



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0045092

(51)^{2020.01} C07D 239/95; A61P 1/16; A61P 35/00; (13) B
A61P 37/06; A61K 31/517; A61P 31/12

(21) 1-2020-05534

(22) 28/02/2019

(86) PCT/EP2019/054941 28/02/2019

(87) WO 2019/166532 06/09/2019

(30) 18159583.6 01/03/2018 EP

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/11/2020 392A

(71) Janssen Sciences Ireland Unlimited Company (IE)

Barnahely Ringaskiddy, Co Cork, Ireland

(72) MC GOWAN, David, Craig (US); EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan (BE);
GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges (FR); COOYMANS, Ludwig, Paul (BE);
JONCKERS, Tim, Hugo, Maria (BE); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard
(FR).

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

(54) HỢP CHẤT 2,4-DIAMINOQUINAZOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2020-05534

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất quinazolin, quy trình điều chế nó, dược phẩm, và sử dụng nó trong y tế.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế mô tả dẫn xuất quinazolin, quy trình điều chế, dược phẩm, và sử dụng nó trong y tế, cụ thể hơn là ở lĩnh vực trị liệu. Phương tiện được mô tả theo sáng chế thích hợp để điều biến, cụ thể hơn là hoạt hóa, thụ thể giống Toll (Toll-Like-Receptors - TLRs), cụ thể hơn là TLR8. Phương tiện được mô tả theo sáng chế đáng chú ý là hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh, như lây nhiễm virus, rối loạn miễn dịch hoặc viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể giống Toll là protein xuyên màng chính được đặc trưng bởi miền giàu leuxin ngoại bào và sự mở rộng bào tương mà chứa vùng bảo toàn. Hệ thống miễn dịch bẩm sinh có thể nhận ra kiểu phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh qua các TLR được biểu hiện trên bề mặt tế bào của một số loại tế bào miễn dịch nhất định. Việc nhận dạng tác nhân gây bệnh ngoại lai hoạt hóa sự sản xuất cytokin và tăng cường điều chỉnh phân tử kích thích đồng thời trên thực bào. Điều này dẫn đến sự điều biến biểu hiện tế bào T.

Đã được ước tính rằng phần lớn các loài động vật có vú có khoảng từ mười đến mười lăm loại thụ thể giống Toll. Mười ba TLR (được đặt tên đơn giản từ TLR1 đến TLR13) đã được nhận diện ở người cùng với chuột, và dạng tương đương của nhiều TLR này đã được tìm thấy ở các loài động vật có vú khác. Tuy nhiên, tương đương của một số TLR nhất định được tìm thấy ở người không có mặt ở tất cả các động vật có vú. Ví dụ, gen mã hóa protein tương tự với TLR10 ở người có mặt ở chuột, nhưng dường như đã bị hư hại ở một số điểm trong quá khứ bởi retrovirus. Mặt khác, chuột biểu hiện TLR 11, 12, và 13, không TLR nào trong số đó được thể hiện ở người. Các động vật có vú khác có thể biểu hiện TLR mà không được tìm thấy ở người. Các loài không phải động vật có vú khác có thể có TLR khác biệt với động vật có vú, như được chứng minh bởi TLR14, được tìm thấy ở cá nóc Takifugu. Điều này có thể làm phức tạp quá trình sử dụng động vật thí nghiệm làm mẫu của tính miễn dịch bẩm sinh của người.

Trong quá trình điều trị một số bệnh tật nhất định, có thể có lợi khi tạo ra IL-12, hoặc IFN γ , trong số các cytokin khác bằng cách hoạt hóa thụ thể TLR 7/8 (Schurich et.

al PLoS Pathology 2013, 9, e1003208 and Jo, J et. al PLoS Pathology 2014, 10, e1004210).

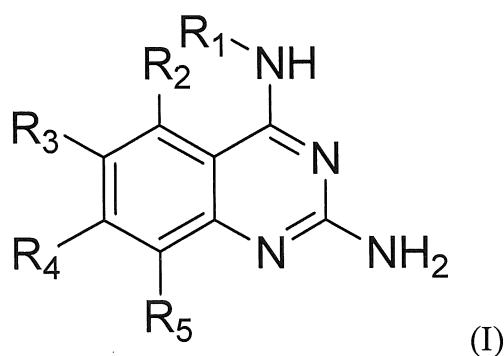
Đối với lời bình phẩm về thụ thể giống toll xem bài tạp chí sau đây. Hoffmann, J.A., Nature, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p512-520, 2004. O'Neil et. al Nature Reviews Immunology 13, 453-460, 2013.

Hợp chất biểu thị hoạt tính với thụ thể giống Toll đã được mô tả trước đó như WO2006117670, WO98/01448, WO9928321, WO 2009067081, WO2012136834, WO2012156498, WO2014076221 và WO2016141092.

Có nhu cầu mạnh mẽ đối với chất điều biến thụ thể giống Toll mới có tính chọn lọc ưu tiên và profil an toàn được cải thiện so với hợp chất của tài liệu kỹ thuật trước đó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó

- R₁ là C₃₋₈alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế (cụ thể hơn là 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, cụ thể hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, cụ thể hơn là 1 phần tử thế) được chọn độc lập từ flo, hydroxyl, amino, nitril, este, amit, C₁₋₃alkyl, hoặc C₁₋₃alkoxy,
- cacbon của R₁ được liên kết với amin ở vị trí 4 của quinazolin ở cấu hình (R),

- R₂ là hydro, đoteri, flo, clo, metyl, metoxy, xyclopropyl, triflometyl, hoặc carboxylic amit, trong đó mỗi metyl, metoxy và xyclopropyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế (cụ thể hơn là một phần tử thế) được chọn độc lập từ flo và nitril,
- R₃ là hydro hoặc đoteri,
- R₄ là hydro, đoteri, flo, metyl, carboxylic este, carboxylic amit, nitril, xyclopropyl, C₄₋₇dị vòng, hoặc nhóm heteroaryl có 5 cạnh, trong đó mỗi metyl, xyclopropyl, C₄₋₇dị vòng và nhóm heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế (cụ thể hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, cụ thể hơn là 1 phần tử thế) được chọn độc lập từ flo, hydroxyl và metyl,

và

- R₅ là hydro, đoteri, flo, clo, metyl, hoặc metoxy,

với điều kiện là ít nhất một R₂, R₃, R₄ và R₅ không là hydro.

Sản phẩm theo sáng chế có thể thuận lợi thể hiện chất chủ vận TLR8 cải thiện (hoặc chọn lọc) so với TLR7.

Sáng chế cũng đề xuất phương tiện, bao gồm hoặc chứa hợp chất theo sáng chế, như dược phẩm, chế phẩm miễn dịch và bộ kit.

Sản phẩm và phương tiện theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc kích hoạt hoặc kích thích TLR8.

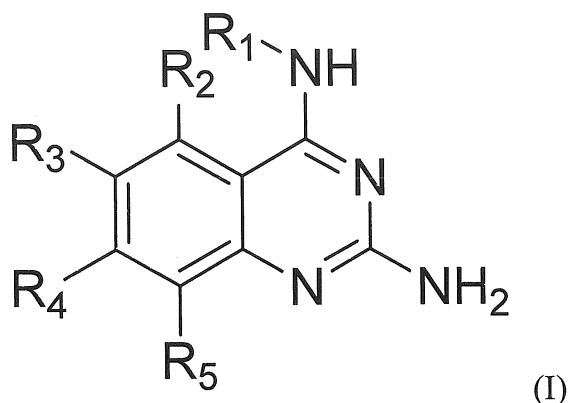
Sản phẩm và phương tiện theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc kích hoạt hoặc kích thích đáp ứng miễn dịch Th1 và/hoặc sản xuất xytokin, như IL12.

Sản phẩm và phương tiện theo sáng chế đáng chú ý là hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virus hoặc bệnh do virus gây ra, cụ thể hơn là bệnh nhiễm HBV hoặc bệnh do HBV gây ra, cũng như các chỉ định khác, cụ thể hơn là điều trị hoặc ngăn ngừa khối u ác tính, ung thư hoặc dị ứng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế mô tả đối tượng được mô tả dưới đây, đối tượng minh họa dưới đây cũng như đối tượng được định nghĩa theo các điểm yêu cầu bảo hộ đã nộp, được đưa vào đây bằng cách tham chiếu.

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



hoặc muối được dung, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó

- R₁ là C₃₋₈alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế (cụ thể hơn là 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, cụ thể hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, cụ thể hơn là 1 phần tử thế) được chọn độc lập từ flo, hydroxyl, amino, nitril, este, amit, C₁₋₃alkyl, hoặc C₁₋₃alkoxy,
- cacbon của R₁ được liên kết với amin ở vị trí 4 của quinazolin ở cấu hình (*R*),
- R₂ là hydro, đoteri, flo, clo, metyl, metoxy, xyclopropyl, triflometyl, hoặc carboxylic amit, trong đó mỗi metyl, metoxy và xyclopropyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế (cụ thể hơn là một phần tử thế) được chọn độc lập từ flo và nitril,
- R₃ là hydro hoặc đoteri,
- R₄ là hydro, đoteri, flo, metyl, carboxylic este, carboxylic amit, nitril, xyclopropyl, C₄₋₇dị vòng, hoặc nhóm heteroaryl có 5 cạnh, trong đó mỗi metyl, xyclopropyl, C₄₋₇dị vòng và nhóm heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế (cụ thể hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, cụ thể hơn là 1 phần tử thế) được chọn độc lập từ flo, hydroxyl và metyl, và

- R₅ là hydro, đoteri, flo, clo, metyl, hoặc metoxy,

với điều kiện là ít nhất một R₂, R₃, R₄ và R₅ không là hydro (tức là, R₂, R₃, R₄ và R₅ không thể tất cả đều là H cùng một lúc).

R₄ có thể là cấu hình (*R*) hoặc (*S*).

Sản phẩm theo sáng chế có thể thuận lợi thể hiện cải thiện chất chủ vận TLR8 cải thiện (hoặc chọn lọc) so với TLR7.

Chất chủ vận TLR 7/8 cũng được quan tâm dưới dạng chất phụ trợ vacxin vì khả năng gây ra đáp ứng Th1. Chất chủ vận TLR8 đặc biệt được quan tâm với ảnh hưởng đến cảm ứng IL12 cũng như các xytokin khác.

Nói chung, có thể có lợi cho hợp chất có công thức (I) là có độ ổn định trao đổi chất thấp, hoặc được làm sạch nhanh chóng, do đó hạn chế nồng độ trong tuần hoàn hệ thống và quá kích thích miễn dịch mà có thể dẫn đến các tác động không mong muốn.

Trừ khi được quy định khác hoặc trừ khi ngữ cảnh quy định khác, tất cả các thuật ngữ đều có nghĩa thông thường trong (các) lĩnh vực liên quan.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ hydrocacbon béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số nguyên tử cacbon xác định.

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl (mạch cacbon và hydro) liên kết số ít với oxy như ví dụ nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Thuật ngữ “aryl” có nghĩa là cấu trúc vòng gốc thơm tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là from N and O. Said gốc thơm ring cấu trúc may have 5, 6 or 7 ring nguyên tử. Cụ thể là, cấu trúc vòng gốc thơm này có thể có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng.

Chất dị vòng dùng để chỉ phân tử mà no hoặc no một phần và bao gồm, tetrahydrofuran, oxetan, dioxan hoặc các ete vòng khác. Chất dị vòng chứa nitơ bao gồm, ví dụ azetidin, morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, và tương tự. Các chất dị vòng khác bao gồm, ví dụ, thiomorpholin, dioxoliny, và sulfon vòng.

Nhóm heteroaryl là nhóm dị vòng mà về bản chất là gốc thơm. Các nhóm này là đơn vòng, hai vòng hoặc đa vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn

từ N, O hoặc S. Nhóm heteroaryl có thể là, ví dụ, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyridonyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl,

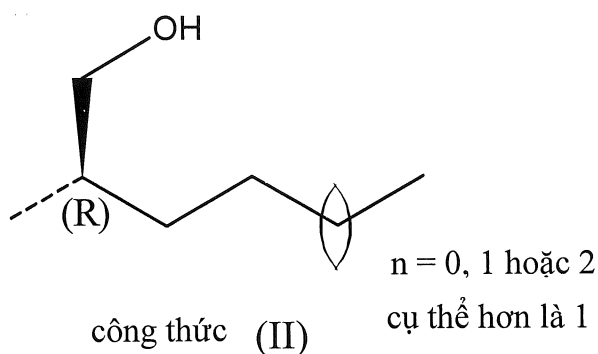
Muối được dùng của hợp chất có công thức (I) bao gồm muối cộng axit và bazơ của nó. Muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ axit mà tạo ra muối không độc. Muối bazơ thích hợp được tạo ra từ bazơ mà tạo ra muối không độc.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa và solvat hóa. Thuật ngữ “solvat” được sử dụng ở đây để mô tả phức phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dùng, ví dụ, etanol.

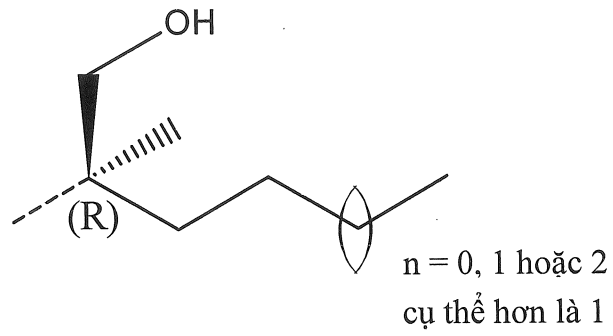
Thuật ngữ “dạng đa hình” dùng để chỉ khả năng của hợp chất theo sáng chế tồn tại ở nhiều hơn một dạng hoặc cấu trúc tinh thể.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là C_{4-8} alkyl được thế bằng hydroxyl, và trong đó R_2 , R_3 , R_4 và R_5 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 có công thức (II):

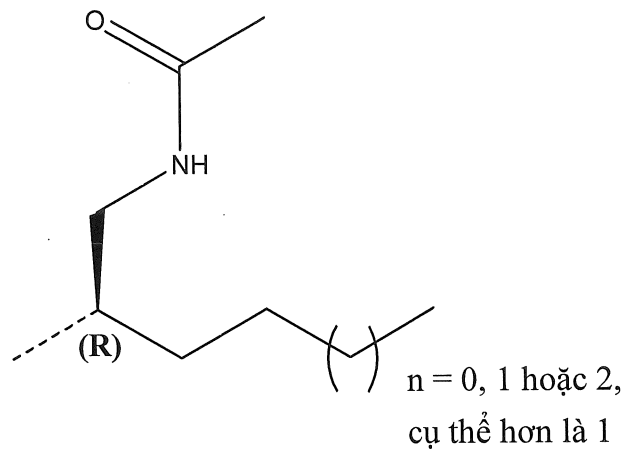


hoặc có công thức (III):



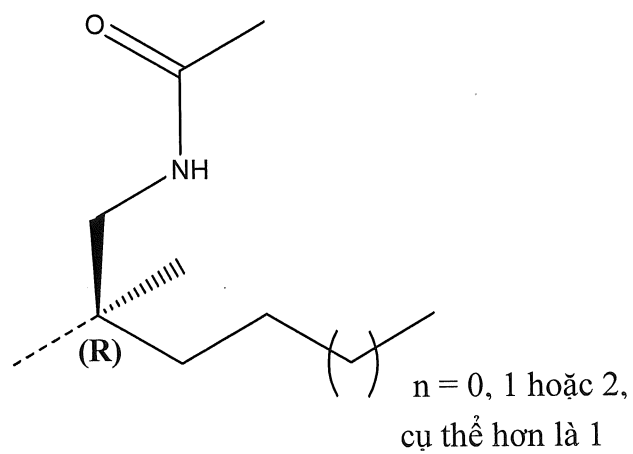
công thức (III)

hoặc có công thức (IV):



công thức (IV)

hoặc có công thức (V):



công thức (V)

và trong đó R_2 , R_3 , R_4 và R_5 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là flo, clo hoặc metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ flo và nitril, và trong đó R_1 , R_3 , R_4 và R_5 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là flo, clo hoặc metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ flo và nitril, và trong đó R_1 có công thức (II), (III), (IV) hoặc (V), cụ thể hơn là có công thức (II) hoặc (III), cụ thể hơn là có công thức (II), và trong đó R_3 , R_4 và R_5 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo, và trong đó R_1 , R_3 , R_4 và R_5 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo, trong đó R_1 có công thức (II), (III), (IV) hoặc (V), cụ thể hơn là có công thức (II) hoặc (III), cụ thể hơn là có công thức (II), và trong đó R_3 , R_4 và R_5 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_5 là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo, và trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_5 là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo, trong đó R_1 có công thức (II), (III), (IV) hoặc (V), cụ thể hơn là có công thức (II) hoặc (III), cụ thể hơn là có công thức (II), và trong đó R_2 , R_3 và R_4 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_4 là flo hoặc metyl, cụ thể hơn là flo, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, hoặc metyl, và trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_5 như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_4 là flo hoặc metyl, cụ thể hơn là flo, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, hoặc metyl, và trong đó có công thức (II), (III), (IV) hoặc (V), cụ thể hơn là có công thức (II) hoặc (III), cụ thể hơn là có công thức (II), và trong đó R_2 , R_3 và R_5 như được mô tả ở trên.

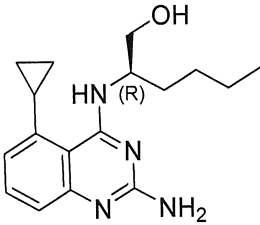
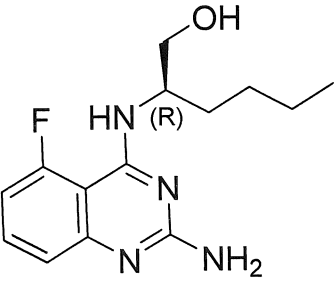
Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R₄ là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo, và trong đó R₁, R₂, R₃ và R₅ như được mô tả ở trên.

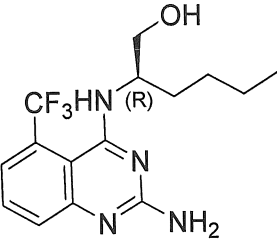
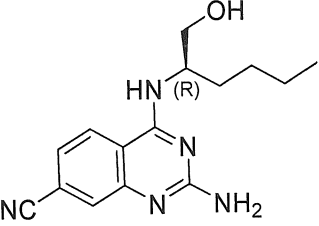
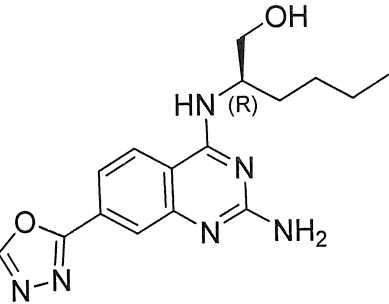
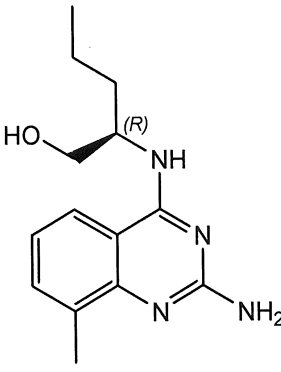
Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R₄ là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo, trong đó R₁ có công thức (II), (III), (IV) hoặc (V), cụ thể hơn là có công thức (II) hoặc (III), cụ thể hơn là có công thức (II), và trong đó R₂, R₃ và R₅ như được mô tả ở trên.

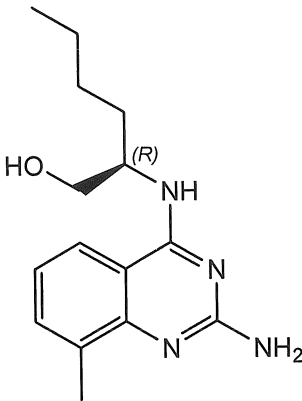
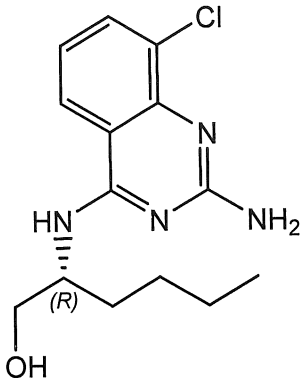
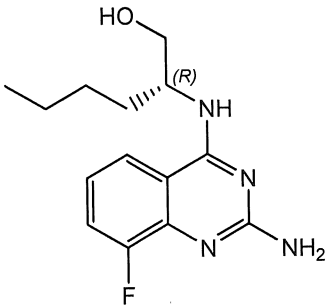
Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R₂ là flo, clo, methyl, cụ thể hơn là flo, trong đó R₄ là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo, trong đó có công thức (II), (III), (IV) hoặc (V), cụ thể hơn là có công thức (II) hoặc (III), cụ thể hơn là có công thức (II), và trong đó R₃ và R₅ như được mô tả ở trên.

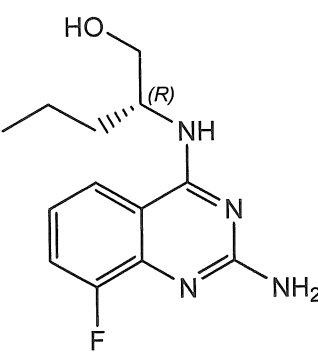
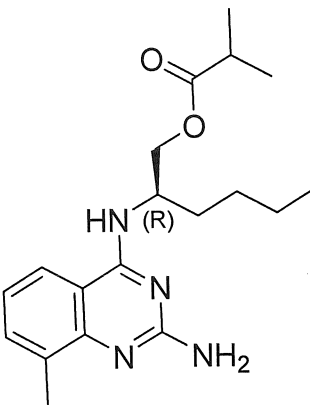
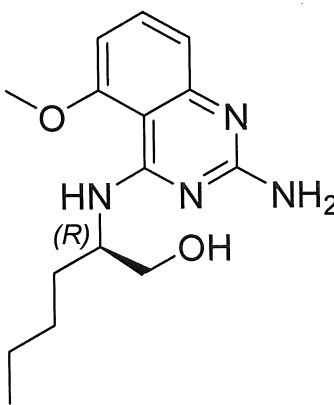
Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất số 1 đến hợp chất số 34 (hợp chất 1-34) như được mô tả in bảng 5 dưới đây.

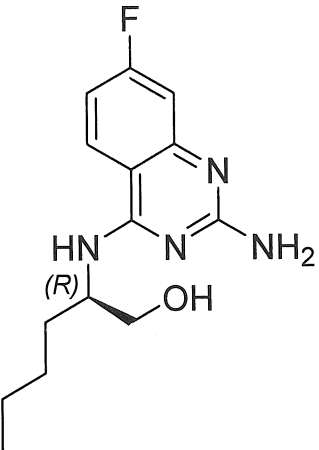
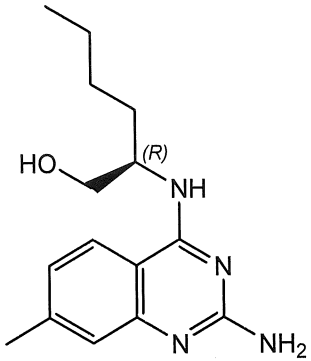
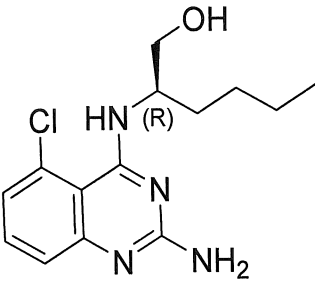
Bảng 5:

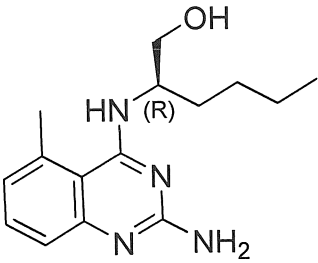
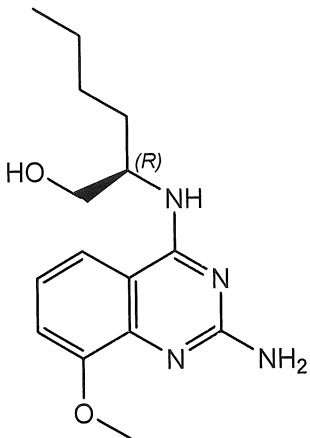
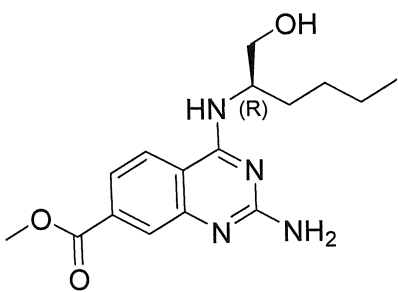
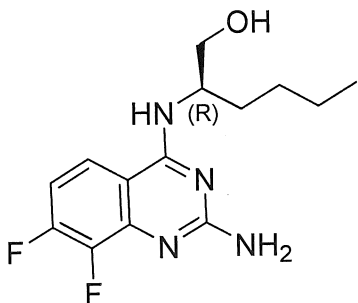
Hợp chất số	
1	
2	

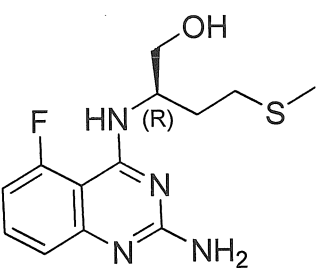
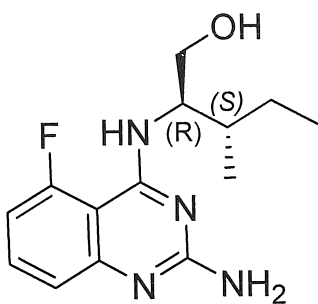
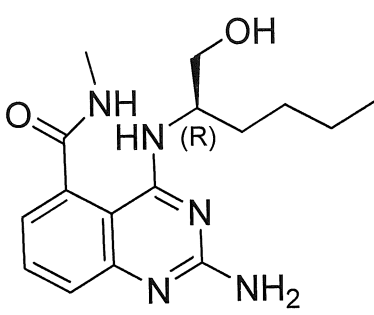
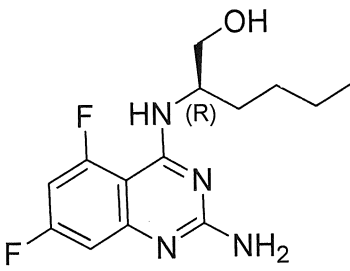
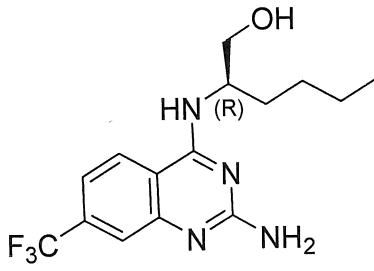
Hợp chất số	
3	 <chem>CCCC[C@H](O)N(C(F)(F)F)c1nc(N)c2ccccc12</chem>
4	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc(N)c2cc(C#N)ccc12</chem>
5	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc(N)c2cc(C3=NN=CO3)ccc12</chem>
6	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc(N)c2cc(C)ccc12</chem>

Hợp chất số	
7	
8	
9	

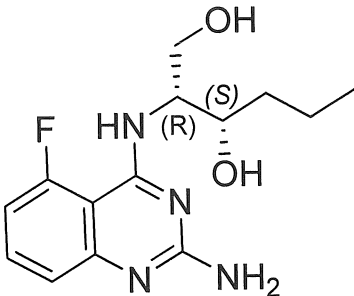
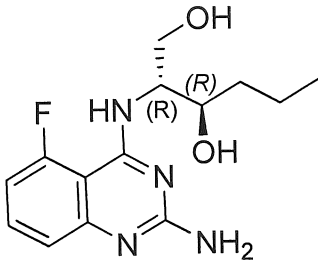
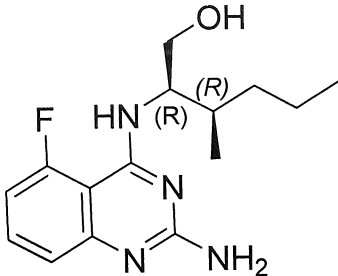
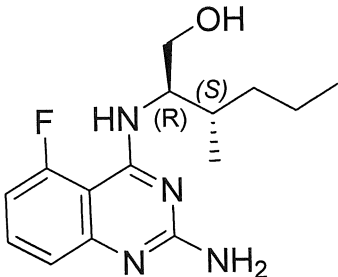
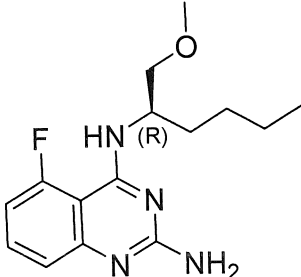
Hợp chất số	
10	 <chem>CC[C@H](CO)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc12</chem>
11	 <chem>CCCC[C@H](NC1=NC2=CC(=CC=C2N1)C)OC(=O)C(C)C</chem>
12	 <chem>CCCC[C@H](CO)Nc1nc(N)c2cc(OC)ccc12</chem>

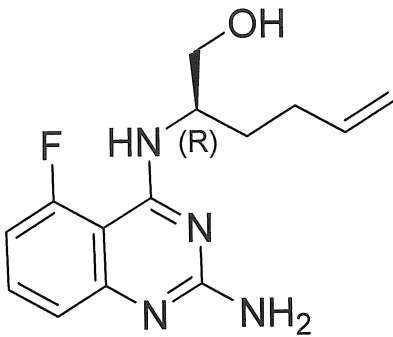
Hợp chất số	
13	 <chem>CCCC[C@H](CO)Nc1nc(N)c2ccc(F)cc2n1</chem>
14	 <chem>CCCC[C@H](CO)Nc1nc(N)c2ccc(C)cc2n1</chem>
15	 <chem>CCCC[C@H](CO)Nc1nc(N)c2cc(Cl)ccc2n1</chem>

Hợp chất số	
16	
17	
18	
19	

Hợp chất số	
20	
21	
22	
23	
24	

Hợp chất số	
25	 <chem>CN1=NC2=C(N1)C(=CC=C2C(=O)N(C)C)N[C@@H](C)CO</chem>
26	 <chem>Nc1nc2cc(F)ccc2n1[C@@H](C)CO</chem>
27	 <chem>Nc1nc2cc(F)ccc2n1[C@@H](C)CO</chem>
28	 <chem>CC(C)[C@@H](Nc1nc2cc(F)ccc2n1)CO</chem>

Hợp chất số	
29	
30	
31	
32	
33	

Hợp chất số	
34	

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 và 26 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 23, 24 và 26 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 2, 13, 14, 15, 16, 21 và 23 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 2, 13, 15, 21 và 23 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 2 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 13 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 15 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 16 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 21 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 23 (như được mô tả ví dụ ở bảng 5).

Hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của nó, solvat hoặc dạng đa hình của nó có hoạt tính dưới dạng được phẩm, cụ thể là dưới dạng chất điều biến hoạt tính TLR7 và/hoặc TLR8, cụ thể hơn là hoạt tính TLR8.

Thuật ngữ “chất điều biến” bao gồm cả chất ức chế và chất hoạt hóa, trong đó chất ức chế dùng để chỉ hợp chất mà giảm hoặc bất hoạt hoạt tính của thụ thể, và trong đó chất hoạt hóa dùng để chỉ hợp chất mà tăng hoặc hoạt hóa hoạt tính của thụ thể.

Cụ thể hơn là, hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của nó, solvat hoặc dạng đa hình của nó có thể có chất chủ vận có hoạt tính là hoạt tính TLR7 và/hoặc TLR8, cụ thể hơn là hoạt tính TLR8.

Sản phẩm theo sáng chế có thể thuận lợi thể hiện chủ vận TLR8 cải thiện (hoặc tính chọn lọc) hơn TLR7. Ngoài ra hoặc bổ sung, sản phẩm theo sáng chế có thể thuận lợi thể hiện chủ vận TLR8 cải thiện so với hợp chất được mô tả ở WO2012156498.

Phương tiện để xác định hoạt tính TLR7 và/hoặc hoạt tính TLR8, cụ thể hơn là hoạt tính TLR8, được biết đến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Phương tiện để xác định hoạt tính TLR7 và/hoặc hoạt tính TLR8, cụ thể hơn là hoạt tính TLR8, có thể bao gồm tế bào đã được biến đổi gen để biểu hiện TLR7 hoặc TLR8, như dòng tế bào HEK293 gen báo cáo NF- κ B (luc).

Hoạt tính TLR7 hoặc TLR8 có thể được biểu hiện là giá trị nồng độ hiệu quả (LEC) thấp nhất, tức là nồng độ gây ra hiệu quả ít nhất hai lần trên độ lệch chuẩn của thử nghiệm.

Sản phẩm theo sáng chế có thể thuận lợi kích thích hoặc hoạt hóa sản xuất (hoặc tiết) xytokin, cụ thể hơn là sản xuất IL12 (ở động vật có vú).

Sáng chế đề xuất dược phẩm, hoặc chế phẩm miễn dịch, hoặc vaccin, chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế, có thể được sử dụng làm thuốc.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế, có thể được sử dụng dưới dạng tá dược vaccin hoặc dưới dạng chất điều biến miễn dịch, đáng chú ý là hoạt hóa hoặc kích thích đáp ứng Th1 và/hoặc kích thích hoặc hoạt hóa sản xuất một hoặc nhiều cytokin, cụ thể hơn là IL12.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế, có thể được sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn trong đó sự điều biến TLR7 và/hoặc TLR8, cụ thể hơn là TLR8, có liên quan.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này có thể đáng chú ý là bao gồm bệnh nhiễm virus, bệnh do virus gây ra, bệnh ung thư và dị ứng (do virus gây ra hoặc không do virus gây ra), cụ thể hơn là bệnh nhiễm virus, bệnh do virus gây ra và bệnh ung thư (do virus gây ra hoặc không do virus gây ra), cụ thể hơn là bệnh nhiễm virus và bệnh do virus gây ra.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này có thể đáng chú ý là bao gồm bệnh nhiễm virus, cụ thể hơn là bệnh nhiễm virus mạn tính, cũng như khối u (do virus gây ra hoặc không do virus gây ra), cụ thể hơn là khối u hoặc bệnh ung thư ác tính.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này bao gồm cụ thể hơn là bệnh nhiễm virus, cụ thể hơn là bệnh nhiễm HBV, cụ thể hơn là bệnh nhiễm HBV mạn tính.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này bao gồm cụ thể hơn là bệnh (hoặc rối loạn) do virus gây ra, cụ thể hơn là bệnh (hoặc rối loạn) do HBV gây ra.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này bao gồm cụ thể hơn là một hoặc một số bệnh (hoặc rối loạn) được chọn từ trong số xơ gan, viêm gan, hoại tử gan, chai gan, bệnh gan và ung thư biểu mô tế bào gan.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này bao gồm cụ thể hơn là khối u (do virus gây ra hoặc không do virus gây ra), cụ thể hơn là khối u hoặc bệnh ung thư ác tính.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này bao gồm cụ thể hơn là dị ứng.

Thuật ngữ “động vật có vú” bao gồm động vật có vú không phải người cũng như người. Động vật có vú không phải người đáng chú ý là bao gồm cừu, bò, lợn, chó, mèo, động vật gặm nhấm và chuột động vật có vú, cũng như linh trưởng không phải người. Thuật ngữ “(những) người” bao gồm cụ thể hơn là (những) người bị nhiễm HBV, cụ thể hơn là có bệnh nhiễm HBV mạn tính.

Thuật ngữ “điều trị” không bị giới hạn ở ý nghĩa điều trị chữa bệnh, mà bao gồm điều trị bất kỳ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bác sĩ lành nghề sẽ coi là trị liệu hoặc một phần của trị liệu. Thuật ngữ “điều trị” vì vậy có thể bao gồm điều trị cải thiện, điều trị giảm nhẹ, điều trị thuyên giảm.

Sản phẩm theo sáng chế có thể thuận lợi thể hiện sự thanh thải cải thiện (từ tuần hoàn toàn thân động vật có vú), đáng chú ý là so với chất chủ vận TLR7 và/hoặc TLR8 trước đó đã biết.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng sản phẩm tinh thể hoặc vô định hình. Chúng có thể thu được ví dụ dưới dạng nút rắn, bột, hoặc màng bằng phương pháp như kết tủa, kết tinh, sấy đông khô, sấy phun, hoặc sấy hơi. Chúng có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác. Nói chung, chúng sẽ được dùng dưới dạng chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Thuật ngữ “tá dược” được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả thành phần bất kỳ khác với (các) hợp chất theo sáng chế. Sự lựa chọn tá dược phụ thuộc phần lớn vào các yếu tố như cách dùng, hiệu quả của tá dược về độ hòa tan và độ ổn định, và bản chất của dạng liều lượng.

Hợp chất theo sáng chế hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó có thể được bào chế thành các dạng dược khác nhau nhằm mục đích sử dụng. Có thể nêu tất cả chế phẩm thường được sử dụng cho dược chất dùng toàn thân là chế phẩm thích hợp. Để điều chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hiệu quả của hợp chất, tùy ý ở dạng muối, vì thành phần hoạt

tính được kết hợp ở hỗn hợp riêng biệt với chất mang được dụng, chất mang có thể lấy nhiều dạng tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn sử dụng. Các được phẩm này được mong muốn ở dạng liều đơn nhất thích hợp, ví dụ, để sử dụng qua đường miệng, trực tràng hoặc qua da. Ví dụ, trong việc điều chế chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, bất kỳ môi trường được thông thường có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xi-rô, cốm ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất bôi trơn, chất kết dính, chất phân hủy và tương tự trong trường hợp bột, thuốc viên, viên nang và viên nén. Bởi vì chúng dễ dàng sử dụng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp chất mang được rắn rõ ràng là được sử dụng. Cũng được bao gồm là chế phẩm dạng rắn có thể được chuyển đổi, ngay trước khi sử dụng, thành dạng lỏng. Trong chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường thẩm và/hoặc chất làm ướt thích hợp, tùy ý kết hợp với chất phụ gia thích hợp có tính chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, mà chất phụ gia này không gây ảnh hưởng có hại đáng kể với da. Các chất phụ gia này có thể tạo điều kiện để sử dụng cho da và/hoặc có thể hữu ích để điều chế chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được dùng theo các cách khác nhau, ví dụ, dưới dạng miếng dán thẩm qua da, thuốc chấm, thuốc mỡ. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng qua việc hít hoặc bơm bằng phương pháp và chế phẩm được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật để sử dụng qua cách này. Vì vậy, nói chung hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho phổi ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô.

Có lợi thế đặc biệt khi bào chế được phẩm nêu trên ở dạng liều lượng đơn vị để dễ sử dụng và đồng nhất về liều lượng. Dạng liều lượng đơn vị như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ đơn vị vật lý rời rạc thích hợp thành liều đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất xác định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được cần thiết. Ví dụ của dạng liều lượng đơn vị này là viên nén (bao gồm cả viên nén có rãnh hoặc được bọc), viên nang, viên tròn, gói bột, tấm xốp, thuốc đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được và tương tự, và tổ hợp riêng biệt của chúng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều trị bệnh nhiễm sẽ có thể xác định lượng hiệu quả để sử dụng cho cá thể cần điều trị. Nói chung, được dự tính rằng lượng hiệu quả hàng ngày sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 200 mg/kg trọng lượng cơ thể. Có thể thích hợp để sử dụng liều cần thiết dưới dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều liều phụ vào các khoảng thời gian thích hợp trong ngày. Các liều phụ này có thể được bào chế dưới dạng liều lượng đơn vị, ví dụ, chứa từ 0,1 đến 1000 mg, và cụ thể là, từ 1 đến 200 mg hoạt chất trên dạng liều lượng đơn vị. Cũng có thể thích hợp để sử dụng liều cần thiết trên cơ sở ít thường xuyên hơn, ví dụ, một lần hoặc hai lần mỗi tuần hoặc không thường xuyên hàng tháng.

Lượng hiệu quả có thể là lượng mà đủ để kích thích hoặc hoạt hóa (hoạt tính của) thụ thể TLR8, thụ thể TLR8 và TLR7.

Lượng hiệu quả có thể là lượng mà đủ để kích thích hoặc hoạt hóa sản xuất (hoặc tiết) xytokin, cụ thể hơn là IL12.

Liều lượng và tần suất sử dụng chính xác phụ thuộc hợp chất được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, tuổi, cân nặng và tình trạng thể chất chung của bệnh nhân cụ thể cũng như loại thuốc khác mà cá thể có thể đang dùng, cũng như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đều biết. Hơn nữa, rõ ràng là lượng hiệu quả có thể được giảm hoặc tăng tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng điều trị và/hoặc tùy theo đánh giá của bác sĩ kê đơn hợp chất theo sáng chế. Các phạm vi lượng hiệu quả được đề cập ở trên do đó chỉ là hướng dẫn và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi hoặc việc sử dụng sáng chế ở mức độ bất kỳ.

Sáng chế cũng đề xuất sản phẩm, hoặc kit, chứa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm HBV hoặc bệnh do HBV gây ra ở động vật có vú cần điều trị, trong đó hợp chất thứ nhất này khác với hợp chất thứ hai.

Hợp chất thứ nhất là hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế, và hợp chất thứ hai là chất ức chế HBV.

Hợp chất thứ hai ví dụ có thể là chất ức chế HBV được chọn từ trong số:

- xytokin có hoạt tính ức chế sao chép HBV, như interferon, cụ thể hơn là interferon-alpha,

- sulfonamit được thể có hoạt tính ức chế tập hợp vỏ bọc HBV và/hoặc có hoạt tính ức chế HBsAg, như hợp chất được mô tả ở WO 2014033170, WO2014184350, hoặc các hỗn hợp khác (ví dụ, WO2017181141), hoặc axit carboxylic như được mô tả ở WO2017140750,

- chất tương tự nucleosit kháng retrovirus, cụ thể hơn là chất ức chế sao chép ngược hoặc chất ức chế polymeraza, như lamivudin (hoặc 3TC, Số đăng ký CAS 134678-17-4), adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarat,

- vaccin hoặc chế phẩm miễn dịch kháng virus, cụ thể hơn là vaccin hoặc chế phẩm miễn dịch kháng HBV, và

- hỗn hợp của chúng.

Cụ thể hơn là, hợp chất thứ hai ví dụ có thể là chất ức chế HBV được chọn từ trong số:

- sulfonamit được thể có hoạt tính ức chế tập hợp vỏ bọc HBV và/hoặc có hoạt tính ức chế HBsAg, như hợp chất được mô tả ở WO 2014033170, WO2014184350, hoặc các hỗn hợp khác (ví dụ, WO2017181141), hoặc axit carboxylic như được mô tả ở WO2017140750,

- lamivudin (hoặc 3TC, Số đăng ký CAS 134678-17-4), adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarat),

- vaccin kháng virus và chế phẩm miễn dịch kháng virus, cụ thể hơn là vaccin kháng HBV và chế phẩm miễn dịch kháng HBV, và

- hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất tiền dược chất được dụng của hợp chất theo sáng chế, và sử dụng chúng trong trị liệu, cụ thể hơn là trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV, cụ thể hơn là bệnh nhiễm HBV mạn tính.

Thuật ngữ "tiền dược chất" thường được dùng làm tiền chất của hợp chất được chỉ định mà, sau khi sử dụng cho đối tượng, mang lại hợp chất in vivo thông qua quá

trình hóa học hoặc sinh lý như hòa tan hoặc phân cắt bằng enzym, hoặc trong điều kiện sinh lý (ví dụ, tiền dược khi được đưa về pH sinh lý được chuyển thành hợp chất theo sáng chế). Tiền dược chất được dụng có thể cụ thể hơn là tiền dược chất không độc hại, có thể dung nạp được về mặt sinh học và mặt khác thích hợp về mặt sinh học để sử dụng cho đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất chất chuyển hóa được dụng của hợp chất theo sáng chế, và việc sử dụng chúng trong trị liệu, cụ thể hơn là điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn trong đó sự điều biến TLR7 và/hoặc TLR8, cụ thể hơn là TLR8, có liên quan, cụ thể hơn là bệnh nhiễm HBV, cụ thể hơn là bệnh nhiễm HBV mạn tính, hoặc điều trị bệnh ung thư.

Chất chuyển hóa hoạt tính được nói chung có nghĩa là sản phẩm hoạt tính được lý của sự trao đổi chất trong cơ thể của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Tiền dược chất và chất chuyển hóa hoạt tính của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết hoặc sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật.

Thuật ngữ "chứa", đồng nghĩa với "bao gồm" hoặc "có chứa", là kết thúc mở và không loại trừ (các) phần tử, (các) thành phần hoặc (các) bước phương pháp bổ sung, không được nêu, ngược lại thuật ngữ "gồm" là thuật ngữ đóng, loại trừ phần tử, bước hoặc thành phần bổ sung bất kỳ không được nêu một cách rõ ràng.

Thuật ngữ "về cơ bản gồm" là thuật ngữ mở một phần, không loại trừ (các) phần tử, (các) bước hoặc (các) thành phần bổ sung, không được nêu, miễn là (các) phần tử, (các) bước hoặc (các) thành phần bổ sung này không ảnh hưởng nghiêm trọng đến đặc tính cơ bản và mới của sáng chế.

Thuật ngữ "chứa" (hoặc "bao gồm") do đó bao gồm thuật ngữ "gồm" ("gồm có"), cũng như thuật ngữ "về cơ bản gồm" ("về cơ bản gồm có"). Theo đó, thuật ngữ "chứa" (hoặc "bao gồm"), theo sáng chế, có nghĩa là cụ thể hơn là bao gồm thuật ngữ "gồm" ("gồm có"), và thuật ngữ "về cơ bản gồm" ("về cơ bản gồm có").

Trong nỗ lực để giúp người đọc, phần mô tả đã được tách ra thành các đoạn hoặc phần khác nhau. Việc phân tách này không nên được coi là sự tách rời nội dung của đoạn hoặc phần khỏi nội dung của đoạn hoặc phần khác. Ngược lại, phần mô tả bao gồm

tất cả kết hợp của các phần, đoạn và câu khác nhau mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể chiêm nghiệm được.

Mỗi bộc lộ trong số các bộc lộ thích hợp của tất cả các tham chiếu được nêu trong bản mô tả này được kết hợp cụ thể bằng cách viện dẫn. Các ví dụ sau đây được cung cấp bằng cách minh họa, và không giới hạn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bảng 1:

Chữ viết tắt	Nghĩa
rt	Nhiệt độ phòng
h	(các) Giờ
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en
BOP	Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphat
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	etanol

Điều chế hợp chất

2-amino-5-bromoquinazolin-4-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho 2-amino-6,7-difloquinazolin-4-ol. Rt: 1,16, m/z = 240/242 [M+H], phương pháp: G.

(*R*)-2-((2-amino-5-bromoquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol. Dung dịch 2-amino-5-bromoquinazolin-4-ol (2,4 g, 8,68 mmol), D-norleucinol (2,75 g, 23,43 mmol), DBU (3,9 mL, 26,0 mmol) và BOP (4,61 g, 10,42 mmol) trong DMF khan (40 mL) được khuấy ở rt trong 2 giờ và cô đặc để tạo ra sản phẩm tiêu đề. Rt: 2,16, m/z = 339/341 [M+H], phương pháp: D.

(*R*)-2-((2-amino-5-cyclopropylquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (1). Hỗn hợp của hỗn hợp của (*R*)-2-((2-amino-5-bromoquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (200 mg, 0,59 mmol), axit cyclopropylboronic (151 mg, 1,77 mmol), và kali phosphat (375 mg, 1,77 mmol), trong dioxan (10 mL) và nước (0,1 mL), được thổi bằng nitơ trong 10 min. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (38 mg, 0,06 mmol) được thêm vào và hỗn hợp và khuấy ở 100°C trong 18h. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất thô được phân chia bằng ete và nước, lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi của dịch lọc được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit sử dụng gradient từ CH_2Cl_2 đến [CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_3 (9:1:0,1)].

Quy trình chung A. Dung dịch 2-amino-quinazolin-4-ol (2,4 g, 8,68 mmol), D-norleucinol (2eq), DBU (3eq.) và BOP (1,3 eq.) trong DMF khan được khuấy ở rt trong 2 h và cô đặc để tạo ra sản phẩm tiêu đề.

2-amino-5-floquinazolin-4-ol. Đặt vào nồi hấp 500 mL axit 2-amino-6-flobenzoic (25 g, 161,16 mmol), EtOH (350 mL), xyanamit (10,16 g, 241,74 mmol) và HCl đặc (8 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16h, sau đó làm mát đến rt và chất rắn được phân lập bằng cách lọc và rửa bằng etanol và làm khô trong chân không. Rt: 0,93, $m/z = 180$ [$\text{M}+\text{H}$], phương pháp: H. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,98 (m, 1 H), 7,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,51 (br. s., 2 H), 7,64 (m, 1 H), 12,30 (br. s, 1 H)

(*R*)-2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (2). Dung dịch 2-amino-5-floquinazolin-4-ol (1,07 g, 6 mmol), DBU (1,8 mL, 12 mmol) trong DMF khan (30 mL) được khuấy ở rt trong môi trường nitơ. BOP (3,2 g, 7,2 mmol) được thêm từng phần và khuấy trong 15 phút. D-norleucinol (1,41 g, 12 mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp được đổ vào nước đá và khuấy 1h. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 , chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế thông qua HPLC chuẩn bị (XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 50 x 150 mm, pha động: 0,25% NH_4HCO_3 aq., CH_3CN) để cho 0,81 g hợp chất tiêu đề.

5-(triflometyl)quinazolin-2,4-diamin. Trong ống bít kín, hỗn hợp của 2-flo-6-(triflometyl)benzonitril (4,5 g, 23,8 mmol) và guanidin cacbonat (8,57 g, 47,6 mmol) trong DMA (54 mL) được khuấy ở 130°C trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến rt, pha loãng với EtOH và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được trộn với nước lạnh và chất rắn được phân lập bằng cách lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (5,2 g), và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2-amino-5-(triflometyl)quinazolin-4-ol. Trong bình Schlenk, huyền phù của 5-(triflometyl)quinazolin-2,4-diamin (5,2 g, 0,02 mol) trong NaOH (1M, aq., 329 mL) được khuấy ở 100°C trong 5 h. Độ pH được điều chỉnh đến 2-3 bằng cách thêm HCl (1N aq.). Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không*. Nước được thêm vào và chất rắn được cô lập bằng cách lọc để cho sản phẩm tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (4,25 g). Rt: 1,79min, $m/z = 169$ [M+H], phương pháp I.

(R)-2-((2-amino-5-(triflometyl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (3). Dung dịch 2-amino-5-(triflometyl)quinazolin-4-ol (1,5 g, 6,55 mmol), D-norleucinol (2,30 g, 19,6 mmol), DBU (2,94 mL, 19,6 mmol) và benzotriazol-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexaflorophosphat (PyBOP) (4,43 g, 8,51 mmol) trong DMF khan (30 mL) được khuấy ở rt trong 2 h và được cô đặc để tạo thành sản phẩm tiêu đề.

(R)-2-((2-amino-5-(triflometyl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol fumarat. Axit fumaric (346 mg, 2,99 mmol) được thêm vào dung dịch (R)-2-((2-amino-5-(triflometyl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (0,98 g, 2,99 mmol) trong CH₃OH (14,3 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở rt trong 20 h. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm sau đó được làm khô trong chân không để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng chất bột màu trắng (1,3 g).

(R)-2-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol. Dung dịch 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-on (3,00 g, 12,5 mmol), D-norleucinol (3,66 g, 31,2 mmol), (DBU) (4,67 mL, 31,2 mmol) và PyBOP (8,45 g, 16,2 mmol) trong khan (55 mL) được khuấy ở rt trong 2 h và được cô đặc để tạo thành sản phẩm tiêu đề. Rt: 1,32min., $m/z = 339/341$ [M+H], phương pháp J3.

(*R*)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)quinazolin-7-carbonitril (4).

Trong ống bịt kín, dung dịch (*R*)-2-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (1,43 g, 4,22 mmol), Zn(CN)₂ (594 mg, 5,06 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (487 mg, 0,422 mmol; 0,1 eq.) trong dioxan (31 mL) được khử khí bằng cách sủi bọt khí N₂ và được khuấy ở 100°C trong 16 h. Zn(CN)₂ bổ sung (297 mg; 2,53 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (487 mg, 0,422 mmol) được thêm vào, hỗn hợp được khử khí bằng nitơ và được khuấy ở 110°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được sấy qua MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sử dụng gradient pha động của CH₂Cl₂/ CH₃OH (100/0 đến 80/20) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt (840 mg).

(*R*)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)quinazolin-7-carbohydrazid.

Hydrazin (3,00 mL, 96,4 mmol) được thêm vào dung dịch methyl (*R*)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)quinazolin-7-carboxylat (1,50 g, 4,71 mmol) trong EtOH (30 mL). Dung dịch được gia nhiệt ở 80°C trong 18h sau đó làm mát đến rt. Chất thô được bay hơi *trong chân không*, để tạo ra 1,55 g hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu cam nhạt được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

(*R*)-2-((2-amino-7-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (5).

Trong thiết bị phản ứng Schlenk, dung dịch (*R*)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)quinazolin-7-carbohydrazit (1,30 g, 3,88 mmol), triethyl orthoformat (22,8 mL, 137 mmol) và axit *p*-toluensulfonic (57 mg, 0,33 mmol) được khuấy ở 90°C trong 17h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng NaHCO₃ (sat., aq.), nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy qua MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi của phần lọc được loại bỏ trong áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (YMC-actus Triart-C18 10 µm 30 x 150 mm, gradient từ 85% aq. NH₄HCO₃ 0,2%, 15% ACN đến 45% aq. NH₄HCO₃ 0,2%, 55% ACN) để tạo ra sản phẩm tiêu đề (25 mg)

2-amino-8-methylquinazolin-4-ol. Đặt vào bình đáy tròn 250 mL trang bị thanh khuấy từ axit 2-amino-3-methylbenzoic (10 g, 66,15 mmol), EtOH (250 mL), xyanamit (4,17 g, 99,2 mmol), và HCl được cô đặc (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong

6h. Tại khoảng 1h, HCl được cô đặc (0,5 mL) được bổ sung qua pipet. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến rt và chất rắn được phân lập qua việc lọc và được rửa bằng EtOH và được sấy trong chân không để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,8 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 7,15 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,43 (br. s., 2 H), 7,55 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 11,17 - 12,49 (m, 1 H). Rt: 0,50min., $m/z = 176$ [M+H], phương pháp B.

(*R*)-2-((2-amino-8-methylquinazolin-4-yl)amino)pentan-1-ol (6). Đặt vào lọ thủy tinh 50mL 2-amino-8-methylquinazolin-4-ol (500 mg, 2,71 mmol), DMF khan (10 mL), DBU (1,22 mL, 8,13 mmol), và D-norvalinol (1,40 g, 13,6 mmol). Bổ sung vào dung dịch này BOP (1,44 g, 3,3 mmol). Lọ được bịt kín và được lắc trong 15h ở rt. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. NaOH (1M, aq., 10 mL) được bổ sung và được rửa bằng EtOAc (5 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được sấy (MgSO_4), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi của phần lọc được loại bỏ trong áp suất giảm. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, sản phẩm được kết tủa và được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng (309 mg).

(*R*)-2-((2-amino-8-methylquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (7). Đặt vào lọ 50mL 2-amino-8-methylquinazolin-4-ol (500 mg, 2,24 mmol), DMF khan (10 mL), DBU (1,01 mL, 6,7 mmol), và (*R*)-(-)-2-amino-1-hexanol (1,32 g, 11,2 mmol). Bổ sung vào dung dịch này BOP (1,19 g, 2,7 mmol). Lọ được bịt kín và phản ứng được lắc 15 h ở rt. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. NaOH (1M, aq., 10 mL) được bổ sung và được rửa bằng EtOAc (5 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được sấy (MgSO_4), chất rắn được loại bỏ qua việc lọc, và dung môi của phần lọc được loại bỏ trong áp suất giảm. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, và hợp chất tiêu đề được kết tủa dưới dạng chất rắn màu trắng (161 mg).

2-amino-8-cloquinazolin-4-ol. Đặt vào bình đáy tròn 1L trang bị thanh khuấy từ axit 2-amino-3-clobenzoic (25 g, 146 mmol), EtOH (400 mL), xyanamit (9,2 g, 219 mmol), và conc. HCl (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu với khuấy. Tại khoảng 1h, conc. HCl (1 mL) được bổ sung. Tại 6,5 h, nhiệt được loại bỏ và phản ứng được làm mát đến rt. Chất rắn được phân lập bằng cách lọc, và được rửa bằng EtOH và ete để cho

hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (3,38 g). Rt: 3,37min., $m/z = 196$ [M+H], phương pháp J2.

(*R*)-2-((2-amino-8-cloquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (8). Đặt vào lọ 50mL 2-amino-8-cloquinazolin-4-ol (390 mg, 2,0 mmol), DMF khan (10 mL), DBU (0,89 mL, 6,0 mmol), và D-norleucinol (1,17 g, 10,0 mmol). Bỏ sung vào dung dịch này BOP (1,06 g, 2,4 mmol). Lọ được bịt kín và phản ứng được khuấy 15h ở rt. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. NaOH (1M, aq., 10 mL) được bổ sung và được rửa bằng EtOAc (5 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được sấy (magie sulfat), chất rắn được loại bỏ qua việc lọc, và dung môi của phần lọc được loại bỏ trong áp suất giảm. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, tạp chất được hòa tan và sản phẩm kết tủa ra. Phần nổi bề mặt được loại bỏ và quy trình được lặp lại hai lần. Dung môi còn lại được loại bỏ trong áp suất giảm để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (64 mg).

2-amino-8-floquinazolin-4-ol. este metyl axit 2-amino-3-flo-benzoic (15g, 88,68 mmol) được hòa tan trong EtOH (100 mL) trong ống áp suất 250mL, sau đó xyanamit (5,59 g, 133 mmol) và HCl (37% trong H₂O) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 18h ở 80°C. Sau khi làm mát, kết tủa được tạo ra và được phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng EtOH và được sấy *trong chân không* để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng bột màu trắng. Rt: 0,44min., $m/z = 180$ [M+H], phương pháp B.

(*R*)-2-((2-amino-8-floquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (9). Đặt vào lọ 50 mL 2-amino-8-floquinazolin-4-ol (400 mg, 1,9 mmol), DMF khan (10 mL), DBU (0,83 mL, 5,6 mmol), và D-norleucinol (1,09 g, 9,3 mmol). Bỏ sung vào dung dịch này BOP (0,98 g, 2,2 mmol). Lọ được bịt kín và phản ứng lắ 15h ở rt. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. NaOH (1M, aq., 10 mL) được bổ sung và được rửa bằng EtOAc (5 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được sấy (magie sulfat), chất rắn được loại bỏ qua việc lọc, và dung môi của phần lọc được loại bỏ trong áp suất giảm. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp và sản phẩm được kết tủa để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (224 mg).

(*R*)-2-((2-amino-8-floquinazolin-4-yl)amino)pentan-1-ol (10). Đặt vào lọ 50 mL 2-amino-8-floquinazolin-4-ol (400 mg, 1,9 mmol), DMF khan (10 mL), DBU (0,83 mL, 5,6 mmol), và D-norvalinol (766 mg, 7,4 mmol). Bỏ sung vào dung dịch này BOP (0,98

g, 2,2 mmol). Lọ được bịt kín và phản ứng lắc 15h ở rt. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. NaOH (1M, aq., 10 mL) được bổ sung và được rửa bằng EtOAc (5 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được sấy (magie sulfat), chất rắn được loại bỏ qua việc lọc, và dung môi của phần lọc được loại bỏ trong áp suất giảm. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, tạp chất được hòa tan và sản phẩm tiêu đề được kết tủa dưới dạng chất rắn màu trắng (161 mg).

(*R*)-2-((2-amino-8-metylquinazolin-4-yl)amino)hexyl isobutytrat (11). (*R*)-2-((2-amino-8-metylquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (2,1 g, 7,65 mmol) được hòa tan trong DCM (40 mL) và được làm mát xuống 0°C. DBU (2,3 mL, 15,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy 30min. Isobutyrylclorua (1,6 mL, 15,3 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 18h. Hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy qua MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi của phần lọc được loại bỏ trong áp suất giảm. Chất thô được tinh chế qua cột silic oxit sử dụng CH₂Cl₂/ CH₃OH 100/0 đến 95/5 làm gradient. Phân đoạn tốt nhất được làm bay hơi và sau đó được sấy *trong chân không* để cho hợp chất tiêu đề.

2-amino-5-metoxiquinazolin-4-ol. Đặt vào bình đáy tròn 1L trang bị thanh khuấy từ axit 2-amino-6-metoxybenzoic (50 g, 299 mmol), EtOH (400 mL), xyanamit (18,9 g, 448,7 mmol), và conc. HCl (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu với khuấy và conc. HCl (1mL) được bổ sung ở khoảng 1h trên quy trình 6h. Phản ứng được làm mát đến rt và hợp chất tiêu đề được kết tủa, và được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 5,40 (br. s., 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 7,23 (br. s., 2 H), 7,55 (m, 1 H). Rt: 0,89min, *m/z* = 192 [M+H], phương pháp G.

(*R*)-2-((2-amino-5-metoxiquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (12). Hợp chất tiêu đề được tổng hợp theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-5-metoxiquinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

2-amino-7-floquinazolin-4-ol. Đặt vào bình đáy tròn 250mL trang bị thanh khuấy từ axit 2-amino-4-flobenzoic (10g, 64,46 mmol), EtOH (200 mL), xyanamit (4,06 g, 96,7 mmol), và conc. HCl (3 mL). Hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 6h. Tại khoảng

1h, conc. HCl (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến rt và chất rắn được phân lập qua việc lọc và được rửa bằng EtOH và được sấy trong chân không để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,8 g). Rt: 0,49min, m/z = 180 [M+H], phương pháp B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,01 - 7,16 (m, 2 H), 7,56 (br. s., 2 H), 7,99 (m, 1 H), 10,38 - 13,48 (m, 1 H).

(*R*)-2-((2-amino-7-floquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (13). Hợp chất tiêu đề được tổng hợp theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-7-floquinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

2-amino-7-metylquinazolin-4-ol. Đặt vào bình đáy tròn 250mL trang bị thanh khuấy từ axit 2-amino-4-metylbenzoic (10 g, 64,17 mmol), EtOH (200 mL), xyanamit (4,05 g, 96,3 mmol), và conc. HCl (3 mL). Hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 6h. Tại khoảng 1h, conc. HCl (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến rt và chất rắn được phân lập để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, Rt: 0,50min, m/z = 176 [M+H], phương pháp B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 7,22 (d, J =1,0 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,89 (d, J =8,0 Hz, 1 H), 8,29 (br. s., 2 H), 12,65 (br. s., 1 H)

(*R*)-2-((2-amino-7-metylquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (14). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-7-metylquinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

2-amino-6-floquinazolin-4-ol. Metyl 2-amino-5-flobenzoat (25 g, 147,8 mmol) được hòa tan trong EtOH (150 mL) trong ống áp suất 250 mL, sau đó xyanamit (9,32 g, 221,7 mmol) và conc. HCl (27 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 80°C. Phản ứng được làm mát đến rt, và hợp chất tiêu đề được phân lập dưới dạng kết tủa màu trắng.

2-amino-5-cloquinazolin-4-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho 2-amino-6,7-difloquinazolin-4-ol. Rt: 3,19min., m/z = 196 [M+H], phương pháp J2.

(*R*)-2-((2-amino-5-cloquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (15). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-5-cloquinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

2-amino-5-metylquinazolin-4-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho 2-amino-5-cloquinazolin-4-ol. Rt: 0,17, m/z = [M+H] 176,1, Phương pháp: K.

(*R*)-2-((2-amino-5-metylquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (16). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-5-metylquinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

este metyl axit 2-amino-3-metoxibenzoic. Hỗn hợp của axit 2-amino-3-metoxibenzoic (6,22 g, 37,21 mmol) và xesi cacbonat (18,18 g, 55,81 mmol) trong DMF (100 mL) được khuấy ở rt trong 40 min. CH₃I (2,31 mL, 37,21 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng dietyl ete. Pha chứa nước được chiết lại bằng dietyl ete. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được tách, được sấy qua MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô đặc để cho hợp chất tiêu đề (5,75 g, 31,73 mmol). LC-MS ES⁺ m/z = 182,1; Rt: 0,68 min, phương pháp K.

2-amino-8-metoxiquinazolin-4-ol. Hỗn hợp của este metyl axit 2-amino-3-metoxibenzoic (5,70 g, 41,46 mmol), xyanamit (1,984 g, 47,19 mmol), HCl 37% (1 mL) trong EtOH được gia nhiệt để hồi lưu trong 6 h. Tại khoảng 1h, HCl 37% (0,1 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến rt và chất rắn được lọc và được rửa bằng EtOH để cho 2-amino-8-metoxiquinazolin-4-ol (2,70 g, 11,86 mmol). LC-MS ES⁺ m/z = 192,1; Rt: 0,15 min, phương pháp K.

(*R*)-2-((2-amino-8-metoxiquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (17). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-8-metoxiquinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

metyl 2-amino-4-hydroxyquinazolin-7-carboxylat. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho 2-amino-5-cloquinazolin-4-ol. Rt: 1,02min, m/z = 220 [M+H], phương pháp H.

Metyl (R)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)quinazolin-7-carboxylat (18). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng metyl 2-amino-4-hydroxyquinazolin-7-carboxylat làm chất dị vòng bắt đầu.

2-amino-7,8-difloquinazolin-4(3H)-on. Dimetylsulfon (13,9 g, 147 mmol) tiếp theo là sulfolan (1,15 mL, 12,0 mmol), axit 2-amino-3,4-diflobenzoic (5 g, 28,9 mmol) và cloformamidin hydroclorua (6,64 g, 57,8 mmol) được bổ sung liên tục trong ống bít kín và hỗn hợp được khuấy ở 165°C trong 2h. Chất rắn thu được được bổ sung vào nước và được nghiền bằng sóng âm. Độ pH được điều chỉnh đến 7-8 bằng cách bổ sung NH₃ (aq.). Kết tủa được thu gom bằng cách lọc để cho hợp chất tiêu đề (5,54 g) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. Rt: 1,72min., m/z = 198 [M+H], phương pháp J.

(R)-2-((2-amino-7,8-difloquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (19). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng metyl 2-amino-7,8-difloquinazolin-4(3H)-on làm chất dị vòng bắt đầu.

(R)-2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)-4-(methylthio)butan-1-ol (20). Dung dịch 2-amino-5-floquinazolin-4-ol (1 g, 3,964 mmol), DBU (1,183 mL, 7,93 mmol) trong DMF khan (20 mL) được khuấy ở rt trong môi trường nitơ. BOP (1,93 g, 4,36 mmol) được bổ sung từng phần và khuấy liên tục trong 15 min. D-norleucinol (929 mg, 7,93 mmol) được bổ sung và khuấy liên tục trong 18h ở rt. Dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250 mm, Pha động: 0,25% NH₄HCO₃ aq., CH₃CN, CH₃OH). (Rt: 0,66 min, m/z = 297 [M+H], Phương pháp: B)

(2R,3S)-2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)-3-methylpentan-1-ol (21). Dung dịch 2-amino-5-floquinazolin-4-ol (200 mg, 1,12 mmol), DBU (0,333 mL, 2,23 mmol) trong DMF khan (10 mL) được khuấy ở rt trong môi trường nitơ. BOP (543 mg, 1,23 mmol) được bổ sung từng phần và khuấy liên tục trong 15 min. L-isoleucinol (162 mg, 1,34 mmol) được bổ sung và khuấy liên tục trong 18h ở rt. Dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250 mm, Pha động: 0,25% NH₄HCO₃ aq., CH₃CN). Phân đoạn mong muốn được thu gom và được làm bay hơi đến khô để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu. (Rt: 0,79min, m/z = 279 [M+H], Phương pháp: B).

2-amino-4-hydroxy-N-methylquinazolin-5-carboxamid. Nồi hấp thép không gỉ 75mL được phun nitơ và được nạp 2-amino-5-bromoquinazolin-4-ol (0,5g, 2,08mmol), Pd(OAc)₂ (4mg, 0,02mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (17mg, 0,042mmol), KOAc (408mg, 4,17mmol), metylamin (2M in THF, 10mL), THF (25 mL), và diisopropyletylamin (2mL). Nồi hấp được bịt kín và được tạo áp đến 50 bar CO và được gia nhiệt đến 100°C trong 16h. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong hỗn hợp CH₃OH /NH₃ (7N), sau đó được tinh chế bằng prep HPLC (Pha tĩnh: RP SunFire Prep C18 OBD-10µm, 30 x 150mm, Pha động: 0,25% NH₄HCO₃ aq., CH₃OH). Rt: 0,78min, m/z = 219 [M+H], phương pháp A.

(*R*)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-N-methylquinazolin-5-carboxamid (22). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng metyl 2-amino-4-hydroxy-N-methylquinazolin-5-carboxamid làm chất dị vòng bắt đầu.

2-amino-5,7-difloquinazolin-4-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho 2-amino-5-cloquinazolin-4-ol. Rt: 1,01, m/z = 198 [M+H], Phương pháp: B.

(*R*)-2-((2-amino-5,7-difloquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (23). Dung dịch 2-amino-5,7-difloquinazolin-4-ol (200 mg, 1,01 mmol), DBU (0,303 mL, 2,03 mmol) trong DMF khan (10 mL) được khuấy ở rt trong môi trường nitơ. BOP (494 mg, 1,12 mmol) được bổ sung từng phần và khuấy liên tục trong 15min. D-norleucinol (162 mg, 1,38 mmol) được bổ sung và khuấy liên tục trong 18h. Hỗn hợp được rót vào 1mL nước trong khi khuấy liên tục trong 1h. Dung môi được làm bay hơi và cặn được lấy trong 30 mL CH₃OH, được khuấy và được trung hòa bằng conc. HCl. Dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 µm, 30 x 250 mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ aq., CH₃OH).

2-amino-7-(triflometyl)quinazolin-4-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho 2-amino-5-cloquinazolin-4-ol. Rt: 1,29, m/z = 230 [M+H], Phương pháp: A.

(*R*)-2-((2-amino-7-(triflometyl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (24). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-7-(triflometyl)quinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

(*R*)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-*N,N*-dimethylquinazolin-7-carboxamit (32). Trong ống bít kín, hỗn hợp của methyl (*R*)-2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)quinazolin-7-carboxylat (1,50 g, 4,71 mmol), dimethylamin (2M trong THF, 7 mL) và triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en (TBD) (268 mg, 1,89 mmol) trong THF (81 mL) được khuấy ở 50°C trong 24 h. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (thông thường C18 25 μ m, 120 g YMC ODS-25), Gradient pha động: từ 70% aq. NH_4HCO_3 (0,2%), 30% CH_3CN đến 50% aq. NH_4HCO_3 (0,2%), 50% MeCN) để cho hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (940 mg).

2-amino-5-flo-8-methylquinazolin-4-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho 2-amino-5-cloquinazolin-4-ol. Rt: 1,09, m/z = 194 $[\text{M}+\text{H}]$, Phương pháp: A.

(*R*)-2-((2-amino-5-flo-8-methylquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (26). Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A, sử dụng 2-amino-5-flo-8-methylquinazolin-4-ol làm chất dị vòng bắt đầu.

2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)-2-methylhexan-1-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,85 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H) 1,05 - 1,33 (m, 4 H) 1,41 (s, 3 H) 1,81 - 2,02 (m, 2 H) 3,47 (d, $J=10,6$ Hz, 1 H) 3,66 (d, $J=10,6$ Hz, 1 H) 5,10 (br s, 1 H) 6,23 (s, 2 H) 6,64 - 6,83 (m, 2 H) 7,00 (dd, $J=8,5, 1,0$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 1 H). Rt: 0,92 min., m/z = 293 $[\text{M}+\text{H}]$, Phương pháp: B

2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)-2,4-dimethylpentan-1-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,88 (dd, $J=6,6, 4,0$ Hz, 6 H) 1,44 (s, 3 H) 1,69 - 1,86 (m, 3 H) 1,87 - 1,92 (m, 2 H) 3,49 (d, $J=10,6$ Hz, 1 H) 3,73 (d, $J=10,6$ Hz, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 6,67 (d, $J=18,7$ Hz, 1 H) 6,71 - 6,86 (m, 2 H) 7,01 (dd, $J=8,5, 1,0$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 1 H).

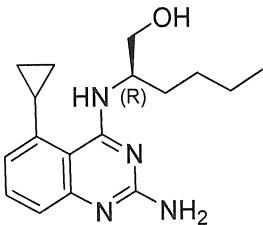
2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)hexane-1,3-diol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A. Rt: 1,29 min., $m/z = 295$ [M+H], Phương pháp: H

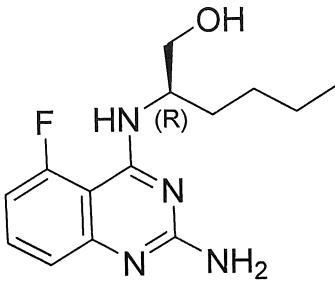
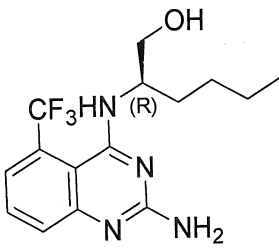
2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)-3-methylhexan-1-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,82 - 0,89 (m, 3 H) 0,89 - 0,98 (m, 3 H) 1,06 - 1,50 (m, 4 H) 1,73 - 2,03 (m, 1 H) 3,44 - 3,75 (m, 2 H) 4,17 - 4,43 (m, 1 H) 4,74 - 4,95 (m, 1 H) 6,23 (s, 2 H) 6,54 - 6,74 (m, 1 H) 6,75 - 6,85 (m, 1 H) 7,03 (dd, $J=8,4, 0,9$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,59 (m, 1 H). Rt: 0,87 min., $m/z = 293$ [M+H], Phương pháp: B

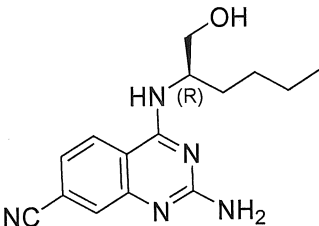
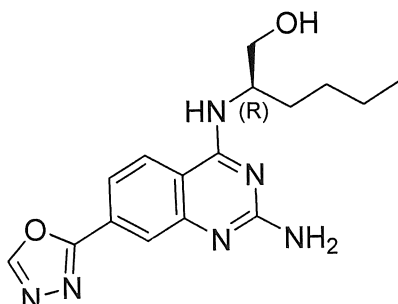
5-flo- N^4 -(1-metoxyhexan-2-yl)quinazolin-2,4-diamin. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,83 - 0,95 (m, 3 H) 1,23 - 1,39 (m, 4 H) 1,54 - 1,69 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,36 - 3,56 (m, 2 H) 4,47 - 4,57 (m, 1 H) 6,26 (s, 2 H) 6,65 (dd, $J=15,4, 8,4$ Hz, 1 H) 6,73 - 6,81 (m, 1 H) 7,02 (dd, $J=8,5, 1,0$ Hz, 1 H) 7,44 (td, $J=8,2, 6,7$ Hz, 1 H). Rt: 1,02 min., $m/z = 293$ [M+H], Phương pháp: B.

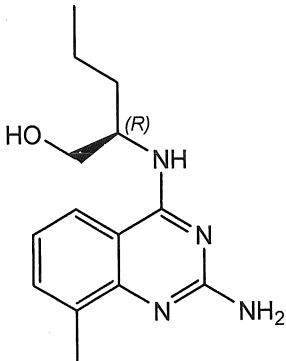
2-((2-amino-5-floquinazolin-4-yl)amino)hex-5-en-1-ol. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình chung A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 - 1,83 (m, 2 H) 2,02 - 2,20 (m, 2 H) 3,51 - 3,61 (m, 2 H) 4,26 - 4,44 (m, 1 H) 4,92 - 4,97 (m, 1 H) 4,99 - 5,06 (m, 1 H) 5,77 - 6,00 (m, 1 H) 6,28 (s, 2 H) 6,68 - 6,87 (m, 2 H) 7,03 (dd, $J=8,4, 0,9$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 1 H). Rt: 1,49 min., $m/z = 277$ [M+H], Phương pháp: A.

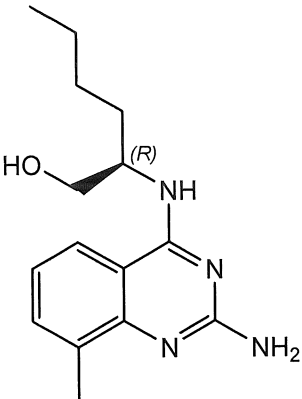
Bảng 2. Hợp chất có công thức (I).

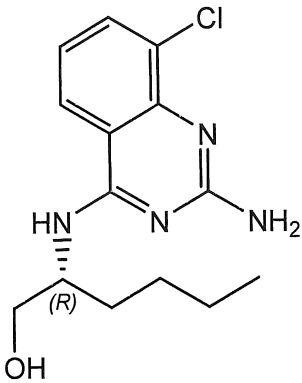
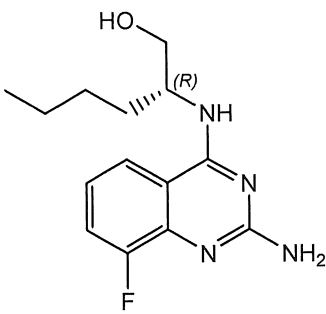
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
1		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,39 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,52-1-34 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,94 (m, 4H). Proton có thể trao đổi không quan sát được.	301	D	2,28	89, A	+0,3° (589 nm, c 0,23 w/v, CH ₃ OH, 23°C)

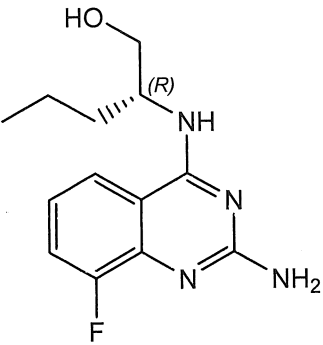
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			<i>m/z</i> <i>M</i> ⁺ <i>H</i>	Phương pháp	Rt (min)		
2		¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,80 - 0,94 (m, 3 H), 1,23 - 1,43 (m, 4 H), 1,51 - 1,71 (m, 2 H), 3,48 - 3,61 (m, 2 H), 4,34 (br d, J=3,7 Hz, 1 H), 4,91 (br t, J=4,9 Hz, 1 H), 6,29 (br s, 2 H), 6,62 - 6,85 (m, 2 H), 7,02 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,44 (td, J=8,1, 6,8 Hz, 1 H)	279	B	0,80	175, B	+11,5 ° (589 nm, c 0,8 w/v, CH ₃ OH, 23°C)
3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58-7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 6,51-6,59 (m, 2H), 6,31 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 1,51-1,69 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,84-0,90 (m, 3H)	329	F	2,74	49, C	+17,6 ° (589 nm, c 0,26 w/v %, DMF, 20°C)

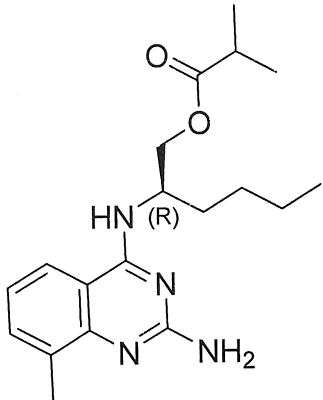
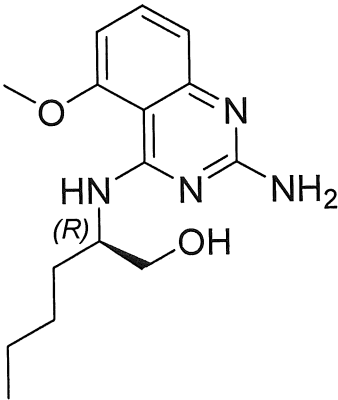
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,24 (m, 1H), 7,49-7,65 (m, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 6,32 (br s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,39-3,57 (m, 2H), 1,44-1,87 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,85 (br s, 3H)	286	F	2,29	222, C	+29,6 6° (589 nm, c 0,29 w/v %, DMF, 20°C)
5		Không có sẵn	329	F	2,03	206, C	+10,4 ° (589 nm, c 0,25 w/v %, DMF, 20°C)

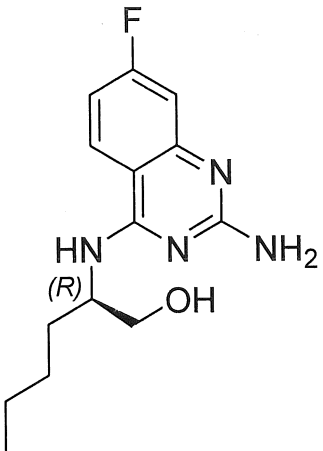
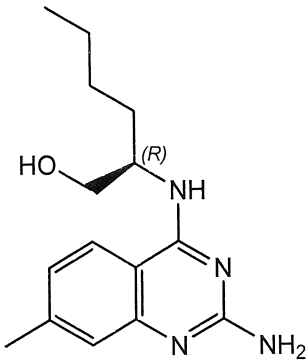
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,43 (m, 2 H), 1,49 - 1,72 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 3,41 - 3,56 (m, 2 H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 4,63 - 4,70 (m, 1 H), 5,88 (s, 2 H), 6,89 (dd, J=8,0, 7,2 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=7,9 Hz, 1 H)	261	B	0,64		

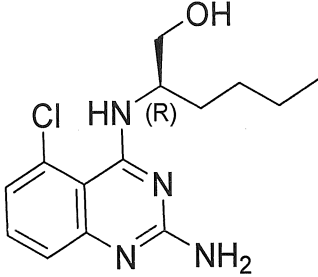
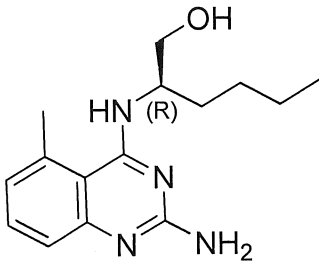
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81 - 0,90 (m, 3 H), 1,20 - 1,37 (m, 4 H), 1,49 - 1,61 (m, 1 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 3,41 - 3,55 (m, 2 H), 4,34 (td, J=8,7, 5,3 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 5,88 (s, 2 H), 6,90 m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,33 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,88 (m, 1 H)	275	G	1,33		

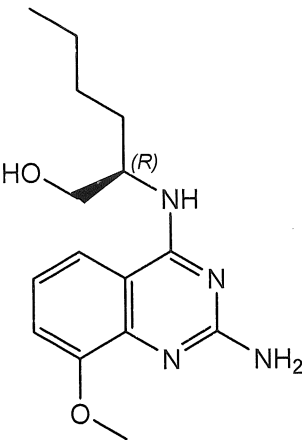
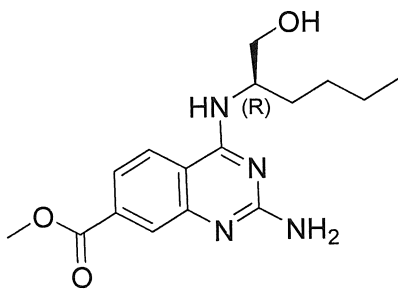
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 3 H), 1,20 - 1,40 (m, 4 H), 1,48 - 1,62 (m, 1 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 3,41 - 3,56 (m, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 6,25 (br. s., 2 H), 6,96 (m, 1 H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H)	295	B	0,81		
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,80 - 0,91 (m, 3 H), 1,21 - 1,38 (m, 4 H), 1,49 - 1,62 (m, 1 H), 1,65 - 1,77 (m, 1 H), 3,43 - 3,56 (m, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 6,20 (br. s., 2 H), 6,94 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H)	279	B	0,74		

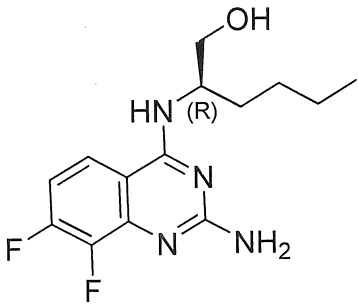
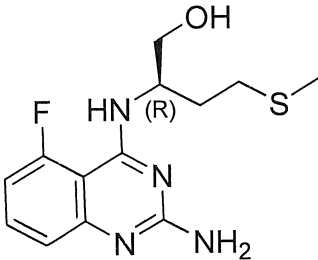
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,82 - 0,93 (m, 3 H), 1,19 - 1,44 (m, 2 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,60 - 1,73 (m, 1 H), 3,42 - 3,63 (m, 2 H), 4,30 - 4,50 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 6,20 (br. s., 2 H), 6,94 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H)	265	B	0,68		

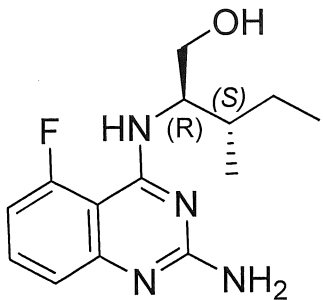
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
11		¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81 - 0,89 (m, 3 H), 1,00 (m, 6 H), 1,22 - 1,37 (m, 4 H), 1,61 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,40 - 2,47 (m, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 6,91 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,86 (m, 1 H)	345	H	1,95		
12		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,95-8,06 (m, 1H), 6,82-6,94 (m, 2H), 4,40-4,54 (m, 1H), 3,66 (d, <i>J</i> =5,36 Hz, 2H), 3,31 (br s, 3H), 1,57-1,82 (m, 2H), 1,21-1,47 (m, 4H), 0,91 (br s, 3H). Proton có thể trao đổi không quan sát được.	291	D	2,10		+18.8 ° (589 nm, c 0,82 w/v, CH ₃ O H, 23 °C)

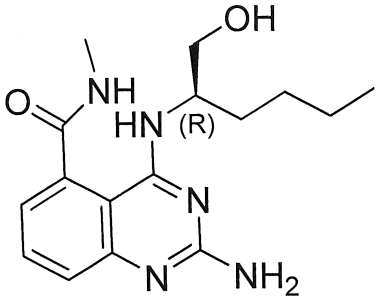
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
13		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 2H), 4,34-4,43 (m, 1H), 3,57 (d, $J=5,36$ Hz, 2H), 1,47-1,72 (m, 2H), 1,29 (br s, 4H), 0,82 (br s, 3H). Proton có thể trao đổi không quan sát được.	279	D	1,97	230, A	+38,6 2° (589 nm, c 0,78 w/v, CH ₃ OH, 23 °C)
14		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,83 (d, $J=8,25$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, $J=7,70$ Hz, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,67 (d, $J=5,36$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,58-1,82 (m, 2H), 1,39 (br s, 4H), 0,85-0,97 (m, 3H). Proton có thể trao đổi không quan sát được.	275	D	2,08	227, A	+46,9 3° (589 nm, c 0,5 w/v, CH ₃ OH, 23 °C)

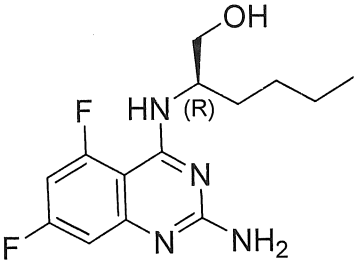
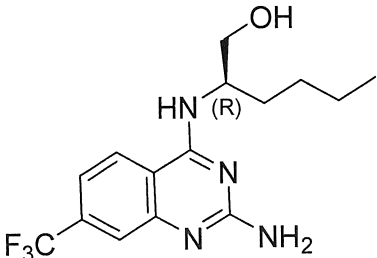
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
15		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,52 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,74 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 4H), 0,94 (m, 3H). Proton có thể trao đổi không quan sát được.	295	D	2,15		+21,1 ° (589 nm, c 0,4 w/v, CH ₃ OH, 23 °C)
16		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,51-1,34 (m, 4H), 0,94 (m, 3H). Proton có thể trao đổi không quan sát được.	275	D	2,07		+9.5° (589 nm, c 0,72 w/v, CH ₃ OH, 23 °C)

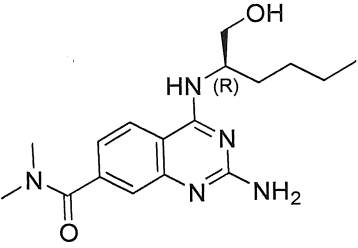
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
17		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 1,73 (m, H), 1,40 (m, 4H), 0,92 (m, 3H). Proton có thể trao đổi không quan sát được.	291	D	2,07	181, A	+22,6 ° (589 nm, c 0,6 w/v, CH ₃ OH, 23 °C)
18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 1,62 (br s, 2H), 1,19-1,39 (m, 4H), 0,81-0,91 (m, 3H)	319	I	1,89		

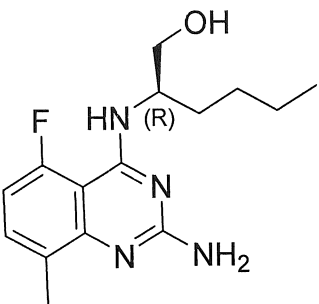
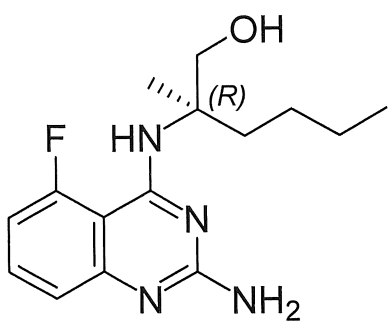
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88-8,02 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 1H), 6,41 (br s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 0,78-0,90 (m, 3H)	297	E	2,28	231, C	+29,3 1° (589 nm, c 0,29 w/v %, DMF, 20°C)
20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 2,05 (s, 3 H) 2,53 - 2,58 (m, 2 H) 3,55 - 3,59 (m, 2 H) 4,41 (br s, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 6,68 - 6,85 (m, 2 H) 7,02 (m, 1 H) 7,36 - 7,52 (m, 1 H)	297	B	0,66		

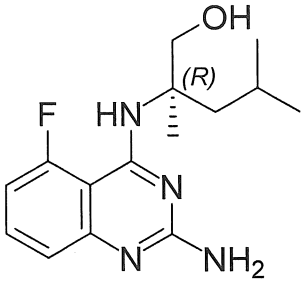
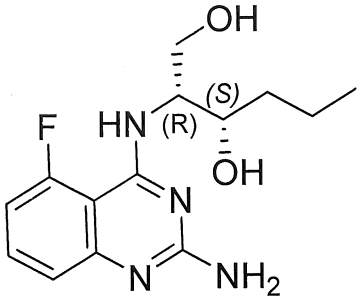
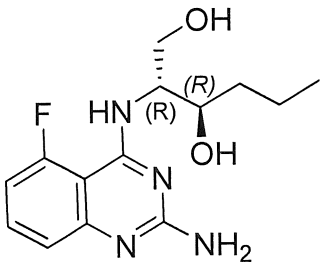
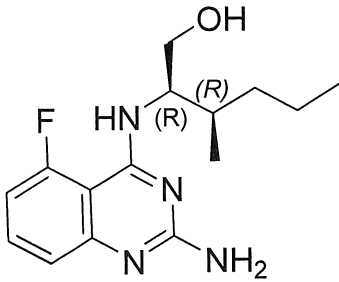
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,08 - 1,22 (m, 1 H) 1,48 - 1,59 (m, 1 H) 1,76 - 1,87 (m, 1 H) 3,53 - 3,67 (m, 2 H) 4,18 - 4,29 (m, 1 H) 4,72 - 4,93 (m, 1 H) 6,24 (s, 2 H) 6,66 - 6,75 (m, 1 H) 6,75 - 6,83 (m, 1 H) 7,03 (m, 1 H) 7,44 (m, 1 H).	279	B	0,79		

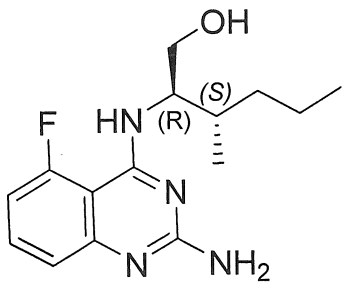
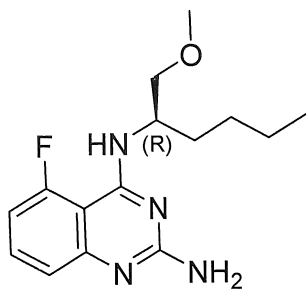
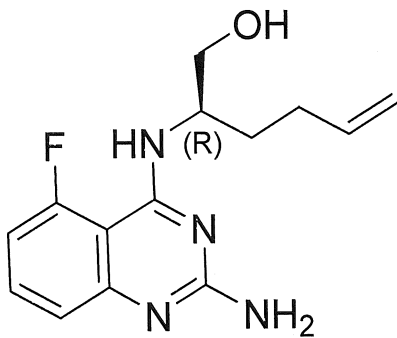
	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,77 - 0,96 (m, 3 H) 1,21 - 1,36 (m, 4 H) 1,37 - 1,51 (m, 1 H) 1,66 (m, 1 H) 2,80 (m, 3 H) 3,34 - 3,42 (m, 2 H) 3,44 - 3,58 (m, 1 H) 4,10 - 4,31 (m, 1 H) 4,70 (t, J=5.1 Hz, 1 H) 6,03 (s, 2 H) 6,94 (m, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 8,74 (m, 1 H).	318	B	0,61		

	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			<i>m/z</i> <i>M</i> ⁺ <i>H</i>	Phương pháp	Rt (min)		
23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,78 - 0,94 (m, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 4 H) 1,49 - 1,72 (m, 2 H) 3,48 - 3,57 (m, 2 H) 4,26 - 4,43 (m, 1 H) 4,88 (br s, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 6,62 - 6,71 (m, 1 H) 6,72 - 6,77 (m, 1 H) 6,79 - 6,88 (m, 1 H)	297	A	1,68		
24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,65 - 0,95 (m, 3 H) 1,18 - 1,43 (m, 4 H) 1,48 - 1,60 (m, 1 H) 1,62 - 1,87 (m, 1 H) 3,50 - 3,54 (m, 2 H) 4,28 - 4,48 (m, 1 H) 4,75 (br s, 1 H) 6,63 (s, 2 H) 7,36 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 8,38 (m, 1 H)	329	A	1,69		

	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,11 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (br s, 3H), 1,69 (br s, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 4H), 0,85 (br t, <i>J</i> =5,81 Hz, 3H)	332	F	1,94	87, C	+23,2 ° (589 nm, c 0,25 w/v %, DMF, 20°C)

	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
26		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,75 - 0,97 (m, 3 H) 1,19 - 1,42 (m, 4 H) 1,48 - 1,75 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,43 - 3,62 (m, 2 H) 4,25 - 4,42 (m, 1 H) 4,86 (t, J=5,2 Hz, 1 H) 6,20 (br s, 2 H) 6,55 - 6,82 (m, 2 H) 7,31 (t, J=7,2 Hz, 1 H)	293	A	1,78		
27							

	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
28							
29							
30							
31							

	Cấu trúc	¹ H NMR	LC-MS			Điểm nóng chảy (°C), phương pháp	Quay quang
			m/z M^+ H	Phương pháp	Rt (min)		
32							
33							
34							

Phương pháp phân tích.

Bảng 3. Hợp chất được đặc trưng bởi LC-MS sử dụng một trong các phương pháp sau đây:

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Dòng (mL/min)	Thời gian chạy (min)
					Col T(C)	
A	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước HSS T3 (1,8µm, 2,1 x 100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10min, đến 0% A trong 0,90min, đến 5% A trong 0,5min	0,7	3,5
					55	
B	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước BEH C18 (1,7µm, 2,1 x 50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 min, giữ trong 0,7 min.	0,8	2
					55	
C	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước HSS T3 (1,8µm, 2,1 x 100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10 min, đến 0% A trong 0,90 min, đến 5% A trong 0,5 min	0,8	3,5
					40	
D	Agilent 1100 - DAD-MSD G1956A	Gói YMC-ODS-AQ C18 (50 x 4,6 mm, 3 µm)	A: 0,1% HCOOH trong H ₂ O. B: CH ₃ CN	Từ 95% A to 5% A trong 4,8 min, giữ trong 1,0 min, đến 95% A trong 0,2 min.	2,6	6,0
					35	
E	Nước: Acquity® H-Class - DAD và SQD2™	Nước BEH C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7mM 95%/CH ₃ CN 5%, B: CH ₃ CN	84,2% A/15,8% B đến 10,5% A trong 2,18 min, giữ trong 1,96 min, lại đến 84,2% A/15,8% B trong 0,73 min, giữ trong 0,49 min.	0,343	6,1
					40	

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Dòng (mL/min)	Thời gian chạy (min)
					Col T(C)	
F	Nước: Acquity UPLC® - DAD và Quattro Micro™	Nước BEH C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7mM 95%/ CH ₃ CN, B: CH ₃ CN 5%	84,2% A trong 0,49min, đến 10,5% A trong 2,18min, giữ trong 1,94min, lại đến 84,2% A trong 0,73min, giữ trong 0,73min.	$\frac{0,343}{40}$	6,2
G	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước: HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100mm)	A: 10mM CH ₃ COON H ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10min, đến 0% A trong 0,90min, đến 5% A trong 0,5min	$\frac{0,8}{55}$	3,5
H	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước : HSS T3 (1,8µm, 2,1 x 100mm)	A: 10mM CH ₃ COON H ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10min, đến 0% A trong 0,90min, đến 5% A trong 0,5min	$\frac{0,7}{55}$	3,5
I	Nước: Acquity UPLC® H-Class - DAD và SQD 2	Nước HSS®-T3 (1,8µm, 2,1x50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN, C: HCOOH 0,2% trong nước	49% A/2% B trong 0,25min, đến 8% A/84%B trong 1,55min, giữ trong 1min, lại đến 49% A/2% B trong 0,2min, giữ trong 0,8min.	$\frac{0,45}{40}$	3,8

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Dòng (mL/min)	Thời gian chạy (min)
					Col T(C)	
J	Nước: Acquity UPLC® H-Class - DAD và QDa	Nước HSS®-T3 (1,8µm, 2,1x50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN, C: HCOOH 0,2% trong nước	49% A/2% B trong 0,25min, đến 8% A/84%B trong 1,55min, giữ trong 1min, lại đến 49% A/2% B trong 0,2min, giữ trong 0,8min.	0,45 --- 40	3,8
J2	Nước: Alliance®-DAD – ZQ và ELSD 2000 Alltech	Nước: Xterra MS C18 (3,5µm, 4,6*100 mm)	A: 25mM CH ₃ COONH ₄ in 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (40% CH ₃ CN và 40% CH ₃ OH và 20% H ₂ O với 0,25% CH ₃ COOH	Từ 100% A đến 1% A, 49% B và 50% C trong 6,5 min, đến 1% A và 99% B trong 0,5 min, đến 100% D trong 1 min giữ trong 1,0 min đến 100% A trong 0,5 min và giữ trong 1,5min.	1,6 ----- 40	11
J3	Nước: Acquity UPLC® H-Class - DAD và SQD 2	Nước BEH®C 18 (1,7µm, 2,1x50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1min, giữ giữ 1,6min, lại đến 95% A giữ 0,2min, giữ giữ 0,5min.	0,5 ----- 40	3,3

Phương pháp LCMS K. Phân tích được thực hiện trên cột Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18 (50 mm x 2,1 mm I.D.; 1,7 μ m) ở 60°C, với tốc độ dòng 1,5 mL/min. Rửa giải gradient was perđược tạo ra from 90% (Nước + 0,1% HCOOH) / 10% CH₃CN to 10% (Nước + 0,1% HCOOH) / 90% CH₃CN in 1,50 minutes; the resulting chế phẩm was held for 0,40 min; then the final pha động chế phẩm; from 10% (Nước + 0,1% HCOOH) / 90% CH₃CN to 90% (Nước + 0,1% HCOOH) / 10% CH₃CN in 0,10 minutes. The injection volume was 2 μ L with Agilent autosampler injector or 5 μ L with Gerstel MPS injector. MS acquisition range and DAD detector were set to 100-800 m/z and 190-400 nm respectively.

Điểm nóng chảy. Điểm nóng chảy were determined theo to các phương pháp sau đây:

- A. Mettler Toledo MP50
- B. DSC: From 30 to 300 °C at 10°C/min 50ml N₂
- C. DSC: 25°C to 350°C/10°C min/40 μ l Al

Description of Biological Assays

Assessment of TLR7 and TLR8 hoạt tính

The ability of hợp chất to hoạt hóa human TLR7 and/or TLR8 was assessed in a cellular reporter assay sử dụng HEK293 tế bào transiently transfected with a TLR7 or TLR8 biểu hiệnion vector and NF κ B-luc reporter construct. In one instance, the TLR biểu hiệnion construct biểu hiệnes the respective wild type sequence or a mutant sequence chứa a deletion in the thứ hai leuxin-rich repeat of the TLR. Such mutant TLR proteins have trước đó been shown to be more susceptible to agonist kích hoạt (US 7,498,409 in the name of Schering Corporation, the content of which is herein incorporated by reference).

HEK293 tế bào were grown in culture medium (DMEM supplemented with 10% FCS and 2 mM Glutamin). For transfection of tế bào in 10 cm dishes, tế bào were detached with Trypsin-EDTA, transfected with a mix of CMV-TLR7 or TLR8 plasmid (750 ng), NF κ B-luc plasmid (375 ng) and a transfection reagent and incubated 24h at

37°C in a humidified 5% CO₂ môi trường. Transfected tế bào were then detached with Trypsin-EDTA, được rửa in PBS and re-suspended in medium to a density of $1,67 \times 10^5$ tế bào/mL. Thirty microliters of tế bào were then dispensed into each well in 384-well plates, where 10 µL of hợp chất in 4% DMSO was already có mặt. Sau đây 6h incubation at 37°C, 5% CO₂, the luciferase hoạt tính was determined by adding 15 µl of STEADY LITE PLUS substrate (PERKIN ELMER) to each well and readout perđược tạo ra on a VIEWLUX ULTRAHTS microplate imager (PERKIN ELMER). Dose đáp ứng curves were generated from measurements perđược tạo ra in quadruplicates. Lowest hiệu quả concentrations (LEC) values, defined as the concentration that induces an effect which is at least two-fold ở trên the standard deviation of the assay, were determined for each hợp chất.

Hợp chất toxicity has been determined in parallel sử dụng a similar dilution series of hợp chất with 30 µL per well of tế bào transfected with the CMV-TLR7 construct một mình ($1,67 \times 10^5$ tế bào/mL), in 384-well plates. Cell viability has been measured after 6h incubation at 37°C, 5% CO₂ by adding 15 µL of ATP lite (PERKIN ELMER) per well and reading on a ViewLux ultraHTS microplate imager (PERKIN ELMER). Data was reported as CC₅₀

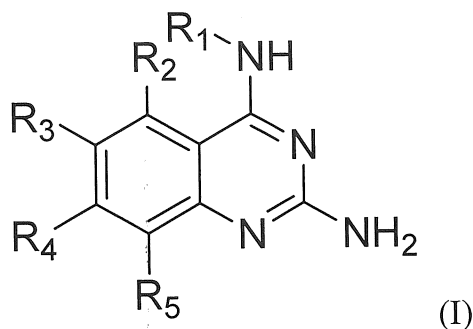
Bảng 4. Biological hoạt tính of hợp chất có công thức (I)

Entry	hTLR7-wt (LEC)	hTLR8-wt (LEC)
1	>100	0,35
2	27.7	0,07
3	>100	0,66
4	>100	0,14
5	>25	0,38
6	>25	5,75
7	>25	0,46
8	>25	2,72
9	>25	0,11
10	>25	3,27
11	>25	0,64
12	11,3	0,39
13	29.4	0,04
14	11,5	0,11
15	>100	0,07
16	>100	0,19
17	>50	3,74
18	>100	0,57
19	>100	0,41
20	>50	0,7
21	1,71	0,09
22	2,17	1,81
23	6,24	0,04

24	3,36	0,35
25	>100	3,89
26	>100	0,57

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I)



hoặc muối được dung, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó

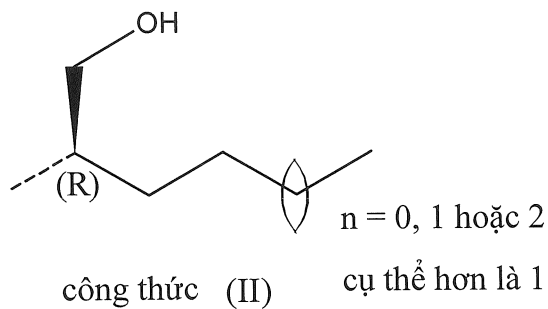
- R₁ là C₄₋₈ alkyl được thế bằng hydroxyl,
- cacbon của R₁ được liên kết với amin ở vị trí 4 của quinazolin ở cấu hình (*R*),
- R₂ là hydro, đoteri, flo, clo, metyl, metoxy, xyclopropyl, triflometyl, hoặc carboxylic amit, trong đó mỗi metyl, metoxy và xyclopropyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ flo và nitril,
- R₃ là hydro hoặc đoteri,
- R₄ là hydro, đoteri, flo, metyl, carboxylic este, carboxylic amit, nitril, xyclopropyl, C₄₋₇dị vòng, hoặc nhóm heteroaryl có 5 cạnh, trong đó mỗi metyl, xyclopropyl, C₄₋₇dị vòng và nhóm heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, hoặc metyl,

và

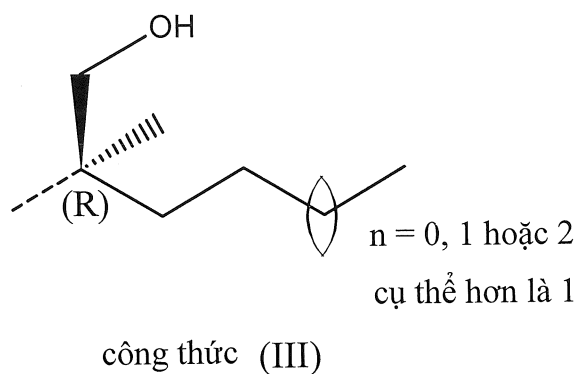
- R₅ là hydro, đoteri, flo, clo, metyl, hoặc metoxy,

với điều kiện là ít nhất một trong R₂, R₃, R₄ và R₅ không là hydro.

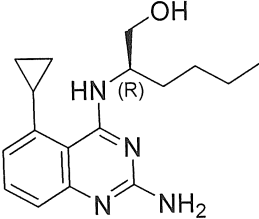
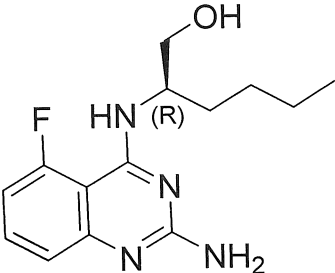
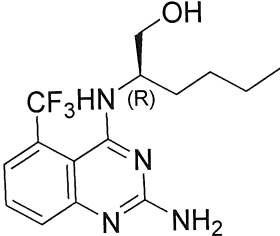
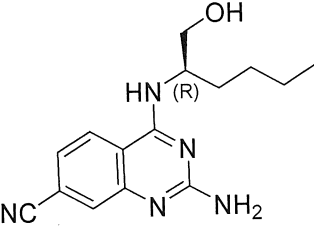
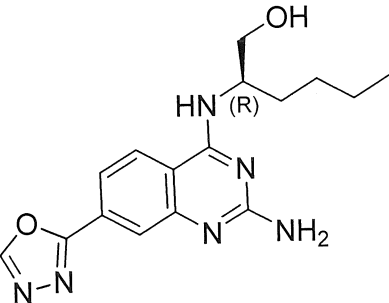
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁ có công thức (II):

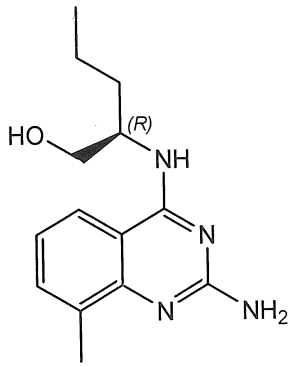
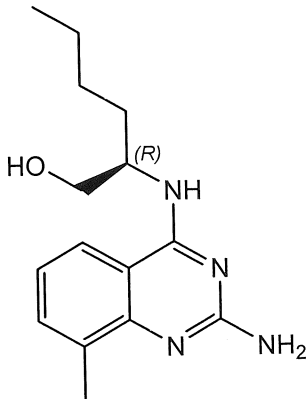
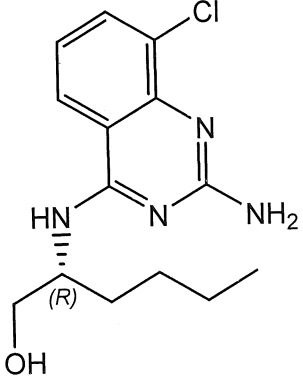


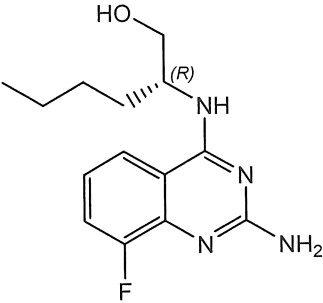
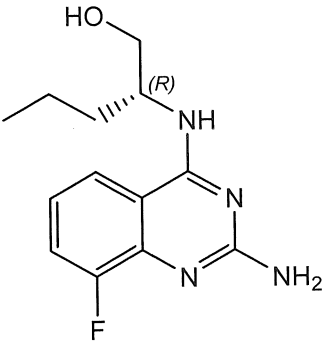
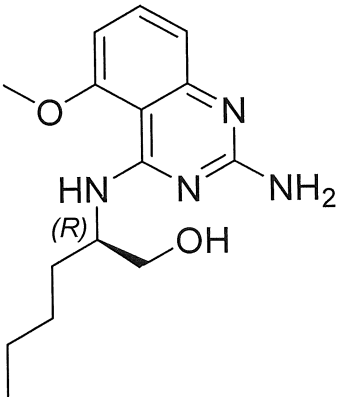
hoặc có công thức (III):

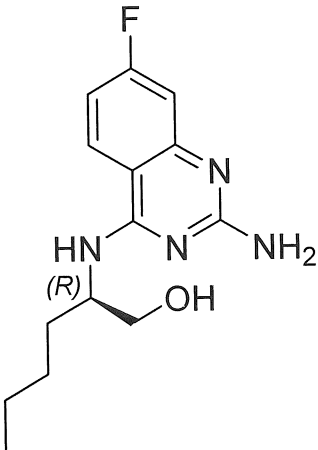
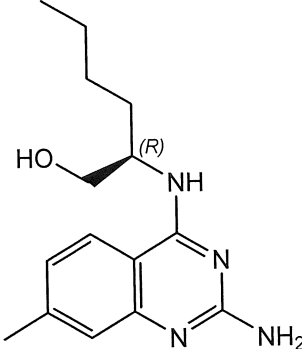
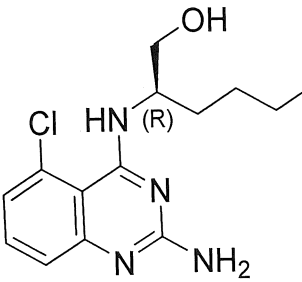
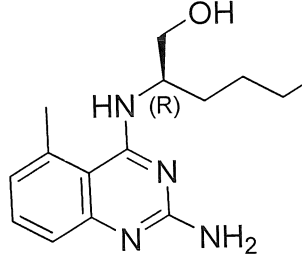


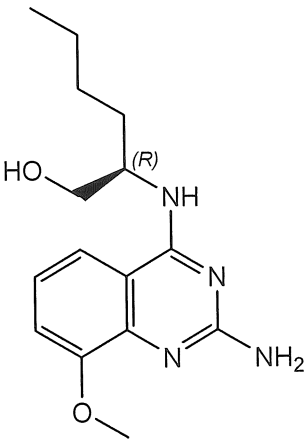
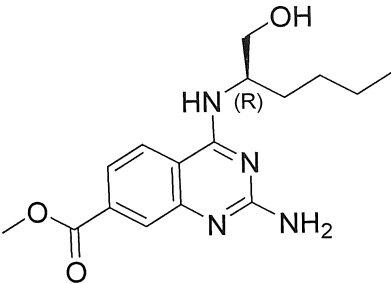
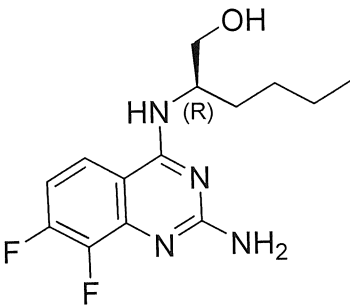
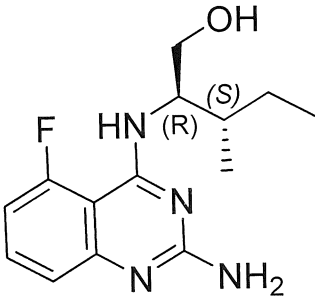
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_2 là flo, clo hoặc metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ flo và nitril.
4. Hợp chất theo điểm 1-3, trong đó R_2 là flo hoặc clo hoặc metyl, cụ thể hơn là flo hoặc clo, cụ thể hơn là flo.
5. Hợp chất theo điểm 1-4, trong đó R_4 là flo hoặc metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, hoặc metyl.
6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, được chọn từ trong số các hợp chất 1-10, 12-19, và 21-26:

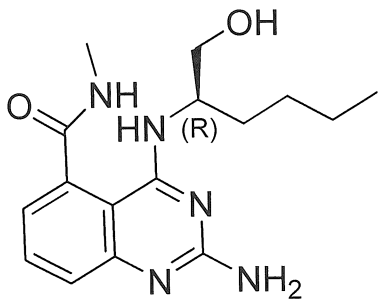
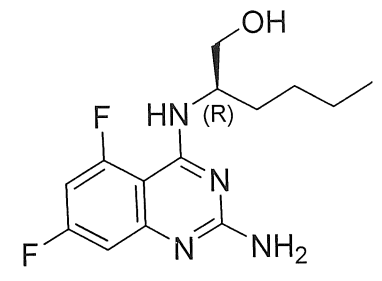
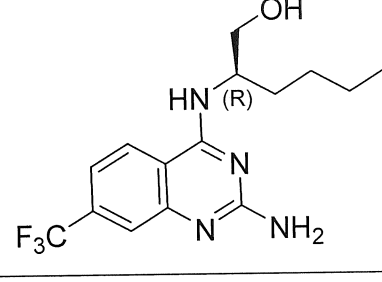
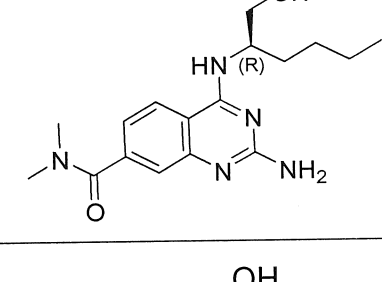
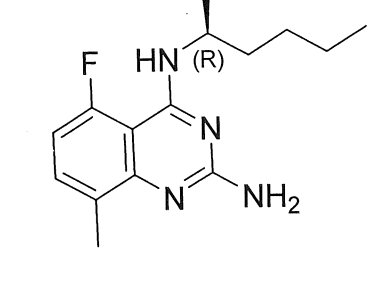
Hợp chất số	
1	 <chem>CCCC[C@H](Nc1nc(N)nc2ccccc12C3CC3)CO</chem>
2	 <chem>CCCC[C@H](Nc1nc(N)nc2ccccc12F)CO</chem>
3	 <chem>CCCC[C@H](Nc1nc(N)nc2ccccc12C(F)(F)F)CO</chem>
4	 <chem>CCCC[C@H](Nc1nc(N)nc2ccc(C#N)cc2)CO</chem>
5	 <chem>CCCC[C@H](Nc1nc(N)nc2cc(ccc2c3nnoc3)N)CO</chem>

Hợp chất số	
6	
7	
8	

Hợp chất số	
9	
10	
12	

Hợp chất số	
13	
14	
15	
16	

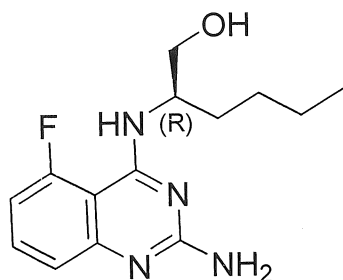
Hợp chất số	
17	
18	
19	
21	

Hợp chất số	
22	
23	
24	
25	
26	

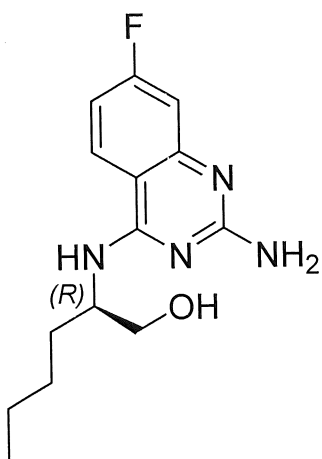
7. Hợp chất theo điểm 6, được chọn từ trong số các hợp chất 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24 và 26.

8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc 7, được chọn từ trong số các hợp chất 2, 13, 14, 15, 16, 21 và 23.

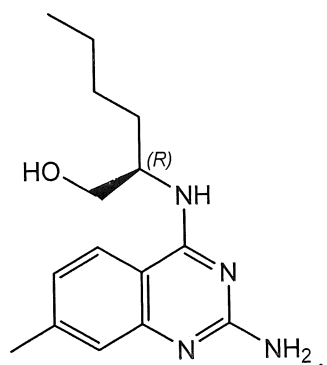
9. Hợp chất theo điểm 8, là hợp chất 2 có công thức cấu trúc:



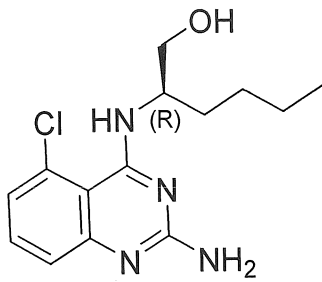
10. Hợp chất theo điểm 8, là hợp chất 13 có công thức cấu trúc:



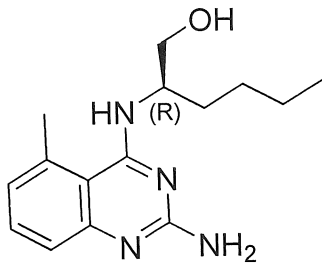
11. Hợp chất theo điểm 8, là hợp chất 14 có công thức cấu trúc:



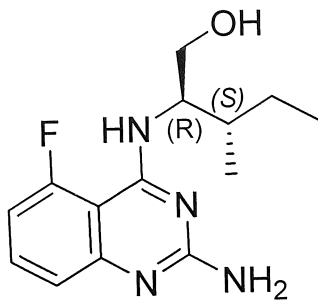
12. Hợp chất theo điểm 8, là hợp chất 15 có công thức cấu trúc:



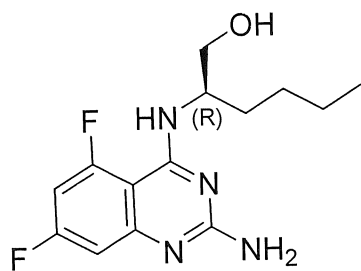
13. Hợp chất theo điểm 8, là hợp chất 16 có công thức cấu trúc:



14. Hợp chất theo điểm 8, là hợp chất 21 có công thức cấu trúc:



15. Hợp chất theo điểm 8, là hợp chất 23 có công thức cấu trúc:



16. Dược phẩm, bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-15 hoặc muối được dùng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dùng.