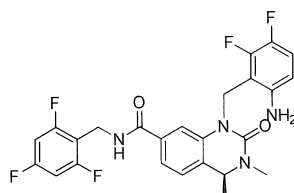
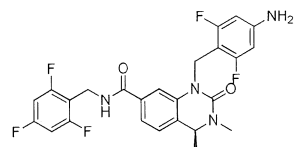
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			(bs, 1H).	
273		(S)-1-(5-amino-2-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,30 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,40 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 4,63 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 5,06-4,90 (m, 4H), 6,14 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 6,39-6,38 (m, 1H), 6,86 (t, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 4H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,84 (bs, 1H).	487,17
274		(S)-1-(2,4-dihydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,41 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 5,05 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 9,25 (s, 1H).	504,17
275		(S)-1-(2,4-diflo-6-(3-hydroxypropoxy)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,13 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 3H), 1,78 (bs, 2H),	564,19

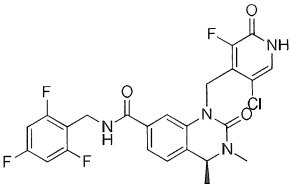
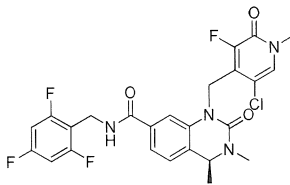
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		y)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	2,93 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 4,48-4,45 (m, 4H), 4,71 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,77-6,68 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).	
276		(S)-1-(2-chloro-6-(2-(2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)benzyl)-N-(2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,75-3,72 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 4,65$ Hz, 2H), 4,43-4,39 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 2H), 5,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H).	530,18
277		axit (S)-2-(4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,42-	564,16

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenoxy)axetic	4,38 (m, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,74 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 19,9$ Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,80 (bs, 1H).	
278		(S)-1-(2-(2,4,6-triflo-6-((3-hydroxypropyl)amino)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,11 (bs, 3H), 1,72 (bs, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,06 (bs, 2H), 3,53 (bs, 2H), 4,54-4,43 (m, 4H), 4,89 (d, $J = 15,5$ Hz, 2H), 5,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H).	545,23
279		(S)-1-(2-(2-flo-3-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H),	502,18

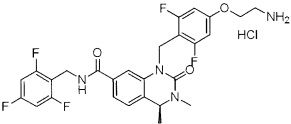
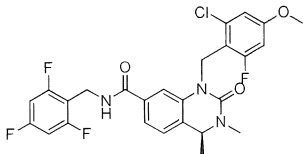
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	5,03 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 16,9$ Hz), 6,54 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,86 (bs, 1H).	
280		(S)-1-(4-(3-aminopropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,09-1,94 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 4H), 4,02 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,54-4,38 (m, 3H), 4,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,4 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,71 (bs, 2H), 8,83 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H).	563,20
281		(S)-1-(2,3-diflo-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,40 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 4,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,16-5,03 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,63 (bs, 2H), 7,27-7,14 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz,	506,17

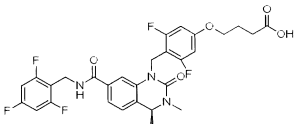
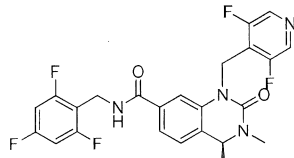
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit	1H), 8,87 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).	
282		(S)-1-(2,3-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)b enzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,40 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,85 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 5,20-5,08 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,87 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H).	550,17
283		(S)-1-(2,3-diflo-5-(3-hydroxypropox y)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,28 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,77-1,72 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 5,07 (d, <i>J</i> = 16,9 Hz, 1H), 5,23 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,0-6,99 (m, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H),	564,23

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
			7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,87 (bs, 1H).	
284		(S)-1-(2-(clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)b enzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,41 (bs, 2H), 4,56 (bs, 1H), 4,97-4,92 (m, 2H), 5,57 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,72 (bs, 1H), 6,91 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 5H), 7,51-7,47 (m, 2H), 8,75 (bs, 1H).	530,18
285		(S)-1-(6-amino-2,3-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,55-4,41 (m, 3H), 4,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,34 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,42-6,41 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,77 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H).	505,22
286		(S)-1-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,57-4,38 (m, 4H), 5,48 (d, J	505,20

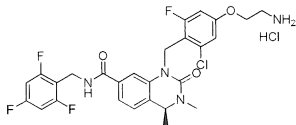
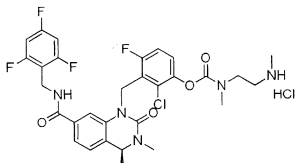
Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	= 15,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 6,09 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,76 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H).	
287		(S)-1-((5-chloro-3-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,85 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 12,47 (s, 1H).	523,16
288		(S)-1-((5-chloro-3-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,84	537,16

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		carboxamit	(s, 1H).	
289		(4S)-1-(2,6-diflo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,23-1,15 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 4,52-4,39 (m, 3H), 4,86-4,77 (m, 2H), 5,33-5,30 (m, 1H), 5,63 (t, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 7,51-7,39 (m, 3H), 8,80 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H).	534,18
290		(S)-1-(2,6-diflo-4-(2-(metylsulfonamido)etoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 3H), 2,93 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 6H), 3,30-3,27 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,74 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 2H), 7,28-7,18 (m, 4H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).	627,10
291		(S)-1-(2,6-diflo-4-(2-morpholinoetox y)benzyl)-3,4-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 2,42 (s, 4H), 2,62 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H),	619,16

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	2,93 (s, 3H), 3,54 (bs, 4H), 4,05 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,73 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H).	
292		(S)-1-(4-(2-aminoethoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit hydroclorua	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,15 (bs, 2H), 3,56 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,52-4,38 (m, 3H), 4,75 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,81 (bs, 1H).	549,23
293		(S)-1-(2-clo-6-flo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,52-4,39 (m, 3H), 4,79 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J =$	536,17

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	15,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).	
294		axit (S)-4-(4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenoxy)butanoic	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,16 (s, 3H), 1,88 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,75-4,42 (m, 4H), 4,53 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,20 (s, 3H), 7,43 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 8,80 (s, 1H), 12,23 (bs, 1H).	592,21
295		(S)-1-((3,5-diflopyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,21 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,75 (s, 1H).	491,19

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
296		(S)-1-((3-fluoro-5-methoxy-2-methylpyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,18 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).	517,21
297		(S)-1-((5-chloro-3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,25 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,61 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 3,99-3,93 (m, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,57 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 5,25 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).	567,11
298		(S)-1-(2-chloro-6-fluoro-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamidit	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,21 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,51-4,47	522,15

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit	(m, 2H), 4,73 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 5,50 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 3H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).	
299		(S)-1-(4-(2-aminoethoxy)-2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquina zolin-7-carboxamit hydroclorua	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,24 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,55-4,96 (m, 3H), 4,95 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 5H), 7,44 (s, 2H), 8,22 (bs, 3H), 8,79 (s, 1H).	565,22
300		(S)-2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)car bamoyl)-3,4-dihydroquinazo lin-1(2H)-yl)metyl)-4-	(500 MHz; DMSO-d ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,20 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 4,41-4,49 (m, 2H), 4,54 (d, <i>J</i> = 6,15 Hz, 1H), 4,99 (d, <i>J</i> =	636,25

Ví dụ	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	¹ H-NMR	LCMS [M+H]
		flophenyl metyl(2- (methylamino)et yl)carbamat hydroclorua	15,45 Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,81 (bs, 2H).	

Các thử nghiệm sinh học

Tạo dòng tế bào ổn định

- a) Các tế bào biểu hiện STING ổn định - các dòng tế bào biểu hiện STING HEK293T ổn định được tạo ra bằng cách sử dụng plasmit mua từ hãng Invivogen, CA, USA, các plasmit này chứa cADN STING tạo dòng trong véc tơ pUNO-1 dưới sự tác động của gen khởi động hEF1-HTLV và chứa cấu trúc tổ hợp mang gen chuyển hoàn chỉnh (cassette) chọn lọc Blasticidin. Các plasmit hSTING(R232), hSTING(H232), hSTING(HAQ) được mua trực tiếp từ hãng Invivogen trong khi hSTING (AQ) và hSTING (Q) được dẫn xuất từ plasmit hSTING(HAQ) và hSTING (R232) tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp tạo đột biến trực tiếp vị trí dựa trên PCR. Những véc tơ được chuyển nhiễm riêng biệt vào các tế bào HEK293T bằng cách sử dụng Lipofectamine (Invitrogen) và các tế bào được chuyển nhiễm được lựa chọn theo phương pháp lựa chọn Blasticidin. Các tế bào được chuyển nhiễm này tiếp tục được chọn lọc dòng vô tính bằng cách sử dụng phương pháp pha loãng giới hạn để có được các quần thể tinh khiết dòng vô tính của các tế bào HEK được chuyển nhiễm với từng biến thể STING của người được đề cập ở trên. Chỉ những dòng vô tính này được chọn lọc trong đó mức độ hoạt hóa độc lập với phối tử của STING là tối thiểu.
- b) Các tế bào biểu hiện gen chỉ thị luciferaza ổn định - Các dòng tế bào biểu hiện gen chỉ thị Luciferase HEK293T ổn định được tạo ra bằng cách sử dụng plasmit pCADN4 dưới sự tác động của gen khởi động dễ cảm ứng với IRF. Gen khởi động này bao gồm năm phân tử đáp ứng được kích thích bởi interferon lặp lại (ISRE)

được dung hợp với gen khởi động tối thiểu ISG54. Vector này được chuyển nhiễm vào tế bào HEK293T bằng cách sử dụng Lipofectamine (Invitrogen) và các tế bào được chuyển nhiễm được chọn theo phương pháp lựa chọn Zeocin. Các tế bào được chuyển nhiễm tiếp tục được chọn lọc tách dòng vô tính bằng các sử dụng phương pháp pha loãng giới hạn để có được các quần thể tinh khiết dòng vô tính của các tế bào HEK được chuyển nhiễm với cấu trúc gen chỉ thị luciferaza. Chỉ những dòng vô tính này được chọn lọc trong đó mức độ cảm ứng độc lập với phối tử của luciferaza là tối thiểu.

Thử nghiệm Luciferaza

5×10^5 tế bào HEK293T-hSTING-Luciferaza được chọn lọc dòng vô tính được tạo mầm trong các đĩa 384 giếng trong môi trường tăng trưởng và được kích thích bởi các hợp chất mới. Sau 20 giờ gây kích thích, chất nổi trên bề mặt được loại bỏ và hoạt tính của gen chỉ thị phụ trợ được đo bằng cách sử dụng hệ thống phát hiện quanti-Luc (Invivogen) trên máy đo quang kế Spectramax i3X.

Trong các bảng dưới đây, các khoảng giá trị EC_{50} đối với các hợp chất dùng làm ví dụ được đưa ra. Các khoảng EC_{50} được chỉ định là “A” là cho các giá trị nhỏ hơn hoặc bằng $1 \mu\text{M}$, “B” là cho các giá trị lớn hơn $1 \mu\text{M}$ và nhỏ hơn hoặc bằng $10 \mu\text{M}$, và “C” là cho các giá trị lớn hơn $10 \mu\text{M}$.

Tất cả các hợp chất trước tiên được thử nghiệm trong bước sàng lọc sơ bộ để thu được “số lần cảm ứng” so với các mức đường cơ sở về hoạt tính protein. Chỉ những hợp chất mà có số lần cảm ứng > 1 được bao gồm trong bảng và tất cả các hợp chất được xem là “có hoạt tính”.

Hoạt tính R232 ở người

Ví dụ	Hoạt tính	Ví dụ	Hoạt tính	Ví dụ	Hoạt tính	Ví dụ	Hoạt tính
1	A	68	C	168	A	234	C
2	C	69	C	169	A	235	B
3	C	70	B	170	A	236	A

4	A	71	B	171	A	237	A
5	A	72	B	172	B	238	A
6	A	73	C	173	A	239	A
7	B	74	A	174	A	240	C
8	A	75	B	175	B	241	A
9	A	76	A	176	A	242	A
10	A	77	A	177	A	243	B
11	A	78	A	178	A	244	A
12	A	79	A	179	A	245	B
13	A	80	A	180	A	246	A
14	B	81	A	181	A	247	B
15	B	82	A	182	A	248	B
16	B	83	A	183	A	249	B
17	B	84	A	184	A	250	A
18	B	85	A	185	A	251	B
19	B	86	B	186	A	252	A
20	B	87	A	187	A	253	B
21	C	88	A	188	A	254	A
22	C	89	A	189	B	255	A
23	B	90	A	190	A	256	A
24	B	91	A	191	A	257	A
25	C	92	A	192	A	258	A
26	C	93	A	193	A	259	A
27	B	94	A	194	A	260	A
28	C	95	A	195	A	261	A
29	C	96	A	196	A	262	A
30	B	97	A	197	A	263	A
31	C	99	B	198	A	264	A
32	B	101	B	199	C	265	A
33	B	102	A	200	C	266	C
34	C	103	A	201	A	267	A

35	C	104	A	202	A	268	A
36	C	105	A	203	A	269	A
37	C	137	A	204	A	270	A
38	A	138	A	205	A	271	A
39	B	139	A	206	A	272	B
40	C	140	C	207	B	273	A
41	C	141	A	208	A	274	B
42	B	142	C	209	A	275	A
43	C	143	A	210	A	276	C
44	C	144	A	211	A	277	C
45	C	145	A	212	A	278	A
46	B	146	A	213	A	279	A
47	C	147	A	214	B	280	A
48	C	148	A	215	A	281	A
49	B	149	A	216	A	282	A
50	C	150	A	217	A	283	A
51	C	151	C	218	A	284	C
52	B	152	A	219	A	285	A
53	C	153	A	220	A	286	A
54	B	154	A	221	A	287	C
55	C	155	B	222	A	288	B
56	B	156	A	223	B	289	A
57	C	157	A	224	A	290	A
58	C	158	A	225	B	291	A
59	C	159	A	226	B	292	A
60	B	160	A	227	A	293	A
61	C	161	B	228	C	294	A
62	B	162	A	229	C	295	A
63	B	163	A	230	A	296	A
64	C	164	A	231	A	297	C
65	C	165	A	232	A	298	A

66	A	166	A	233	A	299	A
67	B	167	A			300	A

Các hợp chất được lựa chọn tiếp tục được thử nghiệm hoạt tính chống lại protein STING của khí đuôi dài được biểu hiện quá mức trong các tế bào HEK293T.

Hoạt tính STING của khí đuôi dài

Ví dụ	Hoạt tính	Ví dụ	Hoạt tính	Ví dụ	Hoạt tính	Ví dụ	Hoạt tính
76	A	141	A	254	B	241	A
77	A	144	A	255	A	188	A
78	A	145	A	256	B	202	A
79	A	146	A	257	B	206	A
80	A	147	A	258	A	137	A
81	A	149	A	259	A	182	A
82	A	154	A	260	A	183	A
83	A	162	A	261	A	184	A
84	A	164	A	262	A	103	A
85	A	165	A	263	B	294	A
86	B	166	B	265	A	187	A
87	A	168	A	269	A	290	A
88	A	169	A	270	A	291	A
89	A	171	A	271	B	286	A
90	A	176	A	273	B	289	B
94.	C	177	A	275	C	101	B
95	C	178	A	281	A	102	A
96	C	179	A	282	B	295	A
97	A	180	A	283	B	296	A
105	A	232	A	209	A	300	A
138	A	242	A	231	A		
139	A	299	C	298	A		

Các dạng đa hình của STING

Các dạng đa hình nucleotit đơn của STING của người đã được mô tả, có thể ảnh hưởng đến hiệu lực chức năng của các hợp chất mà điều biến hoạt tính protein STING (xem Yi *et. al.* , Tạp chí PLoS One, tháng 10 năm 2013, số 8(10), e77846). Năm (5) dạng đa hình chính của STING của người được thể hiện trên Fig. 1, với tỷ lệ hiện mắc trong các quần thể người được chỉ rõ.

Các bảng dưới đây cho thấy hiệu lực của các hợp chất được chọn lọc của sáng chế đối với các dạng đa hình phổ biến nhất.

H232/REF

Ví dụ	Hoạt tính H232	Ví dụ	Hoạt tính H232
20	B	38	B
76	A	39	C
153	A	193	A
154	A	196	A
203	A	54	B
206	A	204	B
208	A	162	A
212	B	167	C
213	B	169	A
171	A	175	B
174	A	177	A
180	A	179	A
227	B	232	A
148	A	235	B
237	A	77	A
78	A	239	B
238	B	182	A
242	A	241	A

243	B	80	A
246	A	257	A
252	A	261	A
88	A	262	A
87	A	141	A
137	A	81	A
264	A	268	B
138	A	290	A
281	A	188	A
283	A	296	A
285	A	147	A
85	A	185	A
293	A	298	A

HAQ

Ví dụ	Hoạt tính HAQ	Ví dụ	Hoạt tính HAQ
20	B	196	A
76	A	54	B
153	A	203	A
154	A	204	B
38	B	162	A
39	C	206	A
193	A	208	A
212	B	167	C
213	B	169	A
175	B	171	A
177	A	174	A
179	A	227	B
180	A	148	A

232	A	137	A
235	B	268	B
77	A	87	A
237	A	246	A
78	A	252	A
238	B	88	A
239	B	80	A
182	A	257	A
241	A	261	A
242	A	262	A
243	B	285	A
264	B	85	A
141	A	290	A
81	A	188	A
138	A	293	A
281	A	296	A
283	A	147	A
185	A	298	A

Thử nghiệm biểu hiện gen chỉ thị đối với trục IRF & NFκB trong các tế bào THP-1

Các tế bào THP1-Dual™ (Invivogen) được dẫn xuất từ dòng tế bào đơn bào THP1 của người bằng cách hợp nhất ổn định hai cấu trúc gen chỉ thị dễ cảm ứng. Kết quả là, các tế bào THP1-Dual™ cho phép nghiên cứu đồng thời con đường NF-κB, bằng cách theo dõi hoạt tính của SEAP được tiết ra, và con đường IRF, bằng cách đánh giá hoạt tính của luciferaza được tiết ra (Lucia). 5×10^5 tế bào THP1-Dual™ đã được tạo mầm trong các đĩa 384 giếng trong môi trường tăng trưởng và được kích thích bởi các hợp chất mới. Sau 20 giờ kích thích, các chất nổi trên bề mặt được loại bỏ và các protein của gen chỉ thị dễ dàng được đo trong dịch nổi trên bề mặt của môi trường nuôi cấy tế bào bằng cách sử dụng thuốc thử quanti-Blue™ (Invivogen), thuốc thử phát hiện SEAP, và quanti-Luc™ (Invivogen), thuốc thử phát hiện luciferaza trên máy đo quang kế Spectramax i3X.

Các khoảng giá trị EC_{50} của các hợp chất dùng làm ví dụ được thử nghiệm trong thử nghiệm trên đây được đưa ra. Các khoảng giá trị EC_{50} này được chỉ định là “A” với các giá trị nhỏ hơn hoặc bằng $1\mu M$, “B” với các giá trị lớn hơn $1\mu M$ và nhỏ hơn hoặc bằng $10\mu M$, và “C” với các giá trị lớn hơn $10\mu M$.

IRF/NF κ B

Ví dụ	Hoạt tính THP-IRF	Hoạt tính THP-F κ B	Ví dụ	Hoạt tính THP-IRF	Hoạt tính THP-NF κ B
20	B	B	38	C	B
76	A	A	39	C	C
153	A	A	193	A	A
154	A	A	196	A	A
167	C	C	204	C	C
169	A	A	162	A	A
171	A	A	54	B	B
174	B	B	203	A	A
175	C	C	206	A	A
177	A	A	208	B	B
179	A	A	212	C	C
180	A	A	213	B	B
227	B	B	77	A	A
148	B	B	237	B	B
232	A	A	78	A	A
235	C	C	238	B	B
252	B	B	239	B	B
88	A	A	182	A	A
80	B	B	241	A	A
257	A	A	242	A	A
87	A	A	243	C	C

137	A	A	246	A	A
261	A	A	264	B	B
262	A	A	141	A	A
81	A	A	281	A	A
268	B	B	283	A	A
138	A	A	285	A	A
188	A	A	85	A	A
290	A	A	296	A	A
147	A	A	185	B	B
298	A	A	293	A	A

Thử nghiệm thẩm tách protein

5 x 10⁵ tế bào HEK293T-hSTING-luciferaza được chọn lọc dòng vô tính được tạo mầm trong các đĩa 24 giếng trong 500µl môi trường tăng trưởng và được kích thích bởi các hợp chất mới hoặc mẫu đối chứng là chất dẫn (VC), tức là dung môi không có hợp chất. Sau 2 giờ kích thích, các tế bào được thu hoạch qua quá trình ly tâm và các viên tế bào nhỏ được làm tan trong chất đệm RIPA (tris-Cl 20mM, NaCl 150mM, EDTA 0,5mM, NP40 1% , SDS 0,05%) chứa dung dịch hỗn hợp chất ức chế phosphatase 3 (1 lần) (Sigma) và chất ức chế protease (1 lần) (Roche) để chiết các phân đoạn tan của protein. 10 µg protein đã chiết được điện di trong gel SDS-PAGE 10% và chuyển vào các màng Immobilon-P (Millipore). Dịch thẩm tách được ủ với kháng thể đặc hiệu đối với STING đã phosphoryl hóa (Ser366), IRF3 đã phosphoryl hóa (Ser396), STING tổng số, ACTIN (Cell tín hiệu) và IRF3 (Abcam). Kháng thể thứ cấp kháng kháng thể thô được đánh dấu bằng HRP (Abcam) và cơ chất Clarity MaxTM western ECL (BioRad) được sử dụng để làm hiển thị các dải với sự trợ giúp của máy thu ảnh BioRad XRS *plus*. Các thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 2.

Phân tích các Xytokin bằng phương pháp ELISA

2 x 10⁵ tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) của người vừa mới được phân lập bằng cách sử dụng Histopaque (Sigma) từ thể cho khỏe mạnh khác nhau được kích thích bởi các hợp chất mới (10µM) trong 200µl môi trường nuôi cấy trong 6 giờ. Môi trường dịch nổi lên trên bề mặt sau khi xử lý được thu hoạch và lưu trữ ở -80°C trong các phần phân

ước khác nhau để phân tích xytokin được tiết ra. Các mức xytokin IFN β , IFN α , IL6, CXCL10 và TNF α được đo bằng cách sử dụng các hướng dẫn của các nhà sản xuất tương ứng. IFN β , IFN α được mua từ hãng PBL Assay science, IL6, CXCL10 được mua từ hãng Abcam và TNF α được mua từ các hệ thống nghiên cứu và phát triển (R&D). Các kết quả được thể hiện trên Fig. 3.

Các thí nghiệm khối u in vivo

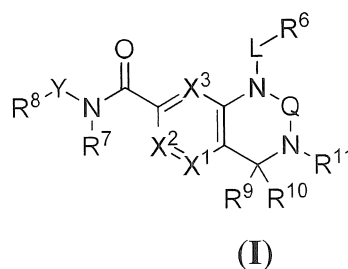
1×10^6 tế bào khối u CT26 biểu hiện một cách ổn định R232.hSTING được tiêm dưới da trong 100 μ l RPMI ở phía bên phải sườn của các con chuột Balb/C. Sau khi cấy ghép khối u, khi kích thước khối u trung bình là khoảng 50mm³ đến 70mm³, chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm khác nhau. Tổng số chuột cho mỗi nhóm là khoảng từ 5 đến 8. Các thực thể hóa học mới mà đã được thử nghiệm trong mô hình khối u này được xây dựng công thức bào chế trong PEG400 100%. Đối với các nhóm điều trị, các hợp chất được tiêm theo liều vào trong khối u ba lần trong một tuần. Các con vật đối chứng được tiêm chất dẫn thuốc qua đường tương tự và lịch biểu tương tự với việc dùng hợp chất theo liều, và được xác định là các mẫu đối chứng sử dụng chất dẫn thuốc (VC). Sự phát triển của các khối u được đo thường xuyên trong suốt quá trình nghiên cứu, và kết quả được thể hiện trên Fig. 4.

Kết luận

Các tác giả sáng chế đã tổng hợp được số lượng lớn các hợp chất có công thức chung (I). Các tác giả sáng chế đã chứng minh rằng các hợp chất này hoạt hóa protein STING, và như vậy có thể được dùng để điều trị một số bệnh, bao gồm cả bệnh ung thư.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



, trong đó X^1 là CR^1 hoặc N;

X^2 là CR^2 hoặc N;

X^3 là CR^3 hoặc N;

Q là C=O, S=O, SO₂, C=S hoặc CR^4R^5 ;

L là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C=O, S=O, SO₂, -CH₂C(O)-, -CH₂CONH-, hoặc -CONH-;

R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, CN, hydroxyl, COOH, CONR¹R², NR¹R², NHCOR¹, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, nhóm C₁-C₆ alkoxy carbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, và heteroxyclyloxy tùy ý được thế;

R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế và (C₃-C₆) xycloalkyl tùy ý được thế; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xoắn;

R^6 là vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} , trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh, C₃-C₆ xycloalkyl; dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh;

Y là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R⁷ là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, sulfonyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế hoặc C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế;

R⁸ là C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R⁹ và R¹⁰ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, CO₂H, CONR¹R², azido, sulfonyl, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ thioalkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế; hoặc R⁹ và R¹⁰ cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào có thể kết hợp để tạo thành vòng xoắn tùy ý được thế; R¹¹ được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, H, hydroxyl, C₁-C₃ polyfloalkyl, C₁-C₆ thioalkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, và heteroaryloxy tùy ý được thế;

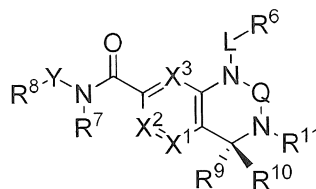
nhóm R¹² hoặc mỗi nhóm R¹² độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, OH, OP(O)(OH)₂, NR¹³R¹⁴, CONR¹³R¹⁴, CN, COOR¹³, NO₂, azido, SO₂R¹³, OSO₂R¹³, NR¹³SO₂R¹⁴, NR¹³C(O)R¹⁴, O(CH₂)_nOC(O)R¹³, NR¹³(CH₂)_nOC(O)R¹⁴, OC(O)R¹³, OC(O)OR¹³, OC(O)NR¹³R¹⁴, OC(O)O(CH₂)_nCOOR¹⁴, OC(O)NR¹³(CH₂)_nCOOR¹⁴, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, C₅-C₁₀ aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế và dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

R^{13} và R^{14} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, và dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế; và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hỗn biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

- X^1 là CR^1 , X^2 là CR^2 và X^3 là CR^3 , tùy ý trong đó R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm là H; hoặc
- một hoặc hai nhóm trong số X^1 , X^2 và X^3 là N.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^9 khác với R^{10} sao cho hợp chất có công thức (I) xác định nguyên tử cacbon mà R^9 và R^{10} được liên kết đồng hóa trị vào là trung tâm lập thể thứ nhất và xác định chất đồng phân đối ảnh S, tốt hơn là trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (I)-ent 1:



(I) ent. 1

R^9 là H và R^{10} là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_1 - C_3 polyfloalkyl, tốt hơn nữa trong đó R^{10} là methyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó

- R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, H, hydroxyl, C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế và C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế, tùy ý trong đó R^{11} là methyl;
- Q là $C=O$, SO_2 hoặc CR^4R^5 , và tốt hơn là $C=O$;
- L là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, $-CH_2C(O)-$ hoặc $-CH_2CONH-$, tùy ý trong đó L là $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $C(Me)H$, CF_2 hoặc $C(H)F$;
- R^7 là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế; và/hoặc
- Y là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^6 là vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} , trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng; và heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh, tùy ý trong đó R^6 bao gồm vòng được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{12} , và nhóm R^{12} hoặc mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ danh sách bao gồm halogen, C_1 - C_6 alkyl, CN, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_3 polyfloalkyl, azido, NR^1R^2 , $CONR^1R^2$, OR^1 , OH và $OP(O)(OH)_2$, tốt hơn là trong đó R^6 là phenyl hoặc naphtyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} , tốt hơn nữa là trong đó R^6 là phenyl hoặc naphtyl được thế bằng 1 hoặc 2 halogen, và tùy ý được thế tiếp bằng hydroxyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^8 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, tùy ý trong đó:

- R^8 là phenyl tùy ý được thế, pyridin tùy ý được thế, naphtyl tùy ý được thế, furanyl tùy ý được thế, benzofuranyl tùy ý được thế, thiophen tùy ý được thế, pyridofuran tùy ý được thế, benzoxazol tùy ý được thế hoặc benzothiazol tùy ý được thế; và/hoặc
- R^8 bao gồm từ 1 đến 5 phần tử thế, và phần tử thế hoặc mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ danh sách bao gồm C_1 - C_6 alkyl, halogen, OH, C_1 - C_6 alkoxy, $CONR^1R^2$, CN, azido, NO_2 , NH_2 , OCH_2CH_2OH , $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$ và dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X^1 là CR^1 ;

X^2 là CR^2 ;

X^3 là CR^3 ;

Q là $C=O$ hoặc CR^4R^5 ;

L là C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế;

Y là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế;

R^1 , R^2 và R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_3 polyfloalkyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế;

R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và C_1 - C_6 alkyl;

R^6 là vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} , trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh; và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R^7 là H;

R^8 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, H, halogen, CN, hydroxyl, azido, NR^1R^2 , C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế hoặc C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế; và

R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, H, hydroxyl, NR^1R^2 , C_1 - C_3 polyfloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế hoặc C_2 - C_6 alkenyl tùy ý được thế.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

X^1 là CH;

X^2 là CH;

X^3 là CH;

Q là C=O;

L là C_1 - C_2 alkyl;

Y là C_1 - C_2 alkyl;

R^6 là vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} , trong đó vòng này được chọn từ nhóm gồm có C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng; và heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh;

R^8 là C_5 - C_{10} aryl đơn vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế hoặc heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_4 alkenyl tùy ý được thế, H, halogen, CN và azido; và

R^{11} được chọn từ nhóm gồm có C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_4 alkenyl tùy ý được thế và H;

và/hoặc trong đó:

L là $-CH_2-$;

Y là $-\text{CH}_2-$;

R^6 là phenyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{12} ;

R^8 là vòng phenyl tùy ý được thế;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl và H; và

R^{11} được chọn từ nhóm gồm có $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl và H.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó:

R^6 là vòng tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R^{12} , trong đó nhóm R^{12} hoặc mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy tùy ý được thế, amino, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl tùy ý được thế và $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^8 được thế bằng ít nhất một halogen;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có CH_3 và H; và

R^{11} được chọn từ nhóm gồm có CH_3 và H,

tùy ý trong đó:

R^6 được thế bằng một hoặc hai halogen, và halogen hoặc mỗi halogen độc lập là clo hoặc flo, tùy ý trong đó R^6 còn được thế bằng hydroxyl; và

R^8 là 2 hoặc 3 halogen được thế, và halogen hoặc mỗi halogen là flo.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

3-xyclopropyl-1-(3,5-diflobenzyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

N-(2,4-diflobenzyl)-1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(4-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(3,5-diflobenzyl)-3-etyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2,4-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-metylbenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-metoxymethylbenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-brom-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-3-metylbenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(3-carbamoylbenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(3,5-diflobenzyl)-3-isopropyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

N-(benzofuran-2-ylmetyl)-1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-4-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(3,5-diflobenzyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

3-metyl-1-((2-methylthiazol-5-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((6-metoxymethylbenzofuran-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((6-flobenzofuran-2-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((5-flobenzofuran-2-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-methyl-N-(3-(oxazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-((5-hydroxybenzofuran-2-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-methyl-N-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-methyl-N-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-methyl-N-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

N-(benzofuran-5-ylmethyl)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

3-methyl-1-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-((1,2,5-thiadiazol-3-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

3-methyl-1-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

3-methyl-1-((1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

3-methyl-1-((5-methyl-2-(m-tolyl)oxazol-4-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-cyano-6-fluorobenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

3-methyl-1-((5-methyl-2-(p-tolyl)oxazol-4-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-N-(2-fluoro-6-methoxybenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-((2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmethyl)-1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-((6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-(4-fluoro-2-methoxybenzyl)-3-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-N-((7-methoxybenzofuran-2-yl)methyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-3-methyl-N-((5-nitrobenzofuran-2-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-3-methoxy-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

N-(benzofuran-4-ylmethyl)-1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-3-methyl-N-((1-methyl-1H-indazol-6-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

N-(benzofuran-6-ylmethyl)-1-(2-clo-6-fluorobenzyl)-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

3-methyl-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

3-methyl-1-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamide;

3-metyl-1-((1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

N-((5-aminobenzofuran-2-yl)metyl)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-((2-oxoindolin-5-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2,6-diclobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-3-metoxibenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-((3-xylopropylisoxazol-5-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(6-clo-2-flo-3-metylbenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-((4-brom-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

3-(benzyloxy)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-hydroxy-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-7-carboxamit 2,2-dioxit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

1-(3,5-diflobenzyl)-3-metyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

N-(benzofuran-2-ylmetyl)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*S*)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*R*)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*S*)-1-((5-clo-3-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*S*)-1-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*S*)-1-(2,6-Diflo-4-metoxibenzy)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*S*)-1-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetox)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*S*)-1-(2,6-diflo-4-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(*S*)-3-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)propyl dihydro phosphat;

(*S*)-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)metyl dihydro phosphat;

(*S*)-4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl dihydro phosphat;

(*S*)-4-Axetamidobenzyl-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenyl) carbonat;

(*S*)-Benzyl-3-(((4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)carbonyl)(metyl)amino)propanoat;

- (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-2-clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenyl dihydro phosphat;
- (S)-(2-Clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenoxy)methyl dihydro phosphat;
- (S)-2-(2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,4-diflophenoxy)ethyl dihydro phosphat;
- (S)-4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3-flophenyl dihydro phosphat;
- (S)-2-((1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamido)methyl)-5-flophenyl dihydro phosphat;
- (S)-3-(2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenoxy)propyl dihydro phosphat;
- (S)-2-(2-clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenoxy)ethyl dihydro phosphat;
- (S)-3-(2-clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenoxy)propyl dihydro phosphat;
- (S)-2-(4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenoxy)ethyl dihydro phosphat;
- (S)-3-clo-4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-5-flophenyl dihydro phosphat;
- (S)-2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,4-diflophenyl dihydro phosphat;
- (S)-2-((1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamido)methyl)-3-flophenyl dihydro phosphat;
- (S)-4-((1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamido)methyl)-3,5-diflophenyl dihydro phosphat;
- (S)-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-2,4-diflophenyl dihydro phosphat;

(S)-2-(3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-2,4-diflophenoxy)ethyl dihydro phosphat;
 (S)-3-(3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-2,4-diflophenoxy)propyl dihydro phosphat;
 (S)-2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenyl dihydro phosphat;
 (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (S)-1-(2-Clo-6-flo-3-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (S)-4-Axetamidobenzyl-(2-clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenyl) carbonat;
 (S)-Benzyl 3-(((2-clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flophenoxy)carbonyl)(methyl)amino)propanoat;
 (S)-1-(3-Carbamoyl-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 axit (S)-3-((3,4-Dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-2,4-diflobenzoic;
 (S)-1-(2,6-Diflo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (S)-1-(4-(Allyloxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (4S)-1-(4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (S)-1-(4-((R)-2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (S)-1-(4-((S)-2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 1-(2-Clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 (S)-N,1-bis(2,6-diflo-4-metoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-N,1-bis(2,6-Diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-Clo-6-flobenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(3,5-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-metoxylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-brom-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(6-clo-2-flo-3-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-3-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2,6-diflo-4-metoxylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-5-metoxylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(5-carbamoyl-2-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-3-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(6-clo-2-flo-3-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-amino-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-(methylamino)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-(dimethylamino)-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-((5-clo-3-flo-2-methylpyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

(S)-1-(6-clo-2,3-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2,3-diflo-6-metoxibenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

(S)-1-(2-clo-3,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-((3-flo-2-methylpyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-flo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

(S)-1-(2-amino-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

(S)-1-(2-flo-5-metoxibenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

(S)-1-((5-clo-3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

(S)-methyl 2-clo-3-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-4-flobenzoat;

(S)-1-(3-carbamoyl-2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

(S)-2-(4-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3,5-diflophenoxy)ethyl 2-aminoacetat;

(S)-1-(3-amino-2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-4-methyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-benzyl-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2,6-diflobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

N-(2,4-diflobenzyl)-1-(2-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

3,4-dimethyl-1-((2-methylpyridin-4-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

3,4-dimethyl-1-((3-metylisoxazol-5-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

3,4-dimethyl-1-((5-metylisoxazol-3-yl)methyl)-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

2-((3,4-dimethyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)-3-flophenyl metansulfonat;

1-(2,4-diflo-6-(triflometoxy)benzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-((3-flopyridin-4-yl)methyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-N-((5-metylfuran-2-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

N-(benzofuran-2-ylmethyl)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

N,1-dibenzyl-3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2,6-dimethylbenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-(diflometoxy)-6-flobenzyl)-3,4-dimethyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamid;

1-(2-flo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(4-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(4-clo-2-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-brom-6-flo-3-metylbenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-clo-4-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-N-((5-flobenzofuran-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-((4-flo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-N-((5-flobenzofuran-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-(metylsulfonamido)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

1-(2-axetamido-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

axit 2-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3-flophenoxy)axetic;

axit 2-(3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenoxy)axetic;

1-(2-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-((3-brom-5-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

axit 2-(2-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyle)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3-flophenoxy)axetic;

1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-6-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-((5-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-((3-flo-6-metylpyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(4-azidobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

axit 2-(4-((1-(2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamido)metyl)phenoxy)axetic;

(S)-1-(2,3-diflo-6-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,3-diflo-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(4-aminobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

axit (S)-2-(2-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyle)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,4-diflophenoxy)axetic;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-6-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2,6-diflo-4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(3-flo-5-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

- (S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(3-flo-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2,6-diflo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2,3-diflo-6-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2,6-diflo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2,6-diflo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2,6-diflo-3-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2,6-diflo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2,4-diflo-6-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2,4-diflo-6-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-((3-flo-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-flo-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-flo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
- (S)-1-(2-flo-6-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit hydroclorua;

(S)-1-(2-flo-4,5-dimetoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(3-flo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-3-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

1-(2-flo-5-(hydroxymetyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,6-diflo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,3-diflo-5-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-5-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-(2-aminoaxetamido)-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit dihydroclorua;

(S)-1-(5-amino-2-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4,5-dihydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,4-diflo-6-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(2-flo-3(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit

axit (S)-2-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)axetic;

(S)-1-(2-flo-6-((3-hydroxypropyl)amino)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-3-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(4-(3-aminopropoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,3-diflo-5-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,3-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,3-diflo-5-(3-hydroxypropoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2-clo-6-flobenzyl)-N-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(6-amino-2,3-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-((5-clo-3-flo-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-((5-clo-3-flo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(4S)-1-(2,6-diflo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,6-diflo-4-(2-(metylsulfonamido)etoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(2,6-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-(4-(2-aminoetoxy)-2,6-diflobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit hydroclorua;

(S)-1-(2-clo-6-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

axit (S)-4-(4-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-3,5-diflophenoxy)butanoic;

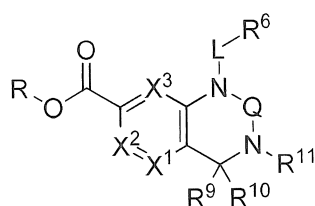
(S)-1-((3,5-diflopyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

(S)-1-((3-flo-5-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;

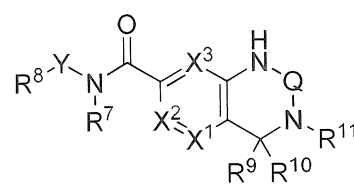
(S)-1-((5-clo-3-flo-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)metyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (S)-1-(2-clo-6-flo-4-hydroxybenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit;
 (S)-1-(4-(2-aminoetoxy)-2-clo-6-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-oxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carboxamit hydroclorua; hoặc
 (S)-2-clo-3-((3,4-dimetyl-2-oxo-7-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)-4-flophenyl methyl(2-(metylamino)etyl)carbammat hydroclorua.

11. Chế phẩm được chứa hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 10 hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó, và chất dẫn thuốc được dụng.

12. Hợp chất có công thức (II) hoặc (III):



Công thức (II)



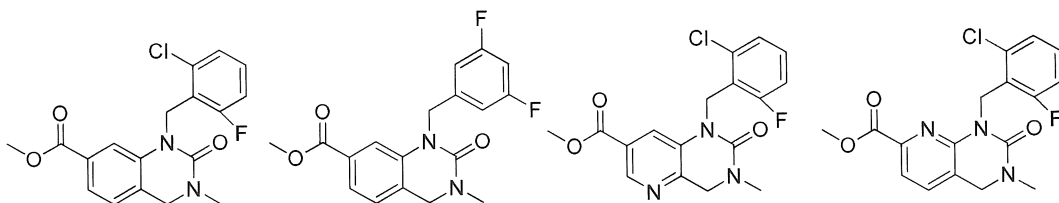
Công thức (III)

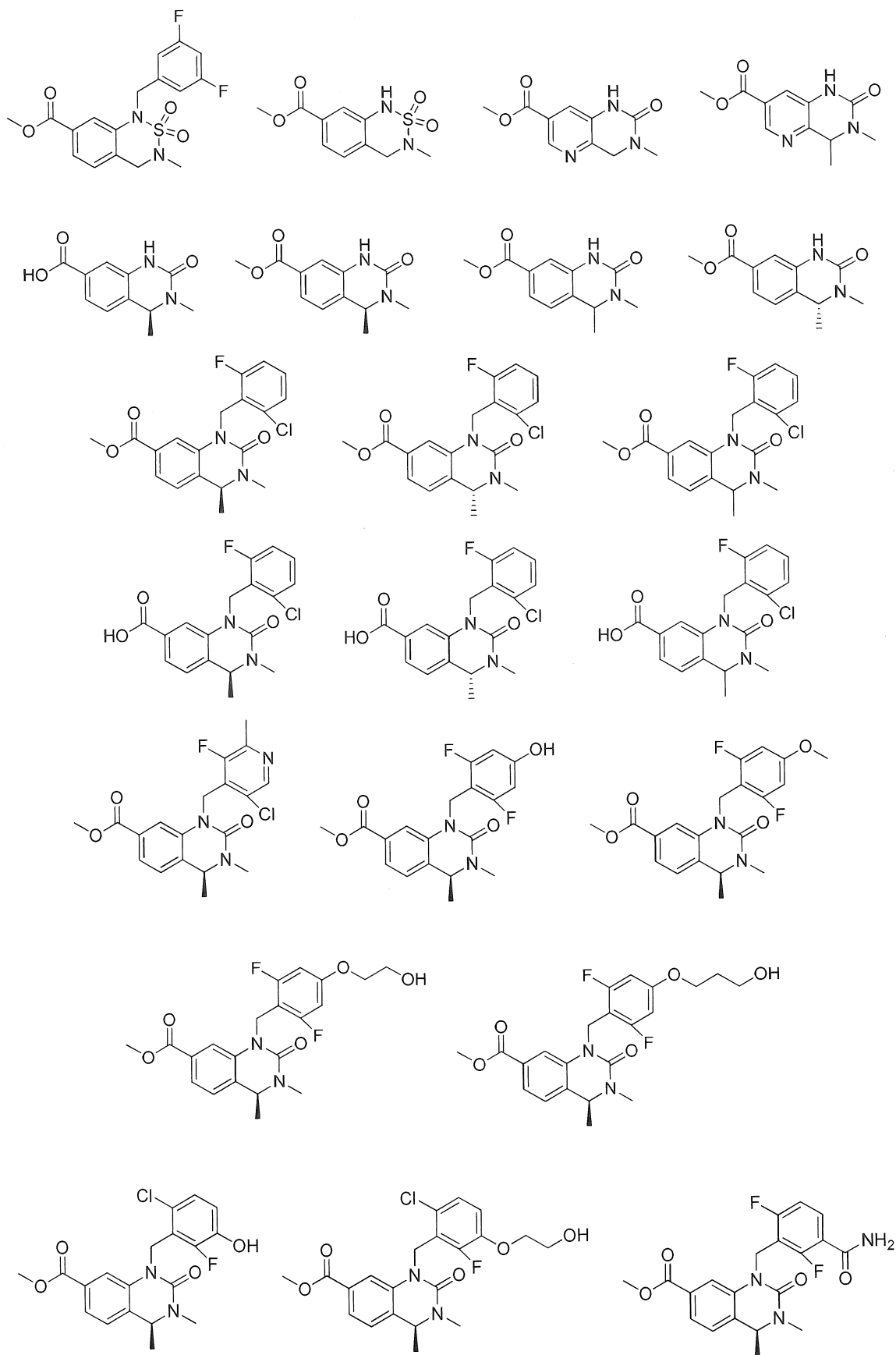
trong đó, X¹, X², X³, Q, L, Y, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ và R¹¹ như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9; và

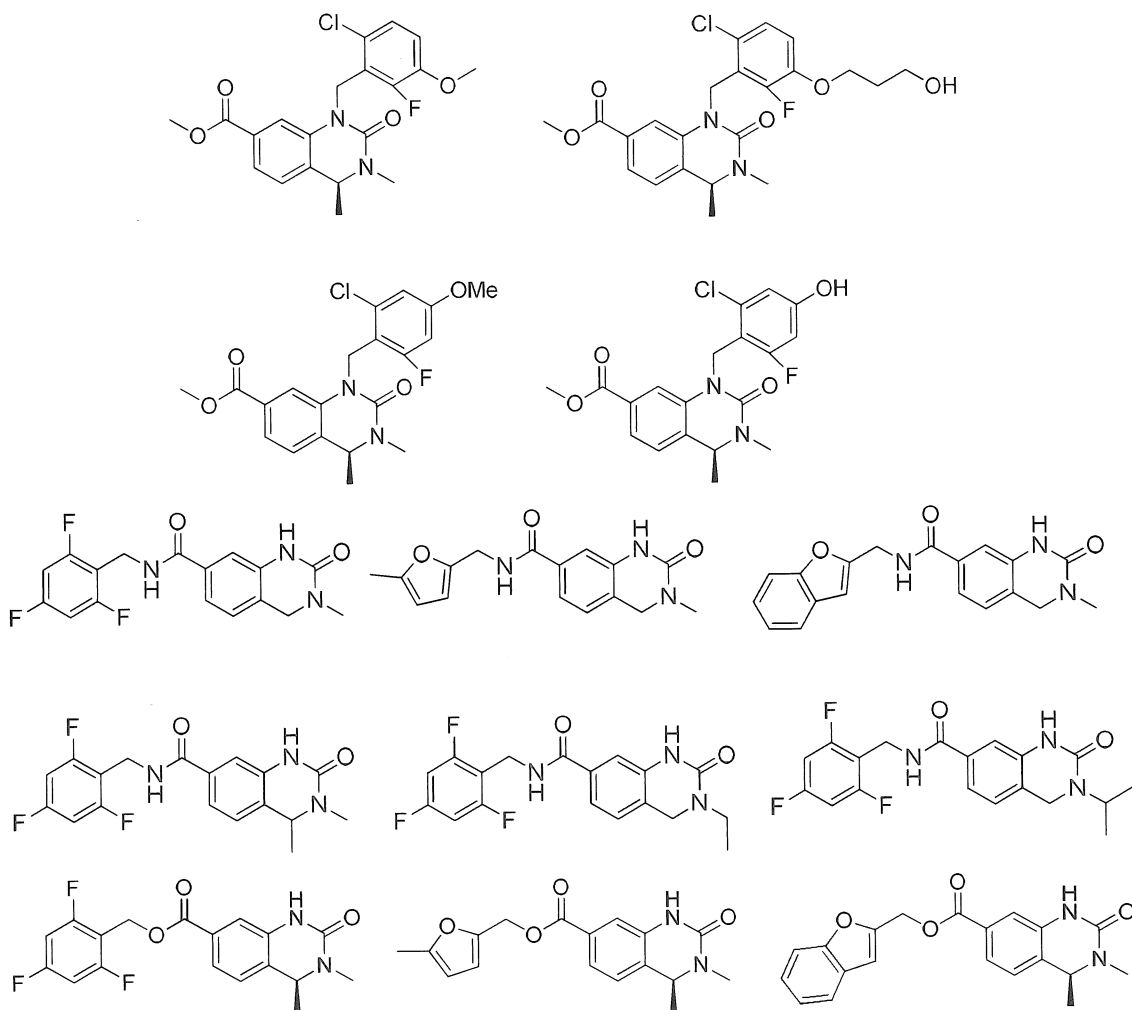
R là H hoặc C₁-C₆ alkyl,

hoặc phức hợp, muối, solvat, dạng hồ biến hoặc dạng đa hình được dụng của nó.

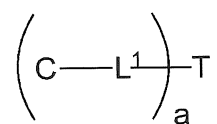
13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này được chọn từ:







14. Thể liên hợp có công thức (VI):



(VI)

trong đó C là hợp chất có công thức (I) như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10;

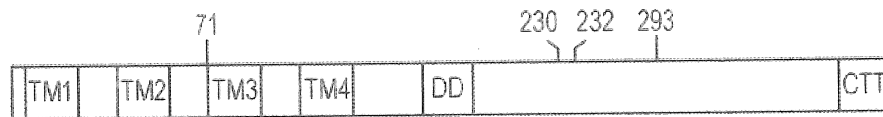
L^1 là cầu nối;

T là gốc hướng đích bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể; và

a là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

1/4

Fig. 1

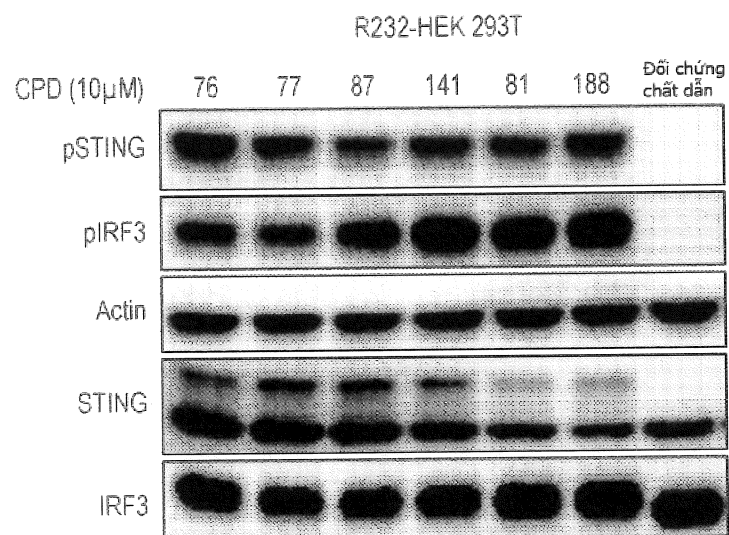


Biến thể STING

Tần số alen

WT	R	GR	R	57,9%
HAQ	H	AR	Q	20,4%
REF	R	GH	R	13,7%
AQ	R	AR	Q	5,2%
Q	R	GR	Q	1,5%

Fig. 2a



2/4

Fig. 2b

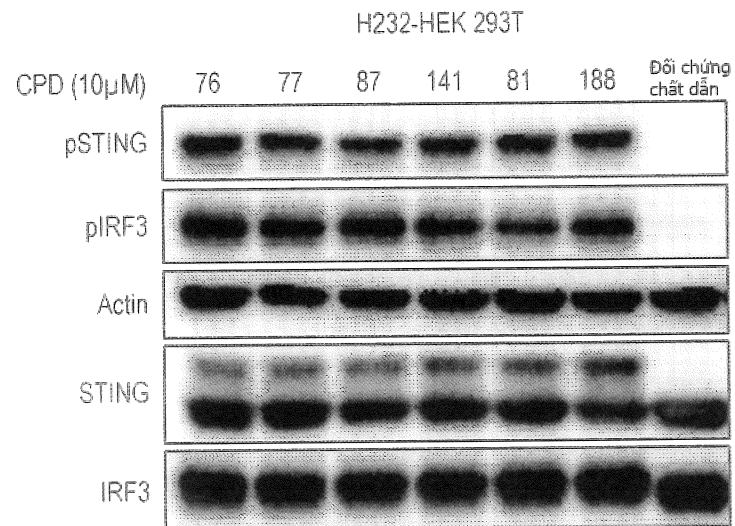
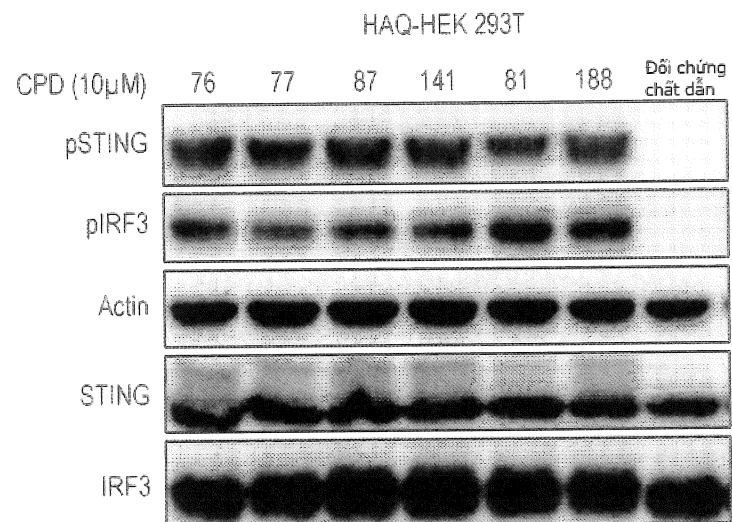


Fig. 2c



3/4

Fig. 3

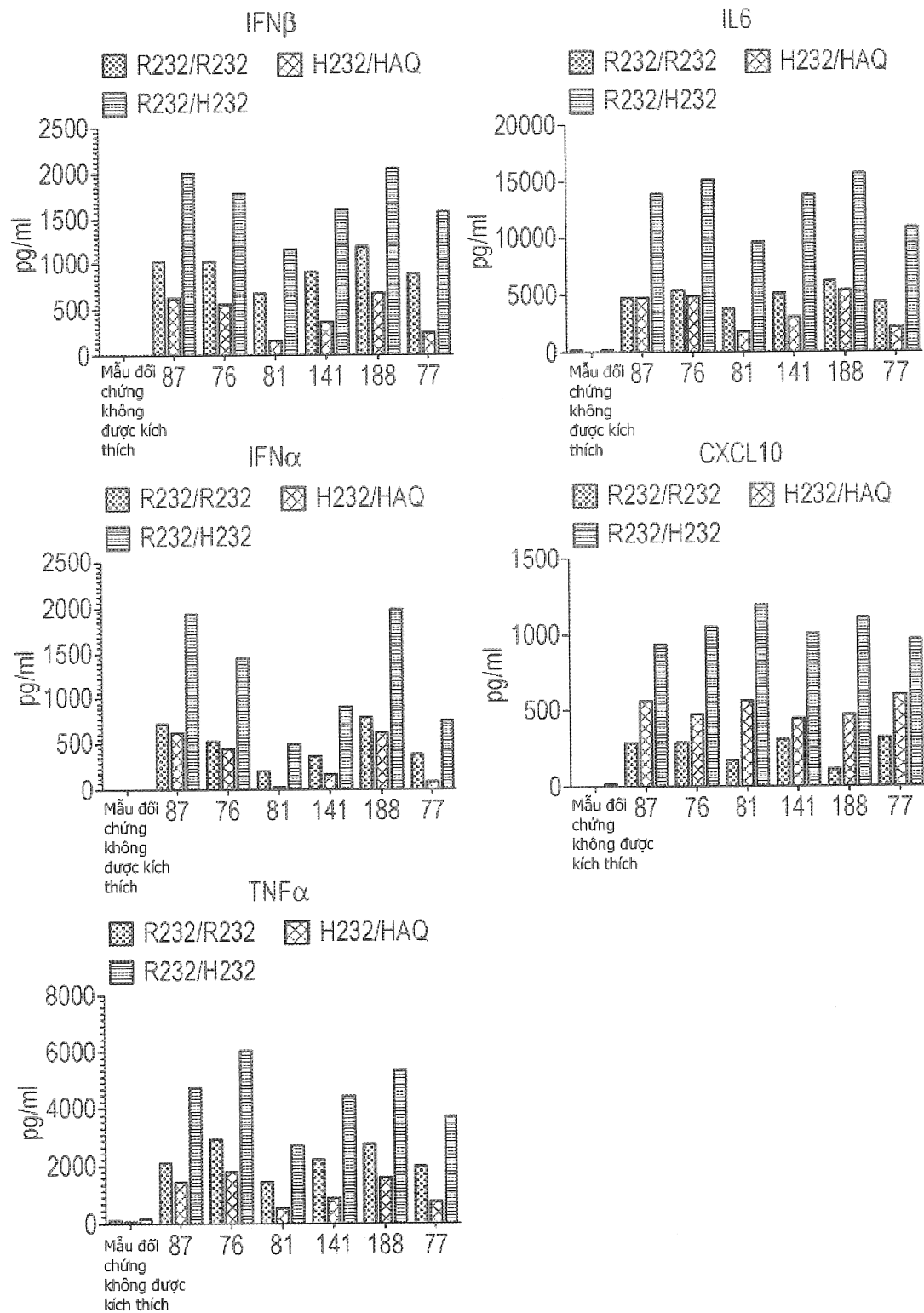


Fig. 4

