



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

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

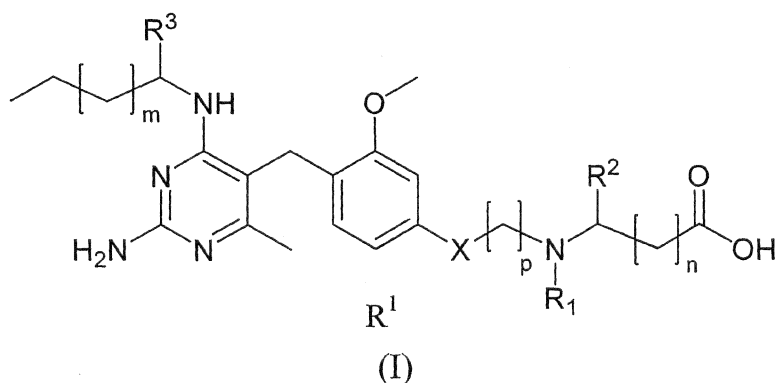
(11) 
1-0019417

(51)⁷ **C07D 239/48, A61K 31/505, 31/506, (13) B**
A61P 11/00, 31/00, 35/00, 43/00, C07D
239/47, 403/10, 403/12

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2014-04210 | (22) | 17.05.2013 | | |
| (86) | PCT/JP2013/064420 | 17.05.2013 | (87) | WO2013/172479A1 | 21.11.2013 |
| (30) | 61/648,816 | 18.05.2012 | US | | |
| | 61/806,158 | 28.03.2013 | US | | |
| (45) | 25.07.2018 | 364 | (43) | 25.03.2015 | 324 |
| (73) | SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD. (JP) | | | | |
| | 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, Japan | | | | |
| (72) | HORI, Seiji (JP), HASEGAWA, Futoshi (JP), URABE, Daisuke (JP), KUREBAYASHI, Hirotaka (JP) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT AXIT CARBOXYLIC, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) dưới đây và muối được dụng của nó:**



trong đó các nhóm biến đổi X, R¹, R², R³ m, n và p là như được xác định trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế ít nhất một hợp chất nêu trên, các chất trung gian hữu ích trong việc điều chế chúng, dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất này trong điều trị các tình trạng bệnh ví dụ, các bệnh dị ứng, các bệnh tự miễn, các bệnh do virus và bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất axit carboxylic mới và, cụ thể hơn, các hợp chất axit carboxylic nhất định mà có thể hoạt động như các chất chủ vận TRL7 và đồng thời có thể bộc lộ tính chọn lọc có lợi trên TRL8 và hERG. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất này và các chất trung gian hữu ích để điều chế chúng, được phẩm chứa các hợp chất này, việc sử dụng các hợp chất này trong sản xuất thuốc, và việc sử dụng các hợp chất này trong điều trị các tình trạng bệnh qua trung gian TRL7, như các bệnh dị ứng, các bệnh tự miễn, các bệnh do virus và đặc biệt là bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể giống Toll (các TLR) được biểu hiện trên một loạt các tế bào miễn dịch, bao gồm các đại thực bào và các tế bào đuôi gai (các DC).

Các TLR nhận diện các mô tip phân tử trên các tác nhân gây bệnh gọi là các mô hình phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh (các PAMP). Đến nay, 13 TLR đã được nhận diện ở người, các TLR này bao gồm TLR 1, 2, 4, 5 và 6, mà được giới hạn ở bề mặt tế bào, và các TLR 3, 7, 8 và 9, mà được biểu hiện trong các hạt cơ quan nội bào. Các TLR khác nhau nhận diện các phối tử có nguồn gốc từ tác nhân gây bệnh khác nhau, ví dụ: TLR2 (các lipoprotein vi khuẩn), TLR3 (poly/ARN sợi kép (I:C)), TLR4 (các lipopolysacarit), TLR5 (flagellin), TLR7 (ARN sợi đơn), và TLR9 (ADN chứa CpG).

Sự gắn các TLR trên các tế bào trình diện kháng nguyên, như các DC, dẫn đến sản sinh các cytokin tiền viêm, sự trưởng thành DC, và môi hệ thống miễn dịch thích ứng. TLR7 và TLR9 được biểu hiện bởi các tế bào đuôi gai dạng tương bào (các pDC) và sự nhận diện phối tử dẫn đến sự tiết interferon- α (INF- α).

Các nghiên cứu tiền lâm sàng nghiên cứu sự ảnh hưởng của sự kích hoạt

các TLR, sử dụng các thành phần vi khuẩn hoặc virus, định liều đơn trị liệu và/hoặc kết hợp với các chất kháng khối u, đã cho thấy sự ức chế tăng trưởng khối u ở một loạt các mẫu khối u chuột.

Một số chất chủ vận TLR7 phân tử nhỏ đã được mô tả, bao gồm imidazoquinolin, imiquimod, mà đã được sử dụng để điều trị một số tình trạng về da, ví dụ, mụn cơm sinh dục, u mềm lây, và khối u ác tính. Trong trường hợp khối u ác tính, imiquimod dùng ngoài da (ALDARATM, Graceway Pharmaceuticals, Bristol, TN) đã chứng minh được các đáp ứng điều trị ở khối u ác tính da di căn và nốt ruồi ác tính và đã được chấp thuận để điều trị ung thư biểu mô bề mặt tế bào đáy (BCC). Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng chỉ ra rằng imiquimod có khả năng hoạt động thông qua cảm ứng các gen cảm ứng IFN và loại 1 IFN, các gen mà lần lượt có thể có các tác động trực tiếp đối với sự tăng trưởng tế bào khối u và/hoặc sử dụng các thành phần của hệ thống miễn dịch thích ứng. 852A là imidazoquinolin khác, mà, không giống như imiquimod, phù hợp cho sử dụng một cách hệ thống. Hiện nay, 852A đang trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II trên một số biểu hiện ung thư, bao gồm khối u ác tính.

Tuy nhiên, vẫn cần phát triển thêm các chất chủ vận TLR7 mà được kỳ vọng là hiệu quả hơn trong điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư, nhờ hiệu lực vượt trội và/hoặc các đặc tính vật lý có lợi (ví dụ, khả năng hòa tan cao, và/hoặc gắn kết protein huyết tương thấp) và/hoặc các chỉ số gây độc có lợi và/hoặc các chỉ số trao đổi chất có lợi so với các chất chủ vận TLR7 đã biết khác, ví dụ, 852A, của chúng.

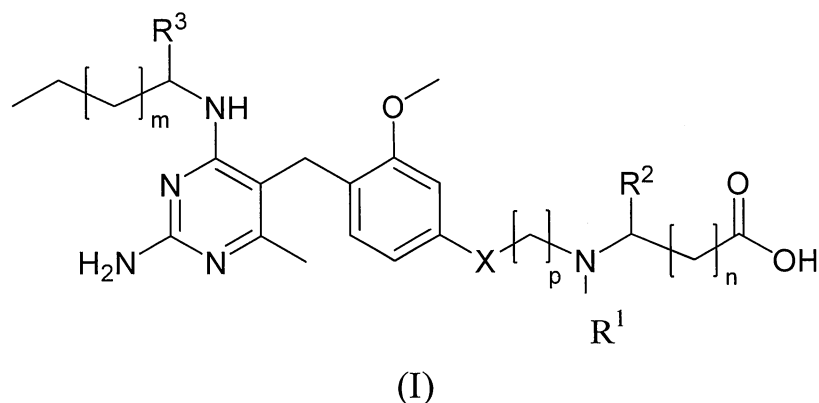
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm tìm ra các chất chủ vận TLR7 mà được kỳ vọng là hiệu quả hơn trong điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư, nhờ hiệu lực vượt trội và/hoặc các đặc tính vật lý có lợi (ví dụ, khả năng hòa tan cao, và/hoặc gắn kết protein huyết tương thấp) và/hoặc các chỉ số gây độc có lợi và/hoặc các chỉ số trao đổi chất có lợi khi kết hợp với các chất chủ vận TLR7 đã biết khác, ví dụ, 852A, của chúng.

Các hợp chất axit carboxylic theo sáng chế có thể kích hoạt TLR7 in

vitro. Kết quả của sự kích hoạt này, các hợp chất của sáng chế có thể có giá trị trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh ở người, ví dụ, bệnh ung thư, hoặc ở dạng trị liệu đơn hoặc kết hợp với các chất hóa trị liệu khác hoặc các phác đồ xạ trị.

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



trong đó:

n là 0, 1, hoặc 2;

m là 1 hoặc 2;

p là 1, 2, hoặc 3, với điều kiện khi X là oxy, p là 2 hoặc 3, và khi X là liên kết đơn, p là 1;

X là oxy hoặc liên kết đơn;

R¹ được chọn từ hydro, các nhóm C₁₋₄ alkyl, các nhóm C₁₋₃ alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C₁₋₃ alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo, các nhóm C₁₋₄ alkyl được thế bằng xyano, các nhóm C₁₋₃ alkoxy-C₂₋₄ alkyl, các nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, các nhóm C₁₋₄ alkylcarbonyl, và formyl;

R² được chọn từ hydro và các nhóm C₁₋₄ alkyl;

hoặc R¹ và R² cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng được chọn từ vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C₁₋₃ alkyl;

R³ được chọn từ hydro, hydroxymetyl, và 2-hydroxyetyl;

và các muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên và được phẩm chứa hợp chất này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tính chọn lọc vượt trội đáng ngạc nhiên đối với TLR7 trên TLR8. TLR7 và TLR8 khác nhau về biểu hiện tế bào và kết quả là kích thích các chất chủ vận chọn lọc cảm ứng các chỉ số xytokin khác nhau. Sự kích thích TLR8 (hoặc ở dạng chất chủ vận chọn lọc TLR8 hoặc chất chủ vận kép TLR7/8) dẫn đến các cấp độ xytokin tiền viêm được tăng cường bao gồm $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ và IL-6 (Gorden et al (2005) J. Immunol. 174, 1259-1268). Ngược lại, sự kích thích TLR8 có thể dẫn đến các cấp độ $\text{IFN}\alpha$ thấp. Do đó, chất chủ vận chọn lọc TLR7 có thể tạo thuận lợi cảm ứng $\text{IFN}\alpha$, mà quan trọng trong sự biểu hiện của các xytokin Th2 (Huber et al (2010) J. Immunol. 185; 813-817) mà tăng cao ở bệnh dị ứng. Ngoài ra, bằng cách làm cho các hợp chất chọn lọc đối với TLR7 so với TLR8, có thể giảm sự cảm ứng của các xytokin tiền viêm nhờ đó tránh được các phản ứng gây viêm ở người.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể có đặc tính hERG vượt trội đáng ngạc nhiên. Các hợp chất mà có hoạt tính đáng kể đối với dòng ion hERG là không được ưu tiên vì hoạt tính này liên quan đến sự phát triển của sự xoắn vặn của các gai và ngừng tim.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là giản đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với lượng vết của hợp chất của ví dụ 18 (dạng B). Trục x thể hiện nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$) và trục y thể hiện dòng nhiệt (w/g).

Fig.2 là giản đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với lượng vết của hợp chất của ví dụ 19 (dạng A). Trục x thể hiện nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$) và trục y thể hiện dòng nhiệt (w/g).

Fig.3 là giản đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với lượng vết của hợp chất của ví dụ 20 (dạng E). Trục x thể hiện nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$) và trục y thể hiện dòng nhiệt (w/g).

Fig.4 là giản đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với lượng vết của hợp chất

của ví dụ 21 (dạng A). Trục x thể hiện nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$) và trục y thể hiện dòng nhiệt (w/g).

Fig.5 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của ví dụ 18 (dạng B) trục x thể hiện giá trị 2-theta và trục y thể hiện cường độ.

Fig.6 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của ví dụ 19 (dạng A) trục x thể hiện giá trị 2-theta và trục y thể hiện cường độ.

Fig.7 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của ví dụ 20 (dạng E) trục x thể hiện giá trị 2-theta và trục y thể hiện cường độ.

Fig.8 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của ví dụ 21 (dạng A) trục x thể hiện giá trị 2-theta và trục y thể hiện cường độ.

Fig.9 thể hiện kết quả hoạt tính ức chế sự phát triển khối u đối với bệnh ung thư biểu mô thận đồng ghép ở chuột: Renca đối với hợp chất của ví dụ 3 (trung bình và SD). Trục X: ngày sau khi cấy, Trục Y: khối lượng u, hình thoi mở: nhóm được điều trị metylxenuloza 0,5%, hình tròn đóng: nhóm được điều trị hợp chất của ví dụ 3, *: $p < 0,05$ so với chất dẫn thuốc.

Fig.10 thể hiện kết quả hoạt tính ức chế sự phát triển khối u đối với ung thư biểu mô thận đồng ghép ở chuột: Renca đối với hợp chất của ví dụ 4 (trung bình và SD). Trục X: ngày sau khi cấy, Trục Y: khối lượng u, hình thoi mở: nhóm được điều trị metylxenuloza 0,5%, hình tròn đóng: nhóm được điều trị hợp chất của ví dụ 4, *: $p < 0,05$ so với chất dẫn thuốc.

Fig.11 thể hiện kết quả của các nghiên cứu tính di căn trong hoạt tính ức chế sự tăng trưởng khối u LM8 (trung bình và SD). Trục x: NT có nghĩa là không điều trị và RT có nghĩa là xạ trị (2Gy x 5 ngày liên tiếp), trục Y: trọng lượng phổi ở ngày 36 *: $p < 0,05$ so với chất dẫn thuốc, #: $p < 0,05$ so với RT.

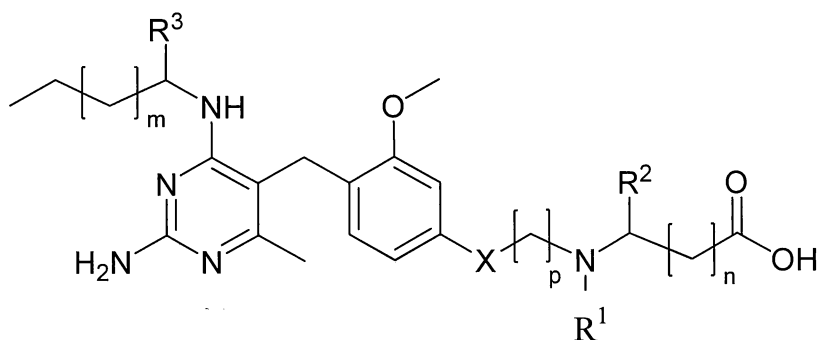
Fig.12 thể hiện kết quả nghiên cứu sự sống sót trong CT26. NT nghĩa là không điều trị và RT nghĩa là xạ trị (2Gy x 5 ngày liên tiếp). Hình tròn đóng: NT, hình vuông đóng: RT, hình tam giác đóng: kết hợp RT và hợp chất của ví dụ 3.

Fig.13 thể hiện kết quả nghiên cứu sự sống sót trong CT26. NT nghĩa là không điều trị và RT nghĩa là xạ trị (2Gy x 5 ngày liên tiếp). Hình tròn đóng: NT, hình

vuông đóng: RT, hình tam giác đóng: kết hợp RT và hợp chất của ví dụ 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo đó, theo phương án thứ nhất theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất của công thức (I) được đề xuất:



(I)

trong đó:

n là 0, 1, hoặc 2;

m là 1 hoặc 2;

p là 1, 2 hoặc 3, với điều kiện khi X là oxy, p là 2 hoặc 3, và khi X là liên kết đơn, p là 1;

X là oxy hoặc liên kết đơn;

R^1 được chọn từ hydro, các nhóm C_{1-4} alkyl, các nhóm C_{1-3} alkyl- (CH_2) - trong đó gốc C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo, các nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng xyano, các nhóm C_{1-3} alkoxy- C_{2-4} alkyl, các nhóm C_{3-6} xycloalkyl, các nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl, và formyl;

R^2 được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-4} alkyl;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng được chọn từ các vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl;

R^3 được chọn từ hydro, hydroxymetyl, và 2-hydroxyetyl;

và các muối được dụng của chúng.

Cần hiểu rằng một số hợp chất có công thức (I) được định nghĩa ở trên và/hoặc các muối được dụng của chúng có thể tồn tại ở các dạng quang hoạt hoặc triệt quang do một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối, phạm vi của sáng chế bao gồm dạng quang hoạt hoặc triệt quang bất kỳ nào như vậy. Các dạng quang hoạt có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật hóa hữu cơ thông thường đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu quang hoạt khởi đầu hoặc bằng cách phân giải dạng triệt quang. Hoạt tính nêu trên có thể được đánh giá sử dụng các kỹ thuật phòng thí nghiệm tiêu chuẩn được nêu sau đây.

Cần hiểu rằng một số hợp chất có công thức (I) trên và/hoặc các muối được dụng của chúng có thể tồn tại ở các dạng solvat cũng như các dạng không solvat, ví dụ, các dạng hydrat. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng solvat này.

Cũng cần hiểu rằng một số hợp chất có công thức (I) và/hoặc các muối được dụng của chúng có thể tồn tại ở dạng tinh thể và bột lợ tính đa hình. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng này.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl” được dùng để chỉ mạch cacbon no có độ dài từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tuy nhiên, khi đề cập đến nhóm alkyl riêng lẻ ví dụ, “propyl” là chỉ riêng cho nhóm mạch thẳng và khi đề cập đến nhóm alkyl mạch nhánh riêng lẻ ví dụ, tert butyl là chỉ riêng cho nhóm mạch nhánh. Các ví dụ không mang tính giới hạn về “C₁₋₄ alkyl” gồm có metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, n-butyl, isobutyl, và tert-butyl. Các thuật ngữ “C₂₋₄ alkyl” và “C₁₋₃ alkyl” được hiểu tương ứng như vậy.

Thuật ngữ “C₁₋₃ alkoxy” được dùng để chỉ nhóm alkoxy có mạch cacbon no có độ dài từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tuy nhiên, khi nhắc đến các nhóm alkoxy riêng lẻ như “propoxy” là chỉ riêng cho nhóm mạch thẳng và khi nhắc đến các nhóm alkoxy mạch nhánh riêng lẻ như isopropoxy là chỉ riêng cho nhóm mạch nhánh. Các ví dụ không mang tính giới hạn về “C₁₋₃ alkoxy” gồm có metoxy, etoxy, propoxy, và isopropoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₃ alkoxy-C₂₋₄ alkyl” được dùng để chỉ C₂₋₄ alkyl được thế bằng C₁₋₃ alkoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₃ alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C₁₋₃ alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo” được dùng để chỉ nhóm metylen gắn vào gốc C₁₋₃ alkyl trong đó 1, 2, hoặc 3 nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử flo. Các ví dụ không mang tính giới hạn về “C₁₋₃ alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C₁₋₃ alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo” gồm có 2-monofloetyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl được thế bằng xyano” được dùng để chỉ C₁₋₄ alkyl được thế bằng xyano.

Thuật ngữ “C₃₋₆ xycloalkyl” được dùng để chỉ xycloalkyl no có từ 3 đến 6 cạnh. Các ví dụ không mang tính giới hạn về “C₃₋₆ xycloalkyl” gồm có xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkylcarbonyl” được dùng để chỉ nhóm carbonyl được thế bằng C₁₋₄ alkyl. Các ví dụ không mang tính giới hạn về “C₁₋₄ alkylcarbonyl” gồm có axetyl, etanoyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, 2-metylpropanoyl, và 3-metylbutanoyl.

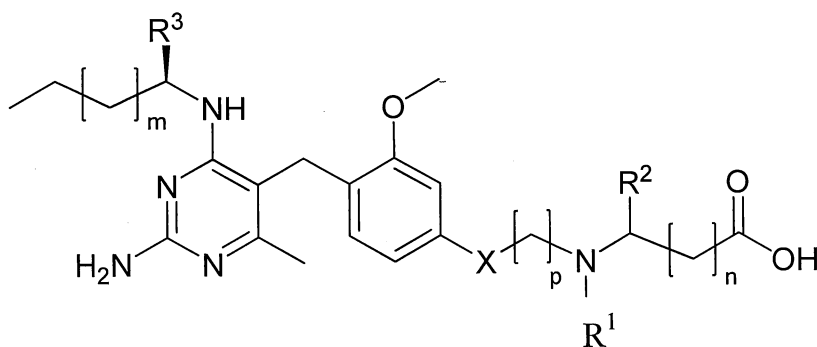
Thuật ngữ “vòng dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh” mà được tạo thành bởi R¹ và R² cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào được dùng để chỉ vòng dị vòng no có 4 cạnh, 5 cạnh hoặc 6 cạnh. Vòng này có thể tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nguyên tử N tùy ý có thể được thế bằng C₁₋₃ alkyl. Các ví dụ không mang tính giới hạn về vòng dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh như vậy gồm có pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, và piperazinyl.

Trong trường hợp “vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh” được thế bằng C₁₋₃ alkyl trên nguyên tử N, nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử N có sẵn có thể được thay thế bằng C₁₋₃ alkyl. Ví dụ không giới hạn về nguyên tử nitơ “sẵn có” mà có thể được thế tùy ý bởi C₁₋₃ alkyl là nitơ ở vị trí 4 của nhóm piperazin-1-yl.

Thuật ngữ “vòng dị vòng không no có từ 4 đến 6 cạnh” mà được tạo thành bởi R¹ và R² cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào được dùng để chỉ vòng dị vòng không no có 4 cạnh, 5 cạnh hoặc 6 cạnh. Vòng

này có thể tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử N có thể được thế tùy ý bởi C₁₋₃ alkyl. Các ví dụ không mang tính giới hạn về “vòng dị vòng không no có từ 4 đến 6 cạnh” gồm có các vòng dị vòng không no có 5 và 6 cạnh. Các ví dụ không mang tính giới hạn khác về vòng dị vòng không no có từ 4 đến 6 cạnh gồm có imidazolyl, pyrazolyl, và thiazolyl.

Theo một phương án, ít nhất 1 hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (IA):



(IA)

và các muối được dụng của chúng, trong đó các giá trị của X, R¹, R², R³, m, n, và p có thể là giá trị bất kỳ trong số các giá trị được định nghĩa trong công thức (I) ở trên.

Các ví dụ không mang tính giới hạn về các giá trị mà X, R¹, R², R³, m, n, và p trong công thức (I) và/hoặc công thức (IA) có thể mang được nêu dưới đây. Các giá trị này có thể được sử dụng cùng nhau ở các mục bất kỳ trong số các mục định nghĩa, yêu cầu bảo hộ, các khía cạnh, và/hoặc các phương án được xác định trong bản mô tả này để đề xuất thêm các phương án hoặc các yêu cầu bảo hộ của sáng chế, và trừ khi nội dung không cho phép, số bất kỳ trong số các định nghĩa nhóm biến đổi này có thể được sử dụng kết hợp với nhau để tạo thành thêm các khía cạnh, các phương án, và/hoặc các yêu cầu bảo hộ.

- (i) m là 1;
- (ii) m là 2;

- (iii) n là 0 hoặc 1;
- (iv) n là 0;
- (v) n là 1;
- (vi) n là 2;
- (vii) X là liên kết đơn và p là 1;
- (viii) X là nguyên tử oxy và p là 2;
- (ix) X là nguyên tử oxy và p là 3;
- (x) R^1 được chọn từ các nhóm C_{1-4} alkyl, các nhóm C_{1-3} alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo, các nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng xyano, các nhóm C_{1-3} alkoxy- C_{2-4} alkyl, các nhóm C_{3-6} xycloalkyl, các nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl, và formyl;
- (xi) R^1 được chọn từ etyl, 2-monofloetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và axetyl;
- (xii) R^1 được chọn từ etyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và axetyl;
- (xiii) R^1 được chọn từ các nhóm C_{1-4} alkyl;
- (xiv) R^1 được chọn từ các nhóm C_{1-3} alkyl;
- (xv) R^1 được chọn từ metyl, etyl, và propyl;
- (xvi) R^1 là etyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo;
- (xvii) R^1 là etyl;
- (xviii) R^1 là 2,2-difloetyl hoặc 2,2,2-trifloetyl;
- (xix) R^1 là 2,2-difloetyl;
- (xx) R^1 là 2,2,2-trifloetyl;
- (xxi) R^1 được chọn từ các nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl;
- (xxii) R^1 là axetyl;
- (xxiii) R^2 được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-4} alkyl;
- (xxiv) R^2 được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-2} alkyl;
- (xxv) R^2 là hydro hoặc metyl;

- (xxvi) R^2 là hydro;
- (xxvii) R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl;
- (xxviii) R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl;
- (xxix) R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, hoặc piperazinyl trong đó nguyên tử nitơ ở vị trí 4 tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl;
- (xxx) R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidinyl, piperidinyl, hoặc morpholino trong đó nguyên tử nitơ ở vị trí 4 tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl;
- (xxxi) R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidinyl;
- (xxxii) R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không no có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl;
- (xxxiii) R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng imidazolyl;
- (xxxiv) R^3 là hydro, hydroxymetyl, hoặc 2-hydroxyetyl;
- (xxxv) R^3 là hydro hoặc 2-hydroxyetyl; và
- (xxxvi) R^3 là 2-hydroxyetyl.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công

thức (IA) được đề xuất, trong đó X là liên kết đơn, p là 1, và n là 0 hoặc 1.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó X là liên kết đơn, p là 1, n là 0 hoặc 1, và R² là hydro.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó X là liên kết đơn, p là 1, n là 0 hoặc 1, và R¹ và R² cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C₁₋₃ alkyl.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó X là liên kết đơn, p là 1, và n là 0.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó X là liên kết đơn, p là 1, n là 0, và R² là hydro.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó X là oxy, p là 3, và n là 0.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó X là oxy, p là 3, n là 0, và R¹ và R² cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C₁₋₃ alkyl.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó X là oxy, p là 3, n là 0, và R¹ và R² kết hợp cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ liền kề tạo thành pyrrolidinyl hoặc imidazolyl.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (IA) được đề xuất, trong đó m là 1 và R³ là 2-hydroxyetyl.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và/hoặc các hợp chất có công thức (IA) được đề xuất, trong đó:

n là 0 hoặc 1;

m là 1;

p là 1 hoặc 3, với điều kiện khi X là oxy, p là 3 và khi X là liên kết đơn, p là 1;

X là oxy hoặc liên kết đơn;

R^1 được chọn từ các nhóm C_{1-4} alkyl, các nhóm C_{1-3} alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo, các nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng xyano, và các nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl;

R^2 là hydro;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidinyl, imidazolyl, hoặc morpholino;

R^3 là hydro hoặc 2-hydroxyetyl;

và các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và/hoặc các hợp chất có công thức (IA) được đề xuất, trong đó:

n là 0;

m là 1;

p là 1;

X là liên kết đơn;

R^1 được chọn từ các nhóm C_{1-4} alkyl, các nhóm C_{1-3} alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo, các nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng xyano, và các nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl;

R^2 là hydro;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidiny, imidazolyl, hoặc morpholino;

R^3 là hydro hoặc 2-hydroxyetyl;

và các muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và/hoặc các hợp chất có công thức (IA) được đề xuất, trong đó:

n là 0;

m là 1;

p là 1;

X là liên kết đơn;

R^1 là các nhóm C_{1-4} alkyl, các nhóm C_{1-3} alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo;

R^2 là hydro; và

R^3 là hydro hoặc 2-hydroxyetyl;

và các muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ:

axit

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino)axetic;

axit

2-((4-((2-amino-4-(butylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl) amino)axetic;

axit

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difloetyl)amino)axetic;

axit

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetic;

axit

3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino)propanoic;

axit

3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)propanoic;

axit

2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)acetamido)acetic;

axit

1-(3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylic;

axit

3-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(ethyl)amino)propanoic;

axit

2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(ethyl)amino)acetic;

axit

2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(2,2-difluoroethyl)amino)acetic;

axit

1-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic;

axit

1-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylic;

và các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ:

axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)acetic và các muối được dụng của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)acetic được đề xuất.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ: các muối được dụng của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)acetic.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ:

axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethylamino)acetic và các muối được dụng của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethylamino)acetic được đề xuất.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ: các muối được dụng của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethylamino)acetic.

1)-3-metoxymethyl)(2,2-difluoroethylamino)acetic.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ:

axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2,2-trifluoroethylamino)acetic và các muối được dùng của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2,2-trifluoroethylamino)acetic được đề xuất.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ: các muối được dùng của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2,2-trifluoroethylamino)acetic.

Một khía cạnh khác của sáng chế là phương án bất kỳ trong số các phương án được định nghĩa trong bản mô tả này với điều kiện là một hoặc nhiều ví dụ cụ thể, như ví dụ 1, ví dụ 2, ví dụ 3, ví dụ 4, ví dụ 5, ví dụ 6 v.v được loại trừ một cách riêng lẻ.

Như đã nêu trên, một số hợp chất có công thức (I) có thể biểu hiện đa hình. Thông thường các vật liệu tinh thể có thể được phân tích bằng cách sử dụng phân tích nhiễu xạ bột tia X (sau đây gọi là XRPD), phân tích nhiệt quét vi sai (sau đây gọi là DSC), phân tích nhiệt trọng (sau đây gọi là TGA), quang phổ phản xạ khuếch tán hồng ngoại biến đổi Fourier (DRIFT), quang phổ cận hồng ngoại (NIR), quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn và/hoặc lỏng. Hàm lượng nước của các vật liệu tinh thể này có thể được xác định bằng phân tích Karl Fischer.

Ví dụ, hợp chất của ví dụ 3 bộc lộ đa hình và 3 dạng tinh thể được xác định trong bản mô tả này.

Theo đó, khía cạnh khác của sáng chế là dạng B của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng B của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 6,5^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng B của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 9,5^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng B của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất hai đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 6,5^\circ$ và $9,5^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng B của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất các đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 6,5, 9,5, 10,1, 10,9, 13,9, 15,2, 16,5$ và $16,8^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng B của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X

l)-3-metoxymethyl)(2,2-difluorethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống như mẫu nhiễu xạ bột tia X được trình bày trong Fig.5.

Một khía cạnh khác của sáng chế là dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2-difluorethyl)amino)acetic.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2-difluorethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 7,9^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2-difluorethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 12,4^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2-difluorethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất hai đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 7,9^\circ$ và $12,4^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxymethyl)(2,2-difluorethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất các đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 7,9, 10,9, 12,4, 13,1, 14,7, 15,7, 16,3$ và $17,0^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng của

axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống như mẫu nhiễu xạ bột tia X được trình bày trong Fig.6.

Khía cạnh khác của sáng chế là dạng E của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng E của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 8,2^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng E của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 11,6^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng E của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất hai đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 8,2^\circ$ và $11,6^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng E của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất các đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 8,2, 11,6, 11,9, 12,9, 14,7, 15,6,$

16,3 và 18,3°.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng E của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống như mẫu nhiễu xạ bột tia X được trình bày trong Fig.7.

Hợp chất của ví dụ 4 cũng được phát hiện là bột đa hình, và một dạng tinh thể được định nghĩa trong bản mô tả này.

Theo đó, khía cạnh khác của sáng chế là dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)amino)acetic.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 10,9^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất một đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 12,3^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng A của axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất hai đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 10,9^\circ$ và $12,3^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng của

axit

(S)-2-(((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với ít nhất các đỉnh xác định ở khoảng $2\text{-}\theta = 7,9, 10,9, 12,3, 13,0, 15,7, 16,3, 16,9$ và $17,8^\circ$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể được đề xuất, dạng A của axit

(S)-2-(((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetic, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống như mẫu nhiễu xạ bột tia X được trình bày trong Fig.8.

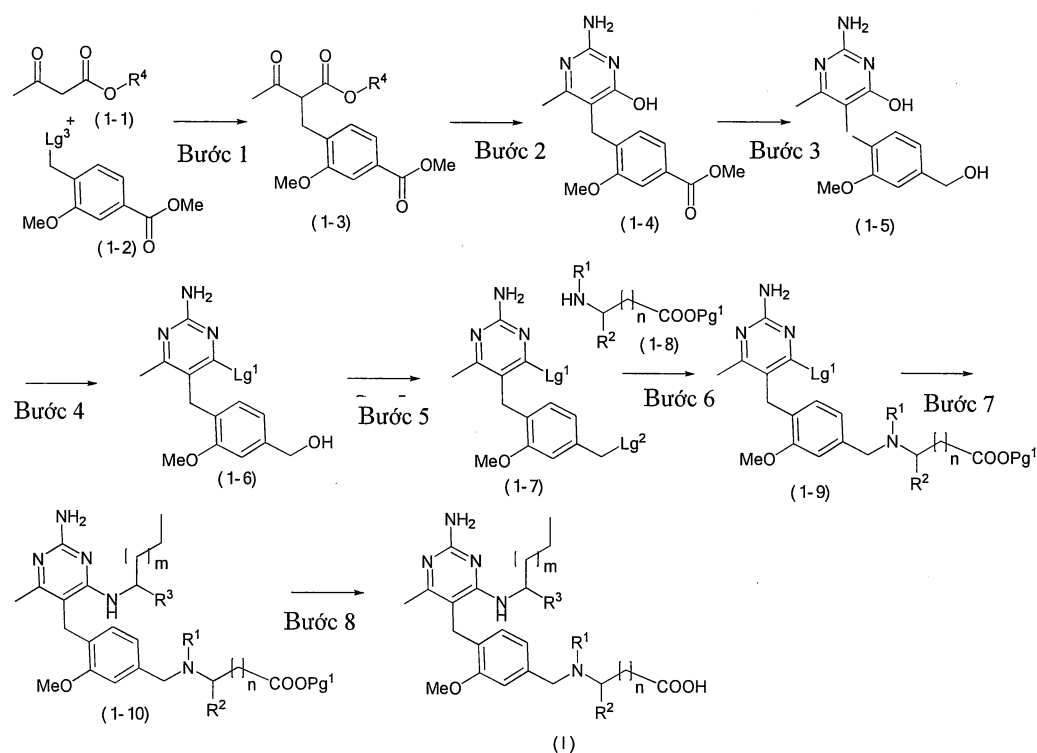
Các giá trị $2\text{-}\theta$ của các mẫu nhiễu xạ bột tia X được hiểu rằng có thể thay đổi một cách không đáng kể giữa thiết bị này với thiết bị khác hoặc giữa mẫu này với mẫu khác, và do đó các giá trị được trích dẫn trong bản mô tả này không được hiểu là tuyệt đối (xem tài liệu Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures). Thông thường, sai số đo của góc nhiễu xạ trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X là ví dụ xấp xỉ cộng hoặc trừ $0,1^\circ 2\text{-}\theta$, và mức độ sai số đo lường này cần được chú ý khi xem xét dữ liệu nhiễu xạ bột tia X. Ngoài ra, cũng cần hiểu rằng các cường độ có thể dao động tùy thuộc vào các điều kiện thí nghiệm và việc chuẩn bị mẫu (hướng được ưu tiên).

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dạng tinh thể đặc trưng bởi các giá trị $2\text{-}\theta$ XRD được nêu trong bản mô tả này được đề xuất, trong đó các giá trị $2\text{-}\theta$ đó là cộng hoặc trừ $0,1 2\text{-}\theta$.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X có thể thu được cũng được biết là mẫu có một hoặc nhiều sai số đo lường phụ thuộc vào các điều kiện đo (như thiết bị hoặc

máy được sử dụng). Ví dụ, cường độ tương đối của các đỉnh có thể bị ảnh hưởng bởi các hạt có kích thước trên 30 micron và các khuôn dạng không đồng nhất. Người giàu kinh nghiệm cũng sẽ nhận biết được rằng vị trí của các phản xạ có thể bị ảnh hưởng bởi chiều cao chính xác mà ở đó các mẫu được đặt trong nhiễu xạ kế và chuẩn độ không của nhiễu xạ kế. Tính phẳng bề mặt của mẫu cũng có ảnh hưởng nhỏ. Do đó cần hiểu rằng các dạng tinh thể theo sáng chế được mô tả ở trên, trừ khi được trình bày khác, là không giới hạn ở các tinh thể mà có các mẫu nhiễu xạ bột tia X giống hệt mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong các Fig. 5, 6, 7 và 8 và các tinh thể bất kỳ có các mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống như mẫu nhiễu xạ bột tia X trong các Fig. này là nằm trong phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực nhiễu xạ bột tia X có thể đánh giá sự tương đồng đáng kể của các mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Trong trường hợp X là liên kết đơn và p là 0 trong công thức (I), hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo trình tự được trình bày trong sơ đồ 1:



Sơ đồ 1

trong đó m , n , R^1 , R^2 , và R^3 là như được xác định trong công thức (I), R^4 được chọn từ các nhóm C_{1-4} alkyl, và các nhóm Lg^1 , Lg^2 , và Lg^3 có thể được chọn một cách độc lập từ các nhóm đi ra thông thường mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, ví dụ, các nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy được thể và không được thể, ví dụ, các nhóm p-toluensulfonyloxy, mesitylsulfonyloxy, 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy, và các nhóm metansulfonyloxy, và các nhóm đi ra halo ví dụ, các nhóm đi ra iot, brom, hoặc clo. Nhóm Pg^1 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm axit carboxylic, ví dụ, este ví dụ, metyl este, etyl este hoặc tert-butyl este.

(Bước 1)

Các hợp chất có công thức (1-3) có thể được điều chế bằng phản ứng alkyl hóa tiêu chuẩn sử dụng các hợp chất có công thức (1-1) và công thức (1-2). Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (1-1) với bazơ, ví dụ, NaH, KOtBu, hoặc natri hexametyldisilazit, trong dung môi phù hợp, ví dụ, THF hoặc DMF, ở nhiệt độ phù hợp, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 20°C, sau đó bổ sung hợp chất có công thức (1-2). Hỗn hợp phản ứng có thể được gia nhiệt, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 50°C đến 100°C, tùy ý với sự có mặt của lượng xúc tác muối iodua, ví dụ, kali iodua.

(Bước 2)

Các hợp chất có công thức (1-4) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (1-3) với guanidin hoặc guanidin cacbonat trong dung môi phù hợp như metanol hoặc etanol, ở nhiệt độ được tăng cao, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 50°C đến 150°C. Các hợp chất có công thức (1-4) có thể được phân lập ở dạng muối.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (1-4) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

(Bước 3)

Các hợp chất có công thức (1-5) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (1-4) với chất khử, ví dụ, lithi trietylbohđrua hoặc lithi nhôm hđrua, trong dung môi phù hợp, ví dụ, THF, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 50°C.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (1-5) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

(Bước 4)

Trong trường hợp Lg^1 là nhóm đi ra hydrocarbysulfonyloxy, ví dụ, metansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, mesitylensulfonyloxy, hoặc 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy, các hợp chất có công thức (1-6) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (1-5) với hydrocarbysulfonyl halua ví dụ, 2-mesitylensulfonyl clorua hoặc 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy clorua với sự có mặt của bazơ ví dụ, trialkylamin, ví dụ, diisopropyletylamin, trietylamin, hoặc 1,4-diazabicyclo[2,2,2]oxetan, trong dung môi phù hợp ví dụ, THF ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 50°C.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (1-6) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

(Bước 5)

Trong trường hợp Lg^2 là nguyên tử halogen, ví dụ, clo hoặc brom, các hợp chất có công thức (1-7) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (1-6) với hydrocarbysulfonyl bromua hoặc clorua với sự có mặt của lithi bromua hoặc lithi clorua, ví dụ, metansulfonyl clorua với lithi clorua, trong dung môi phù hợp ví dụ, THF ở nhiệt độ phù hợp, ví dụ, ở nhiệt độ trong

khoảng từ 10°C đến 40°C, sau đó xử lý bằng axit ví dụ, HCl trong dioxan, trong dung môi phù hợp ví dụ, diclometan hoặc THF, ở nhiệt độ môi trường xung quanh, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 10°C đến 40°C.

Ngoài ra, trong trường hợp Lg^2 là nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy, ví dụ, metansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, hoặc mesitylensulfonyloxy, các hợp chất có công thức (1-7) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (1-6) với hydrocarbylsulfonyl halua, ví dụ, 2-mesitylensulfonyl clorua, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, trialkylamin, ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin, trong dung môi phù hợp, ví dụ, THF, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 50°C.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (1-7) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

(Bước 6)

Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (1-7) với hợp chất có công thức (1-8) với sự có mặt của bazơ, ví dụ, kali bicacbonat hoặc natri bicacbonat, tùy ý với kali iodua hoặc natri iodua, trong dung môi phù hợp ví dụ, axetonitril, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 100°C. Bước 6 có thể được tiếp theo bước 5 một cách liên tục mà không cần phân tách các hợp chất có công thức (1-7).

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (1-9) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

(Bước 7)

Các hợp chất có công thức (1-10) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (1-9) với lượng dư amin hoặc rượu amin phù hợp, trong đó rượu amin có thể tùy ý có nhóm rượu của nó được bảo vệ, trong dung

môi phù hợp, ví dụ, propionitril, butanol, anisol, clobenzen, hoặc 1,4-dioxan, với sự có mặt của axit trifloaxetic ở nhiệt độ cao, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 50°C đến 200°C, sử dụng gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt vi sóng.

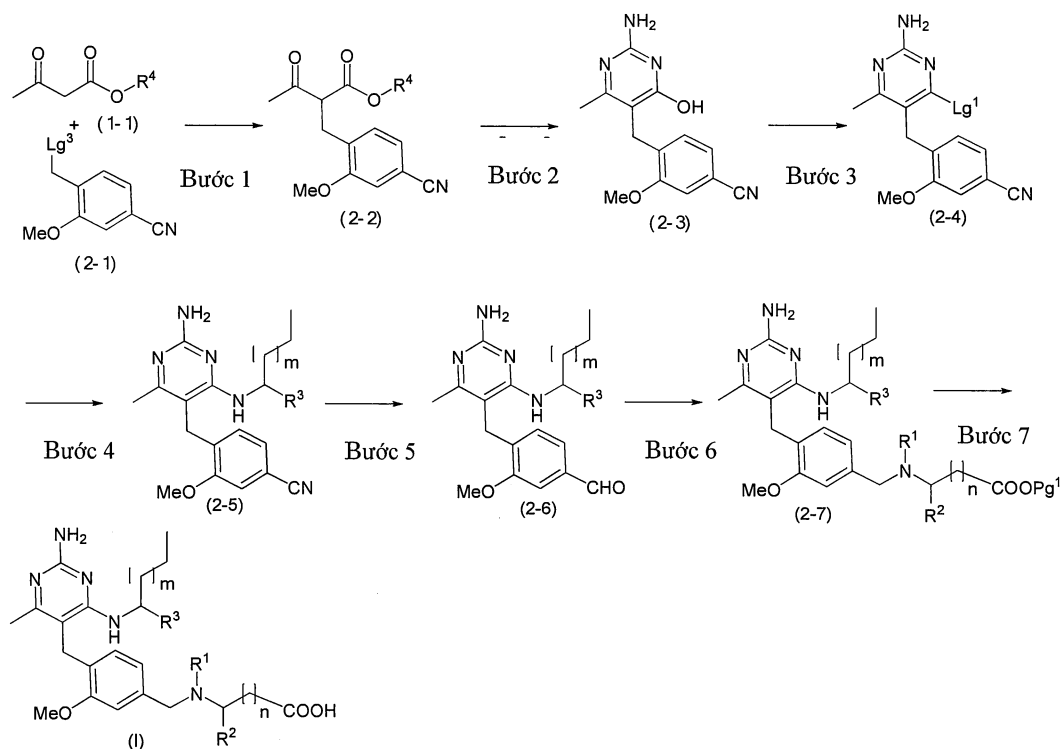
Theo một phương án, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (1-10), như được xác định trong bản mô tả này, và các muối của chúng được đề xuất.

(Bước 8)

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của gốc axit carboxylic. Trong trường hợp PG^1 là C_{1-4} alkyl, PG^1 có thể được loại bỏ bằng phản ứng thủy phân với sự có mặt của bazơ ví dụ, natri hydroxit trong nước, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Trong trường hợp PG^1 là tert-butyl, PG^1 có thể được loại bỏ bằng cách thủy phân với sự có mặt của axit như axit clohydric hoặc axit trifloaxetic 0,1N đến 10N, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Trong trường hợp R^3 là hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl và nhóm hydroxy được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ, nhóm bảo vệ cũng có thể được loại bỏ theo phương pháp mà đã được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo trình tự được trình bày trong sơ đồ 2:



Sơ đồ 2

trong đó m , n , R^1 , R^2 , và R^3 là như được xác định trong công thức (I), R^4 được chọn từ các nhóm C_{1-4} alkyl, và các nhóm Lg^1 và Lg^3 có thể được chọn một cách độc lập từ các nhóm đi ra thông thường mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, ví dụ, các nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy được thế và không được thế, ví dụ, các nhóm p-toluensulfonyloxy, các nhóm mesitylensulfonyloxy, các nhóm 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy, và các nhóm metansulfonyloxy, và các nhóm đi ra halo, ví dụ, các nhóm đi ra iot, brom, và clo. Nhóm Pg^1 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm axit carboxylic, ví dụ, este như methyl este, ethyl este hoặc tert-butyl este.

Bước 1

Các hợp chất có công thức (2-2) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 1 của sơ đồ 1.

Bước 2

Các hợp chất có công thức (2-3) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 2 của sơ đồ 1.

Bước 3

Các hợp chất có công thức (2-4) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 4 của sơ đồ 1.

Bước 4

Các hợp chất có công thức (2-5) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 7 của sơ đồ 1.

Bước 5

Các hợp chất có công thức (2-6) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (2-5) với chất khử như niken Raney trong hỗn hợp dung môi phù hợp ví dụ, pyridin, axit axetic, và nước, ở nhiệt độ phù hợp, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 20°C đến 50°C.

Bước 6

Các hợp chất có công thức (2-7) hoặc (1-10) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (2-6) với hợp chất amin phù hợp của công thức (1-8) dưới các điều kiện khử amin mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Ví dụ khử amin có thể được thực hiện sử dụng chất khử phù hợp ví dụ, natri triaxetoxibohydrua, trong dung môi phù hợp ví dụ, diclometan và axit ví dụ, axit axetic với sự có mặt của các hạt sàng phân tử hoạt tính, hoặc bằng cách sử dụng NaBH_4 trong dung môi phù hợp ví dụ, metanol.

Bước 7

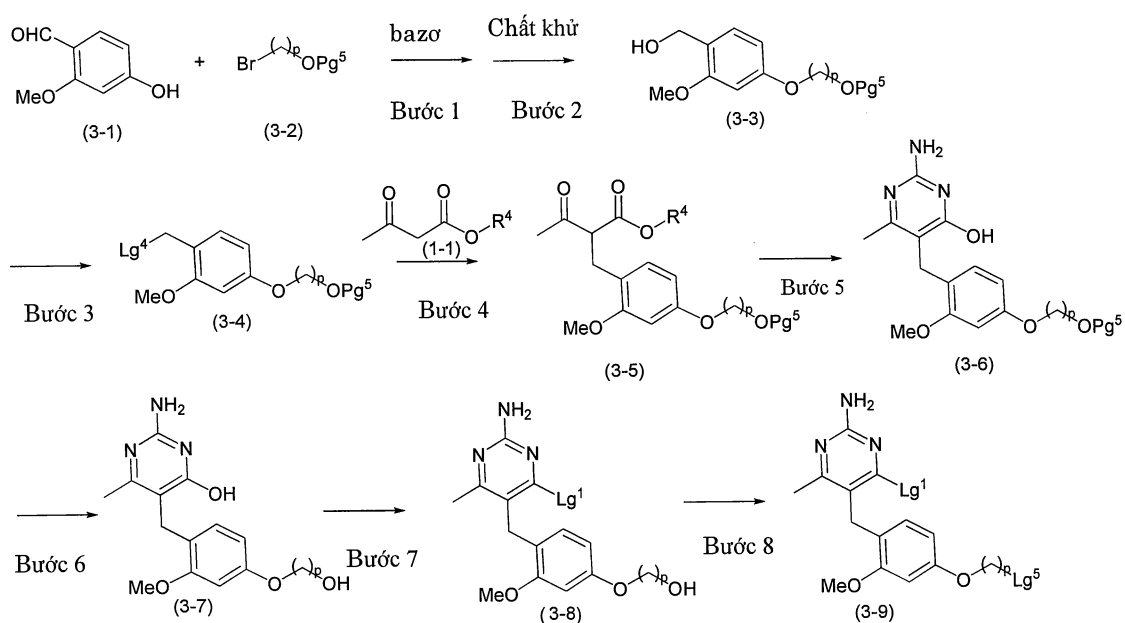
Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 8 của sơ đồ 1.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (2-3) và các muối của chúng được đề xuất. Theo một phương án, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (2-4) và các muối của chúng được đề xuất. Theo một phương án, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (2-5) và các muối của chúng được đề xuất. Theo một phương án, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (2-6)

và các muối của chúng được đề xuất.

Nhóm bảo vệ tùy ý được đưa vào các hợp chất có công thức (2-7) hoặc công thức (1-10) có thể được loại bỏ ở điểm thuận lợi bất kỳ trong quá trình tổng hợp sử dụng các điều kiện khử bảo vệ tiêu chuẩn mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các hợp chất có công thức (2-7) và các hợp chất có công thức (1-10) có thể được phân tách ở dạng muối.

Trong trường hợp X là oxy và p là 2 hoặc 3 trong công thức (I), hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo trình tự được trình bày trong sơ đồ 3-1 và 3-2, như sau:



Sơ đồ 3-1

trong đó m, n, R¹, và R² là như được xác định trong công thức (I), p là 2 hoặc 3, R⁴ được chọn từ các nhóm C₁₋₄ alkyl, và các nhóm Lg¹, Lg⁴, và Lg⁵ có thể được chọn một cách độc lập từ các nhóm đi ra thông thường mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, ví dụ, các nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy được thế và không được thế, ví dụ, các nhóm p-toluensulfonyloxy, các nhóm mesitylsulfonyloxy, các nhóm 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy, và các nhóm metansulfonyloxy, và hoặc nhóm đi ra halo, ví dụ, nhóm đi ra iot, brom và clo. Nhóm Pg⁵ được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, ví dụ, nhóm trialkylsilyl, ví dụ, nhóm t-butyldimethylsilyl.

Bước 1 và 2

Các hợp chất có công thức (3-3) có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Ví dụ, hợp chất benzaldehyt của công thức (3-1) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (3-2) với sự có mặt của bazơ, ví dụ, kali bicacbonat, trong dung môi phù hợp ví dụ, DMF, ở nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó khử sản phẩm bằng chất khử, ví dụ, natri bohýdrua, trong dung môi phù hợp, ví dụ, rượu, ví dụ, metanol hoặc etanol, hoặc ete, ví dụ, THF, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 40°C, để thu được các hợp chất có công thức (3-3).

Bước 3

Nhóm hydroxy trong các hợp chất có công thức (3-3) có thể được chuyển thành nhóm đi ra thông thường mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, ví dụ, các nhóm đi ra hydrocarbýlsulfonyloxy được thế hoặc không được thế, ví dụ p-toluensulfonyloxy, metansulfonyloxy, và mesitylensulfonyloxy, hoặc các nhóm đi ra halo ví dụ, nhóm đi ra iot, brom và clo, để thu được các hợp chất có công thức (3-4).

Bước 4

Các hợp chất có công thức (3-5) có thể được điều chế bằng phản ứng alkyl hóa tiêu chuẩn sử dụng các hợp chất có công thức (3-4) và công thức (1-1) như được trình bày trong bước 1 của sơ đồ 1. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (1-1) với bazơ, ví dụ, NaH, trong dung môi phù hợp, ví dụ, THF hoặc DMF, ở nhiệt độ phù hợp, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 20°C, sau đó bổ sung hợp chất có công thức (3-4). Hỗn hợp phản ứng có thể được gia nhiệt, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 50°C đến 100°C, tùy ý với sự có mặt của lượng xúc tác của muối iodua, ví dụ, KI.

(Bước 5)

Các hợp chất có công thức (3-6) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (3-5) với guanidin hoặc guanidin cacbonat trong

dung môi phù hợp, ví dụ, metanol hoặc etanol, ở nhiệt độ cao, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 50°C đến 150°C. Các hợp chất có công thức (3-6) có thể được phân tách ở dạng muối.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (3-6) như được xác định trong sơ đồ 3-1 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 6

Nhóm bảo vệ Pg^5 của các hợp chất có công thức (3-6) có thể được loại bỏ bằng chất khử bảo vệ phù hợp. Trong trường hợp Pg^5 là nhóm trialkylsilyl, các hợp chất có công thức (3-6) có thể được phản ứng với axit, ví dụ, hydro clorua, trong metanol ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 40°C để tạo thành các hợp chất có công thức (3-7).

Bước 7

Trong trường hợp Lg^1 là nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy, các hợp chất có công thức (3-8) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (3-7) với hydrocarbylsulfonyl halua, ví dụ, 2-mesytylensulfonyl clorua, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, trialkylamin, ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin, trong dung môi phù hợp ví dụ, THF, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 50°C.

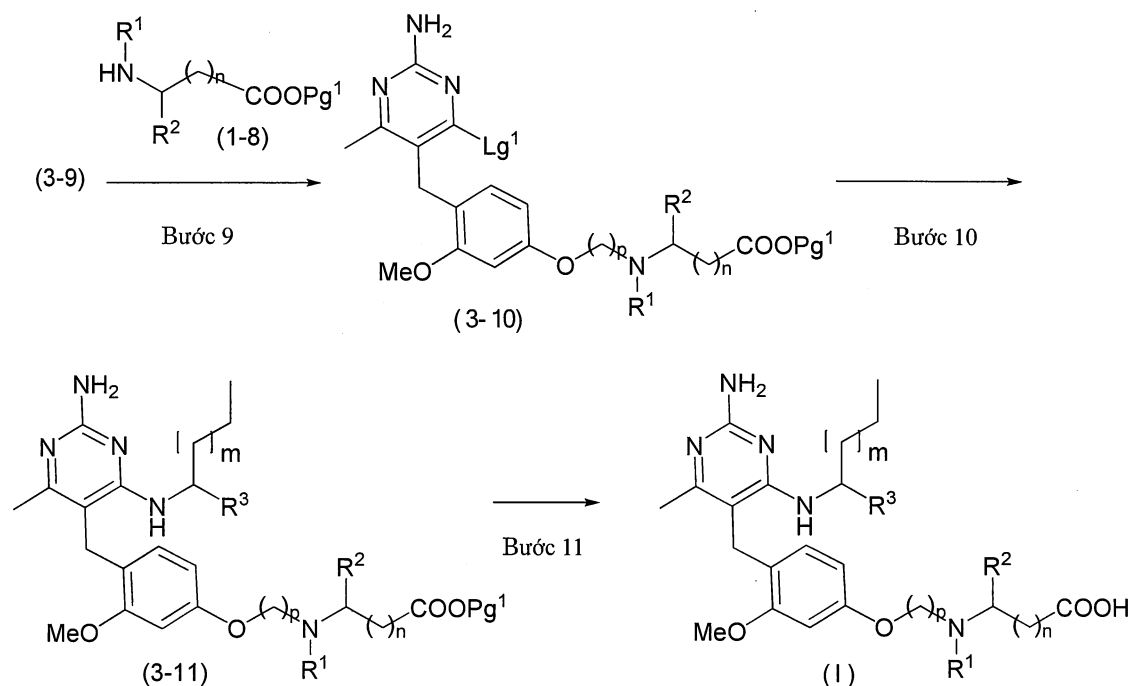
Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (3-8) như được xác định trong sơ đồ 3-1 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 8

Trong trường hợp Lg^5 là nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy, các hợp chất có công thức (3-9) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (3-8) với hydrocarbylsulfonyl halua, ví dụ, metansulfonyl clorua, trong dung môi phù hợp, ví dụ, THF, ở nhiệt độ môi trường xung quanh, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Các hợp chất có công thức (3-9) còn có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (3-8) với chất

tạo halogen hóa, ví dụ, lithi bromua hoặc lithi clorua, với sự có mặt của hydrocarbylsulfonyl bromua hoặc clorua, trong dung môi phù hợp ví dụ, THF, ở nhiệt độ môi trường xung quanh, ví dụ ở nhiệt độ trong khoảng từ 10°C đến 40°C.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (3-9) như được xác định trong sơ đồ 3-1 và các muối của chúng được đề xuất.



Sơ đồ 3-2

trong đó m , n , R^1 , R^2 , và R^3 là như được xác định trong công thức (I), p là 2 hoặc 3, và nhóm Lg^1 có thể được chọn một cách độc lập từ các nhóm đi ra thông thường mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, ví dụ, các nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy được thế và không được thế, ví dụ, *p*-toluensulfonyloxy, mesitylensulfonyloxy, 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy và các nhóm metansulfonyloxy, và các nhóm đi ra halo, ví dụ, nhóm đi ra iot, brom và clo. Nhóm Pg^1 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm axit carboxylic, ví dụ, este ví dụ, methyl este, ethyl este hoặc tert-butyl este.

(Bước 9)

Các hợp chất có công thức (3-10) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (3-9) với hợp chất có công thức (1-8) với sự có mặt của bazơ ví dụ, kali bicacbonat hoặc natri bicacbonat, tùy ý với kali iodua hoặc natri iodua, trong dung môi phù hợp, ví dụ, axetonitril, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Theo một khía cạnh theo sáng chế ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (3-10) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 10

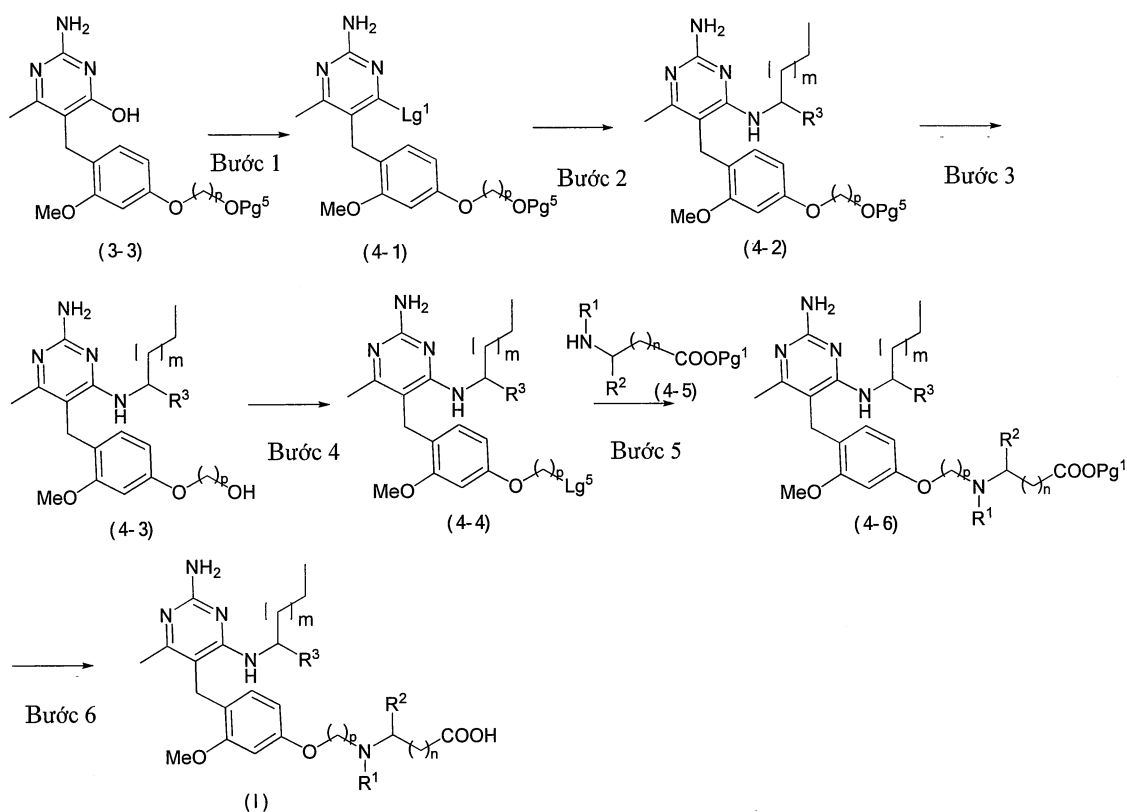
Các hợp chất có công thức (3-11) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (3-10) với lượng dư amin hoặc rượu amin phù hợp, trong đó rượu amin có thể tùy ý có nhóm rượu của nó được bảo vệ, trong dung môi phù hợp, ví dụ, propionitril, butanol, hoặc 1,4-dioxan, với sự có mặt của axit trifloaxetic ở nhiệt độ cao, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 50°C đến 200°C, sử dụng gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt vi sóng.

Một khía cạnh theo sáng chế, hợp chất có công thức (3-11), như được xác định trong bản mô tả này, và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 11

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của gốc axit carboxylic, với sự có mặt của bazơ ví dụ, natri hydroxit trong nước, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Trong trường hợp R^3 là hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl và nhóm hydroxy được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ, có thể loại bỏ nhóm bảo vệ theo phương pháp mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo trình tự được trình bày trong sơ đồ 4:



Sơ đồ 4

trong đó m , n , R^1 , R^2 , và R^3 là như được xác định trong công thức (I), p là 2 hoặc 3, và các nhóm Lg^1 và Lg^5 có thể được chọn một cách độc lập từ các nhóm đi ra thông thường mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, ví dụ, các nhóm đi ra hydrocarbysulfonyloxy được thế và không được thế, ví dụ, *p*-toluensulfonyloxy, mesitylsulfonyloxy, 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy và các nhóm metansulfonyloxy, và các nhóm đi ra halo ví dụ, nhóm đi ra iot, brom và clo. Nhóm Pg^1 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm axit carboxylic, ví dụ, este như methyl este, ethyl este hoặc *tert*-butyl este. Nhóm Pg^5 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, ví dụ, nhóm trialkylsilyl, ví dụ, *t*-butyldimethylsilyl.

Bước 1

Các hợp chất có công thức (4-1) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 7 của sơ đồ 3-1.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (4-1) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của

chúng được đề xuất.

Bước 2

Các hợp chất có công thức (4-2) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 10 của sơ đồ 3-2.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (4-2) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 3

Trong trường hợp R^3 là hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl và nhóm hydroxy không được bảo vệ, nhóm hydroxy có thể được bảo vệ bằng phản ứng của hợp chất có công thức (4-2) với axetic anhydrua hoặc axetyl clorua với sự có mặt của bazơ, ví dụ, trialkylamin, ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin, và lượng xúc tác N,N-dimetyl-4-aminopyridin trong dung môi phù hợp, ví dụ, THF, ở nhiệt độ phù hợp, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 10°C đến 40°C, sau đó khử bảo vệ nhóm bảo vệ Pg^5 bằng chất khử bảo vệ phù hợp. Trong trường hợp Pg^5 là nhóm trialkylsilyl, chất trung gian có thể được phản ứng với tetrabutylamonium florua trong THF ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 40°C để tạo thành các hợp chất có công thức (4-3).

Ngoài ra, trong trường hợp R^3 không chứa nhóm hydroxy tự do, các hợp chất có công thức (4-3) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 6 của sơ đồ 3-1.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (4-3) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 4

Các hợp chất có công thức (4-4) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 8 của sơ đồ 3-1.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (4-4) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của

chúng được đề xuất.

Bước 5

Các hợp chất có công thức (4-6) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 9 của sơ đồ 3-2.

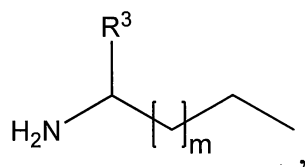
Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (4-6) như được xác định trong sơ đồ 1 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 6

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của gốc axit carboxylic, với sự có mặt của bazơ ví dụ, natri hydroxit trong nước, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Trong trường hợp R^3 là hydroxymethyl hoặc hydroxyetyl và nhóm hydroxy được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ, có thể loại bỏ nhóm bảo vệ theo phương pháp mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Trong trường hợp nhóm hydroxyl trong R^3 được bảo vệ, nhóm bảo vệ đó có thể là, ví dụ, nhóm alkyl este, nhóm bảo vệ gốc silic, hoặc nhóm bảo vệ gốc benzyl.

Theo một phương án, nhóm hydroxy như vậy trong R^3 trong công thức (1-10), công thức (2-5), công thức (2-6), công thức (2-7), công thức (3-11) hoặc hợp chất có công thức:

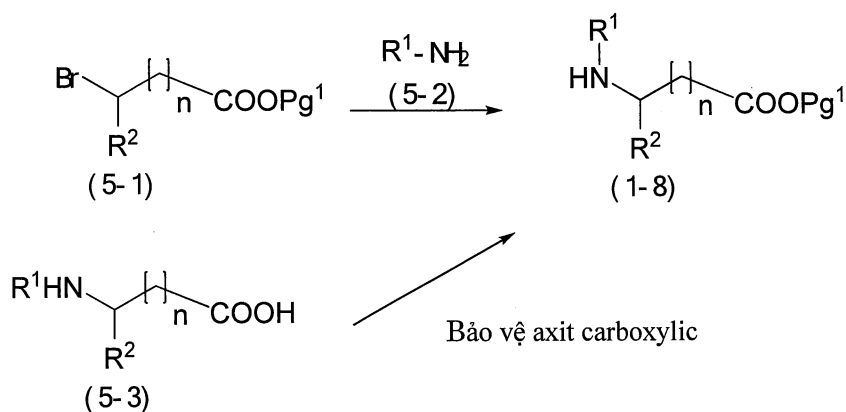


mà là nguyên liệu khởi đầu cho các hợp chất này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ gốc silic hoặc nhóm bảo vệ gốc benzyl. Nhóm bảo vệ gốc silic có thể là nhóm tri(C_{1-4} alkyl)silyl, ví dụ, nhóm trimethylsilyl hoặc nhóm tert-butyldimethylsilyl. Theo một phương án, R^3 là tert-butyldimethylsilyl.

Theo một phương án, nhóm hydroxy như vậy trong R^3 có thể được bảo

vệ bởi nhóm axetyl mà có thể được loại bỏ dưới điều kiện bazơ ở bước cuối cùng trong mỗi sơ đồ.

Các hợp chất có công thức (1-8) có thể sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Ví dụ, khi R^2 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl, các hợp chất có công thức (1-8) có thể được điều chế theo sơ đồ 5-1:

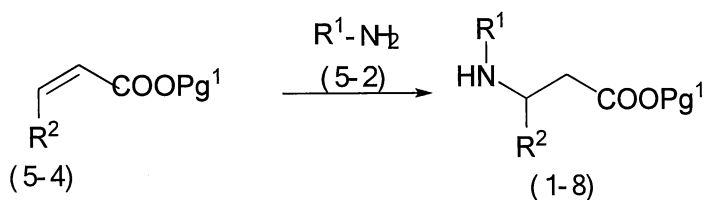


Sơ đồ 5-1

trong đó n , R^1 và R^2 là như được xác định trong công thức (I), và nhóm Pg^1 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm axit carboxylic, ví dụ, este, như methyl este, ethyl este hoặc tert-butyl este.

Các hợp chất có công thức (1-8) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (5-1) với hợp chất có công thức (5-2) với sự có mặt của bazơ, ví dụ, trialkylamin, ví dụ, triethylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi phù hợp, ví dụ, THF, axetonitril, hoặc diclometan, và ở nhiệt độ phù hợp, ví dụ, ở nhiệt độ trong khoảng từ 10°C đến 40°C .

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (1-8) có thể được điều chế bằng cách bảo vệ axit carboxylic của công thức (5-3), mà là hợp chất sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Khi n là 1, các hợp chất có công thức (1-8) có thể được điều chế bằng phản ứng alkyl hóa như trong sơ đồ 5-2 dưới đây.

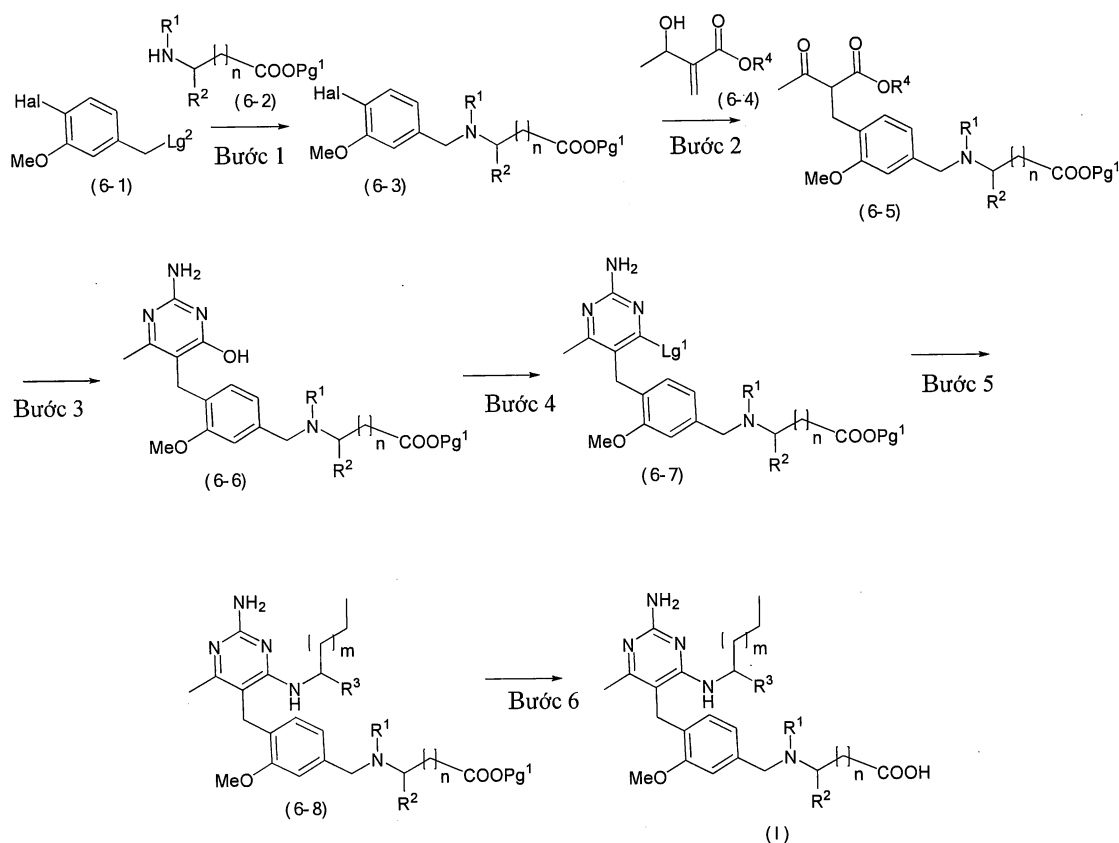


Sơ đồ 5-2

trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong công thức (I), và nhóm Pg^1 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm axit carboxylic, ví dụ, các este như methyl este, ethyl este hoặc tert-butyl este.

Hợp chất có công thức (5-4) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (5-2) trong dung môi phù hợp như rượu, ví dụ, etanol, để thu được hợp chất có công thức (1-8).

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo trình tự được trình bày trong sơ đồ 6:



Sơ đồ 6

trong đó m , n , R^1 , R^2 và R^3 là như được xác định trong công thức (I), R^4 được

chọn từ các nhóm $C_{1-4}alkyl$, các nhóm Lg^1 và Lg^2 có thể được chọn một cách độc lập từ các nhóm đi ra thông thường mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, ví dụ, các nhóm đi ra hydrocarbylsulfonyloxy được thể và không được thể như các nhóm p-toluensulfonyloxy, mesitylsulfonyloxy, 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy và metansulfonyloxy, và các nguyên tử halogen như iot, brom hoặc clo. Nhóm Pg^1 được chọn từ các nhóm bảo vệ cho nhóm axit carboxylic, ví dụ, este như methyl este, ethyl este hoặc tert-butyl este. Hal là brom hoặc iot.

Bước 1

Hợp chất có công thức (6-3) có thể được điều chế bằng phản ứng N-alkyl hóa tiêu chuẩn sử dụng hợp chất có công thức (6-1) với hợp chất có công thức (6-2) với sự có mặt của bazơ như kali bicacbonat, natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin tùy ý với kali iodua hoặc natri iodua, trong dung môi phù hợp như axetonitril, dimetylformamit và dimetylaxetamit ở nhiệt độ, ví dụ, trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $100^{\circ}C$.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (6-3) như được xác định trong sơ đồ 6 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 2

Hợp chất có công thức (6-5) có thể được điều chế bằng phản ứng Heck giữa hợp chất có công thức (6-3) và hợp chất có công thức (6-4). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng chất xúc tác paladi, như $Pd(OAc)_2$ hoặc 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua, bazơ như kali bicacbonat, natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc dixyclohexylmetylamin, và muối amoni như tetrabutylamoni clorua hoặc tetrabutylamoni bromua. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi phù hợp như tetrahydrofuran hoặc dimetylaxetamit ở nhiệt độ, ví dụ, trong khoảng từ $50^{\circ}C$ đến $150^{\circ}C$.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các

hợp chất có công thức (6-3) như được xác định trong sơ đồ 6 và các muối của chúng được đề xuất.

Bước 3

Hợp chất có công thức (6-6) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 2 của sơ đồ 1.

Bước 4

Hợp chất có công thức (6-7) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 4 của sơ đồ 1.

Bước 5

Hợp chất có công thức (6-8) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 7 của sơ đồ 1.

Bước 6

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như bước 8 của sơ đồ 1. Trong trường hợp R^3 là hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl và nhóm hydroxy được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ, cũng có thể loại bỏ theo phương pháp mà được người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Có thể đánh giá được rằng, các nhóm nhạy bất kỳ trong các hợp chất có thể cần thiết hoặc được mong muốn là được bảo vệ trong một số phản ứng. Ví dụ mà ở đó sự bảo vệ là cần thiết hoặc được mong muốn và các phương pháp bảo vệ phù hợp là đã được những người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng phù hợp với việc thực hành tiêu chuẩn (để minh họa, tham khảo tài liệu T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần thứ ba, John Wiley and Sons, 1999). Do đó, nếu các chất phản ứng bao gồm các nhóm như amino, carboxy hoặc hydroxy thì các nhóm này được có thể được mong muốn bảo vệ trong một số phản ứng được nêu trong bản mô tả này.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể là các chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất có công thức (I) và có thể được phân lập ở

dạng axit/bazơ tự do hoặc ở dạng muối. Do đó, một số khía cạnh và phương án theo sáng chế đề xuất trung gian được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm biến đổi được mô tả đối với trung gian này có thể nhận bất kỳ giá trị nào được mô tả trong bản mô tả này trong mối liên hệ với nhóm đó.

Các ví dụ không mang tính giới hạn về các muối được dụng phù hợp của hợp chất có công thức (I) gồm có các muối cộng axit của hợp chất có công thức (I), ví dụ, các muối cộng axit với axit hữu cơ hoặc vô cơ ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, asparagin, hoặc glutamin. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các muối được dụng phù hợp của hợp chất có công thức (I) cũng bao gồm các muối cộng bazơ của hợp chất có công thức (I), ví dụ, các muối cộng bazơ với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ ví dụ, muối natri, muối kali, metylamin, hoặc 2-aminoetanol.

Ít nhất là một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng tiền thuốc, tức là hợp chất mà được phân bố trong cơ thể người hoặc động vật để giải phóng hợp chất hoặc muối theo sáng chế. Tiền thuốc có thể được sử dụng để làm biến đổi các đặc tính vật lý và/hoặc các đặc tính dược động học của ít nhất là một hợp chất theo sáng chế. Tiền thuốc có thể được tạo thành khi ít nhất là một hợp chất theo sáng chế chứa ít nhất là một nhóm và/hoặc phần tử thế phù hợp mà ở đó ít nhất là một nhóm làm biến đổi đặc tính có thể được gắn vào. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các tiền thuốc gồm có các chất dẫn xuất trong cơ thể sống có thể chia tách mà có thể, ví dụ, được hình thành ở ít nhất là một nhóm amin trong ít nhất là một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó.

Theo đó, sáng chế bao gồm các hợp chất này của công thức (I) như được xác định trước đó trong bản mô tả này và các muối được dụng của chúng khi sẵn có bằng cách tổng hợp hữu cơ và khi sẵn có trong cơ thể người hoặc động vật bằng cách chia cắt tiền thuốc của nó. Theo đó, sáng chế bao gồm các hợp chất đó của công thức (I) mà được tạo thành bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ

và cả các hợp chất như vậy mà được tạo thành trong cơ thể người và động vật bằng cách trao đổi chất hợp chất tiền chất, tức là hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất được tạo thành bằng cách tổng hợp hoặc hợp chất được tạo thành bằng cách trao đổi chất.

Ví dụ không giới hạn về tiền thuốc được dùng phù hợp của hợp chất có công thức (I) là một tiền thuốc mà dựa trên sự phán đoán y tế hợp lý để phù hợp sử dụng cho cơ thể người hoặc động vật mà không có các hoạt tính dược lý không mong muốn và không có độc tố không thích hợp.

Các dạng khác nhau của tiền thuốc được mô tả, ví dụ, trong các tài liệu sau đây:

- a) Methods in Enzymology, Tập 42, trang 309-396, biên soạn bởi K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, biên soạn bởi H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design và Development, biên soạn bởi Krogsgaard-Larsen và H. Bundgaard, Chapter 5 "Design và Application of Pro-drugs", biên soạn bởi H. Bundgaard trang 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi và V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Tập 14; và
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Ví dụ không giới hạn về tiền thuốc được dùng phù hợp của hợp chất có công thức (I) mà có nhóm amin là dẫn xuất amit trong cơ thể sống có thể phân tách của nó. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các amit được dùng phù hợp

từ nhóm amino gồm có amit được tạo thành bởi nhóm C_{1-10} alkanoyl, ví dụ, nhóm axetyl, nhóm benzoyl, nhóm phenylaxetyl, nhóm benzoyl được thế, và nhóm phenylaxetyl được thế. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các phần tử thế vòng trên các nhóm phenylaxetyl và benzoyl gồm có aminometyl, N alkylaminometyl, N,N-dialkylaminometyl, morpholinometyl, piperazin-1-ylmetyl, và 4-(C_{1-4} alkyl)piperazin-1-ylmetyl.

Các tác dụng trong cơ thể sống của hợp chất có công thức (I) có thể có được tạo ra một phần bởi một hoặc nhiều chất chuyển hóa mà được tạo thành trong cơ thể người hoặc động vật sau khi sử dụng hợp chất có công thức (I). Như đã nêu ở phần trước của bản mô tả này, các tác dụng trong cơ thể sống của hợp chất có công thức (I) cũng có thể được tạo ra bằng cách chuyển hóa hợp chất tiền chất (tiền thuốc).

Theo một phương án theo sáng chế, dược phẩm được đề cập mà bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, như được xác định trong ở phần trước trong bản mô tả này, kết hợp với ít nhất là một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Dược phẩm có thể được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư. Chế phẩm có thể ở dạng phù hợp để sử dụng đường miệng, ví dụ, ở dạng viên nén hoặc viên nang; để sử dụng đường tiêm ngoài ruột (bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm mạch, hoặc tiêm truyền) như dung dịch vô trùng, huyền phù, hoặc nhũ tương; để sử dụng đường bôi ngoài da, ví dụ, như thuốc mỡ hoặc kem; hoặc để sử dụng đường trực tràng, ví dụ, như viên đạn.

Ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó còn có thể được sử dụng ở dạng phun khí để xông. Thuốc phun khí (ví dụ, chế phẩm phun, xịt, bột khô, v.v) có thể được tùy ý bào chế ở dạng dung dịch nước hoặc huyền phù, hoặc ở dạng sol khí được chuyển từ bộ được tăng áp như máy xông định liều được tăng áp bằng cách sử dụng, ví dụ, chất đẩy được hóa lỏng. Chế phẩm dạng bột khô cũng có thể được sử dụng. Sol khí phù hợp để xông có thể hoặc là dạng huyền phù hoặc là dung dịch, và thông thường chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và

các muối dược dụng của nó và (các) chất đẩy phù hợp bất kỳ như, ví dụ cloflocarbon chứa hydro hoặc flocarbon hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, sol khí có thể chứa hydrofloalkan như 1,1,1,2-tetrafloetan, heptafloalkan (HFA) như 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan, hoặc hỗn hợp của chúng. Sol khí có thể tùy ý chứa thêm tá dược điều chế mà đã được những người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ như chất hoạt động bề mặt (ví dụ, axit oleic hoặc lecithin) và chất đồng dung môi (ví dụ, etanol), v.v. Ví dụ, phế phẩm sol khí có thể được phân tán bằng cách sử dụng máy xông được biết đến là “TURBUHALER™”.

Để sử dụng đường miệng, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó theo sáng chế có thể được trộn lẫn với ít nhất một tá dược và/hoặc chất mang, ví dụ, được chọn từ lactoza, sacaroza, sorbitol, manitol; các tinh bột, ví dụ, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô, hoặc amylopectin; các chất dẫn xuất xenluloza; các chất gắn kết, ví dụ, gelatin hoặc polyvinylpyrrolidon; và/hoặc các chất làm trơn, ví dụ, magiê stearat, canxi stearat, các polyetylen glucol, các sáp, các parafin và chất tương tự, và sau đó nén thành các viên nén. Nếu các viên nén cần được bao thì phần lõi, được điều chế như được mô tả ở trên, có thể được bao bằng dung dịch đường cô mà có thể chứa, ví dụ gồm Arabic, gelatin, bột đá talc, và dioxit titan. Ngoài ra, viên nén có thể được bao bằng polyme phù hợp mà được hòa tan trong dung môi dễ bay hơi.

Để bào chế các viên nang gelatin mềm, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó theo sáng chế có thể được trộn lẫn với, ví dụ, dầu thực vật hoặc polyetylen glycol. Các viên nang gelatin cứng có thể chứa các hạt của ít nhất một hợp chất sử dụng mỗi tá dược cho các viên nén nêu trên. Ngoài ra các dạng chế phẩm lỏng hoặc bán rắn của ít nhất một hợp chất theo sáng chế có thể được nhồi thành các viên nang gelatin cứng. Các chế phẩm lỏng để sử dụng đường miệng có thể ở dạng siro hoặc các huyền phù, ví dụ, các dung dịch chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, cân bằng là đường và hỗn hợp của etanol, nước, glyxerol và propylen glycol. Các chế phẩm dạng lỏng này tùy ý có thể chứa các chất tạo màu, các chất tạo hương, sacarin carboxymetylxenluloza làm chất làm dày, và/hoặc các tá dược khác đã

được những người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dung của nó có thể được sử dụng cho các đối tượng như động vật máu nóng ở liều đơn vị trong khoảng từ 5mg/m^2 đến 5000mg/m^2 diện tích cơ thể của động vật, tức là xấp xỉ trong khoảng từ $0,1\text{mg/m}^2$ đến 100mg/kg , và liều này có thể mang lại liều hữu hiệu điều trị. Các liều được báo cáo trên cơ sở trọng lượng của hợp chất có công thức (I). Dạng liều đơn vị như viên nén hoặc viên nang sẽ thường bao gồm, ví dụ khoảng từ 1mg đến 250mg thành phần hoạt tính, ví dụ, hợp chất có công thức (I). Ví dụ, liều hàng ngày trong khoảng từ 1mg/kg đến 50mg/kg có thể sử dụng. Tuy nhiên, liều hàng ngày sẽ thay đổi theo yêu cầu phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, đường sử dụng cụ thể, và mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị. Theo đó liều tối ưu có thể được xác định bởi bác sĩ điều trị mà điều trị cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ.

Tham khảo chương 25,3 trong tập 5 của tài liệu Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990 để biết thêm thông tin về các đường sử dụng và phác đồ liều lượng.

Theo nội dung sáng chế, thuật ngữ “điều trị” cũng bao gồm “phòng ngừa” trừ khi có các chỉ dẫn cụ thể trái ngược. Các thuật ngữ “để điều trị” và “bằng điều trị” có thể được cấu thành theo thuật ngữ này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” dùng theo nghĩa thông thường hàng ngày là đối phó với bệnh nhằm làm giảm một phần hoặc toàn bộ một, một số hoặc tất cả các triệu chứng của nó, hoặc để điều chỉnh hoặc điều hòa các bệnh lý tiềm ẩn.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “phòng ngừa” dùng theo nghĩa hàng ngày thông thường và bao gồm việc phòng ngừa ban đầu để ngăn chặn sự phát triển của bệnh và phòng ngừa thứ phát khi bệnh đã tiến triển và bệnh nhân được bảo vệ một cách tạm thời hoặc lâu dài chống lại các đợt cấp hoặc sự xấu đi của bệnh hoặc sự phát triển của các triệu chứng mới liên quan đến bệnh.

Ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các

muối được dụng của nó theo sáng chế có thể là các chất hoạt hóa hiệu quả của TLR7 *in vitro*. Theo đó, ít nhất là một hợp chất theo sáng chế có thể được kỳ vọng là các chất hữu ích tiềm năng trong điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh do hoặc một phần do TLR7 gây ra. Ví dụ, các tình trạng và các bệnh không có ý nghĩa giới hạn sau đây được liệt kê trong các đoạn từ 1 đến 8 dưới đây có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế.

1. Đường hô hấp: bệnh tắc nghẽn đường hô hấp bao gồm: hen suyễn, bao gồm phế quản, dị ứng, nội sinh, ngoại sinh, do tập luyện, do thuốc (bao gồm gây ra bởi aspirin và NSAID), và hen suyễn do bụi; cả thể từng cơn và dai dẳng của tất cả các dạng nghiêm trọng, và các nguyên nhân khác gây ra tăng phản ứng đường hô hấp; bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD); viêm phế quản, bao gồm viêm phế quản truyền nhiễm và viêm phế quản ái toan; khí thũng; chứng giãn phế quản; xơ nang, sarcoid; bệnh phổi của người làm vườn và các bệnh liên quan; viêm phổi quá mẫn; xơ hóa phổi, bao gồm xơ hóa phổi tự phát, viêm phổi kẽ tự phát, xơ hóa biến chứng điều trị chống khối u và nhiễm trùng mãn tính, bao gồm bệnh lao và bệnh nấm phổi và các bệnh nhiễm nấm khác; biến chứng do cấy ghép phổi; các rối loạn mạch và huyết khối của mạch máu phổi và tăng huyết áp động mạch phổi; hoạt tính kháng ho bao gồm điều trị ho mãn tính liên quan đến tình trạng viêm và kích thích bài tiết của đường hô hấp, và ho do thầy thuốc; viêm mũi cấp tính và viêm mũi mãn tính bao gồm viêm mũi do dùng thuốc, và viêm mũi vận mạch; viêm mũi dị ứng quanh năm và theo mùa bao gồm chứng viêm mũi (bệnh sốt mùa hè); polyp mũi; nhiễm virus cấp tính bao gồm cảm lạnh thông thường, và nhiễm trùng đường hô hấp do virus hợp bào, virus cúm, virus coronavirus (bao gồm SARS) và virus adenovirus;

2. Da: bệnh vẩy nến, viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc hoặc các viêm da chàm khác, và các phản ứng trì hoãn kiểu quá mẫn cảm; viêm da do ánh sáng và viêm da do thực vật; viêm da dầu, viêm da dạng mụn rộp, liken phẳng, liken xơ hóa và teo, mụn da hoại thư, sarcoid da, lupus ban đỏ dạng đĩa, bệnh pemphigus, bệnh pemphigoid, bệnh thượng bì bong nước, mày đay, phù mạch, viêm mạch, hồng ban độc, bạch cầu ái toan da, rụng tóc từng vùng, rụng tóc kiểu nam giới, hội chứng Sweet, hội chứng Weber-Christian; hồng ban đa dạng; viêm mô tế bào,

cả nhiễm trùng và không nhiễm trùng; viêm mô mỡ dưới da; u lympho da; ung thư da không hắc tố và các tổn thương loạn sản khác; các rối loạn do thuốc bao gồm hồng ban nhiễm sắc cố định;

3. Mắt: viêm bờ mi; viêm kết mạc, bao gồm viêm kết mạc dị ứng mùa xuân và quanh năm; viêm móng mắt; viêm màng bồ đào trước và sau; viêm màng mạch; tự miễn, các rối loạn viêm hoặc thoái hóa ảnh hưởng đến võng mạc; viêm mắt bao gồm viêm mắt đồng cảm; sarcoid; các nhiễm trùng mắt bao gồm virus, nấm, và vi khuẩn;

4. Niệu sinh dục: viêm thận bao gồm viêm thận kẽ và viêm cầu thận; hội chứng thận hư; viêm bàng quang bao gồm viêm bàng quan mãn tính và cấp tính (kể) và bệnh loét Hunner; viêm niệu đạo cấp tính và mãn tính, viêm tuyến tiền liệt, viêm mào tinh hoàn, viêm buồng trứng và viêm vòi trứng; viêm âm hộ - âm đạo; bệnh Peyronie; rối loạn chức năng cương dương (cả nam và nữ);

5. Thải ghép: sau cấp tính và mãn tính, ví dụ, ghép thận, tim, gan, phổi, tủy xương, da hoặc giác mạc hoặc sau truyền máu; hoặc bệnh mô ghép tấn công chủ mãn tính;

6. Các rối loạn dị ứng và tự miễn khác bao gồm viêm khớp dạng thấp, hội chứng ruột kích thích, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh đa xương cứng, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Graves, bệnh Addison, đái tháo đường, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, viêm bao cơ bạch cầu ái toan, hội chứng IgE tăng cao, hội chứng kháng phospholipid và hội chứng Sazary;

7. Ung thư: điều trị các bệnh ung thư bao gồm bàng quang, đầu và cổ, tuyến tiền liệt, vú, phổi, buồng trứng, tuyến tụy, ruột và ruột kết, trực tràng, dạ dày, da, thận, thực quản, gan, tử cung, tuyến giáp xương, não, ống mật và các khối u não và các ác tính ảnh hưởng đến tủy xương (bao gồm bệnh bạch cầu) và các hệ thống tế bào lympho; bao gồm phòng ngừa và điều trị bệnh di căn và khối u tái phát, và các hội chứng cận ung thư; và

8. Các bệnh truyền nhiễm: các bệnh do virus như mụn cóc sinh dục, mụn cóc thông thường, mụn cóc bàn chân, viêm gan B, viêm gan C, virus herpes simplex, u mềm lây, đậu mùa, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), virus

u nhú ở người (HP), virus cytomegalovirus (CMV), thủy đậu (VZV), virus rhinovirus, virus adenovirus, virus adenovirus, bệnh cúm, bệnh cận cúm; các bệnh do vi khuẩn như lao và vi khuẩn lao chim, bệnh phong; các bệnh truyền nhiễm khác, như bệnh nấm, clammydia, candida, nấm cóc, viêm màng não, nấm pneumocystis, bệnh do nhiễm ký sinh trùng cryptosporidiosis, bệnh do nhiễm nấm histoplasmosis, bệnh do nhiễm ký sinh trùng toxoplasmosis, nhiễm trùng trypanosome, và bệnh do nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis.

Có thể thấy rằng đối với các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa được nêu trong bản mô tả này, ít nhất là một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó sẽ được sử dụng cho động vật có vú, như con người. Tương tự như vậy, đối với việc sử dụng ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh được nêu trong bản mô tả này, có thể thấy rằng ít nhất một hợp chất sẽ được sử dụng cho động vật có vú, như ở người.

Do đó, theo khía cạnh khác của sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó được đề xuất để sử dụng làm thuốc chữa bệnh.

Theo mặt khác theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó được đề xuất để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh do TLR7 gây ra. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh do TLR7 gây ra này là bệnh ung thư. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, cũng được mong đợi là được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa di căn, khối u tái phát và hội chứng cận ung thư.

Theo một phương án khác theo sáng chế, bệnh ung thư được đề cập đến được chọn từ ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư ống mật, khối u não, u tủy ác tính, các khối u lympho bào. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh do TLR7

gây ra được nêu là bệnh hen suyễn, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm kết mạc dị ứng, viêm da dị ứng, viêm gan B, viêm gan C, HIV, HPB, các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, hoặc bệnh da liễu.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được đề xuất để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh do TLR7 gây ra. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh do TLR7 gây ra được nêu là bệnh ung thư. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh ung thư được chọn từ ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư ống mật, khối u não, u tủy ác tính, các khối u lympho bào. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh do TLR7 gây ra được nêu là bệnh hen suyễn, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm kết mạc dị ứng, viêm da dị ứng, viêm gan B, viêm gan C, HIV, HPB, các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, hoặc bệnh da liễu.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó được đề xuất để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh ung thư được đề cập đến là ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư ống mật, khối u não, u tủy ác tính, các khối u lympho bào.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, việc sử dụng ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó được đề xuất để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hen suyễn, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm kết mạc dị ứng, viêm da dị ứng, viêm gan B, viêm gan C, HIV, HPB, các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, hoặc bệnh da liễu.

Theo một khía cạnh theo sáng chế ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó được đề xuất để sử

dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, phương pháp sử dụng ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó được đề xuất để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Theo đó, phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư ở đối tượng như động vật máu nóng, như ở người cần điều trị hoặc phòng ngừa được đề xuất, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng đó sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh ung thư đó được chọn từ ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận ung thư buồng trứng, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư đường mật, khối u não, u tủy ác tính, các khối u lympho bào.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, phương pháp sử dụng ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hen suyễn, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm kết mạc dị ứng, viêm da dị ứng, viêm gan B, viêm gan C, HIV, HPB, các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, hoặc bệnh da liễu được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa cho người khỏi bị bệnh trong đó sự hoạt hóa TLR7 là có lợi, bao gồm bước cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó được đề xuất. Theo một phương án theo sáng chế, bệnh mà trong đó sự hoạt hóa TLR7 là có lợi là bệnh ung thư. Theo một phương án khác theo sáng chế bệnh ung thư đó được chọn từ ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận ung thư buồng trứng, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư đường mật, khối u não, u tủy ác tính, các khối u lympho bào. Theo một phương án theo sáng chế,

bệnh mà trong đó sự hoạt hóa TLR7 là có lợi là bệnh hen suyễn, COPD, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm kết mạc dị ứng, viêm da dị ứng, viêm gan B, viêm gan C, HIV, HPB, các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, hoặc bệnh da liễu.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư bàng quang.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư đầu và cổ.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư tiền liệt tuyến.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư vú.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư phổi.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư cổ tử cung.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư tuyến tụy.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư gan.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư thận.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư buồng trứng.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư đại tràng.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư dạ dày.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này,

bệnh ung thư có thể là ung thư da.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư xương.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư tuyến giáp.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là ung thư đường mật.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là khối u não .

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là u tủy ác tính.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể là các khối u lympho bào.

Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư được định nghĩa trong bản mô tả này có thể được áp dụng làm trị liệu đơn hoặc có thể bao gồm phẫu thuật thông thường hoặc hóa trị hoặc xạ trị ngoài các hợp chất theo sáng chế.

Phẫu thuật thông thường như vậy có thể được áp dụng trước hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Xạ trị như vậy có thể được sử dụng một cách đồng thời, tuần tự hoặc riêng biệt với việc điều trị bằng hợp chất theo sáng chế và có thể gồm có một hoặc nhiều trị liệu xạ trị tia bên ngoài, trị liệu xạ trị bên trong hoặc trị liệu xạ trị hệ thống sử dụng chất hoạt tính phóng xạ như kháng thể đơn dòng đánh dấu phóng xạ.

Theo khía cạnh khác của sáng chế việc kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó và xạ trị để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng như người mà cần điều trị, phương pháp bao gồm việc cho

động vật đó sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu xạ trị được đề xuất.

Hóa trị có thể được sử dụng một cách đồng thời, tuần tự hoặc riêng biệt với việc điều trị bằng hợp chất theo sáng chế và có thể gồm một hoặc nhiều loại chất kháng khối u không mang tính giới hạn sau đây:

(i) Các thuốc kháng phân bào/kháng khối u và các tổ hợp của chúng, như được sử dụng trong khoa ung thư y tế, như các chất alkyl hóa (ví dụ cis platin, oxaliplatin, carboplatin, miriplatin, xyclophosphamit, mù tạc nitơ, melphalan, clorambuxil, busulphan, bendamustin temozolamit và nitrosoure); các chất chống chuyển hóa (ví dụ gemxitabin và các chất kháng axit folic như các flopyrimidin như 5 flouraxil và tegafur, raltitrexed, metotrexat, xytosin arabinosit, hydroxyure và các chất tương tự purin như fludarabin); các chất kháng sinh chống khối u (ví dụ các antraxyclin như adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, amrubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin và mithramycin); các chất kháng nguyên phân (ví dụ các alkaloid chiết xuất từ cây dừa cạn như vincristin, vinblastin, vindesin và vinorelbin và các taxoit như taxol và taxotere và các chất ức chế polokinaza); và các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ các epipodophyllotoxin như etoposin và teniposin, amsacrin, topotecan và camptothecin);

(ii) các chất gây độc tế bào như các chất kháng kích thích hormon nữ (ví dụ tamoxifen, fulvestrant, toremifen, raloxifen, droloxifen và iotxyfen), các chất kháng kích thích tố nam (ví dụ bicalutamit, flutamit, nilutamit và xyproteron axetat), các chất đối kháng thụ thể kích thích tố nam MDV3100 hoặc ARN-509 mà ngăn chặn sự chuyển vị hạt nhân của thụ thể kích thích tố nam và sự gắn kết của nó với hoặc là ADN hoặc là các protein đồng hoạt hóa, các chất ức chế CYP17A1 như abirateron (ZYTIGA™), và các chất ức chế hỗn hợp chức năng thụ thể kích thích tố nam và CYP17A1 như TOK-001 (galeteron), các chất đối kháng LHRH hoặc các chất chủ vận LHRH (ví dụ goserelin, leuprorelin và buserelin), các progestogen (ví dụ megestrol axetat), các chất ức chế aromataza (ví dụ anastrozol, letrozol, vorazol và exemestan), và các chất ức chế

5 α -reductaza như finasterit;

(iii) các chất chống xâm lấn [ví dụ các chất ức chế họ c-Src kinaza như 4-(6-clo-2,3-metylendioxyanilino)-7-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazolin (AZD0530; tài liệu sáng chế quốc tế WO 01/94341), N-(2-clo-6-metylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyetyl)pipezazin-1-yl]-2-metylpyrimidin-4-ylamino}thiazol-5-carboxamit (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) và bosutinib (SKI-606), và các chất ức chế metalloproteinaza như marimastat, các chất ức chế chức năng thụ thể hoạt hóa urokinaza plasminogen, hoặc các kháng thể kháng Heparanaza;

(iv) các chất ức chế chức năng yếu tố tăng trưởng: ví dụ các chất ức chế này gồm có các kháng thể yếu tố tăng trưởng và các kháng thể thụ thể yếu tố tăng trưởng (ví dụ kháng thể kháng erbB2 trastuzumab [Herceptin™], kháng thể kháng EGRF panitumunab, kháng thể kháng erbB1 xetuximab [Erbix, C225] và các kháng thể yếu tố tăng trưởng hoặc các kháng thể thụ thể yếu tố tăng trưởng được bộc lộ bởi Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Tập 54, pp11-29); các chất ức chế này cũng gồm có các chế ức chế kinaza tyrosin, ví dụ các chất ức chế họ tác nhân tăng trưởng biểu bì (ví dụ các chất ức chế kinaza tyrosin họ EGRG như

N-(3-clo-4-flophenyl)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amin (gefitinib, ZD1839),

N-(3-etynylphenyl)-6,7-bis(2-metoxietoxy)quinazolin-4-amin (erlotinib, OSI 774), và

6-acrylamido-N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amin (CI 1033), các chất ức chế kinaza tyrosin ergB2 như lapatinib); các chất ức chế họ tác nhân tăng trưởng tế bào gan; các chất ức chế tác nhân tăng trưởng insulin; các chất ức chế họ tác nhân tăng trưởng nguồn gốc tiểu huyết cầu như imatinib và/hoặc nilotinib (AMN107); các chất ức chế các serin/threonin kinaza (ví dụ các chất ức chế tín hiệu hóa Ras/Raf như các chất ức chế farnesyl transferaza, ví dụ sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777), chất ức chế BRAF (Vemurafenib) và lonafarnib (SCH66336)), các chất ức chế tín hiệu hóa

tế bào thông qua MEK(e.g. Selumetinib) và/hoặc các AKT kinaza, các chất ức chế c-kit, các chất ức chế abl kinaza, các chất ức chế PI3 kinaza, các chất ức chế Plt3 kinaza, các chất ức chế CSF-1R kinaza, các chất ức chế thụ thể IGF (yếu tố tăng trưởng giống insulin) kinaza; các chất ức chế aurora kinaza (ví dụ AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 và AX39459), và các chất ức chế cyclin phụ thuộc kinaza như các chất ức chế CDK2 và/hoặc CDK4;

(v) các chất chống tạo mạch như các chất mà ức chế các tác động của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, [ví dụ kháng thể kháng yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô mạch máu bevacizumab (AVASTIN™) và ví dụ, chất ức chế thụ thể VEGF tyrosin kinaza như vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034), và 4-(4-flo-2-metylindol-5-yloxy)-6-metoxi-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)quinazolin (AZD2171; Ví dụ 240 trong WO 00/47212), các hợp chất như các hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu sáng chế quốc tế WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, và WO 98/13354 và các hoạt chất mà hoạt động bằng các cơ chế khác (ví dụ linomit, các chất ức chế chức năng integrin $\alpha\beta3$ và angiostatin)];

(vi) các chất chống hư hại mạch máu như Combretastatin A4 và các hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu sáng chế quốc tế WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434, và WO 02/08213;

(vii) chất đối kháng thụ thể endothelin, ví dụ zibotentan (ZD4054) hoặc atrasentan;

(viii) các liệu pháp đối nghĩa, ví dụ các liệu pháp mà hướng đến các đối tượng được mô tả ở trên, như ISIS 2503, đối nghĩa kháng chuột;

(ix) các phương pháp trị liệu gen, bao gồm ví dụ các phương pháp thay thế các gen bất thường như p53 bất thường hoặc BRCA1 hoặc BRCA2 bất thường, các phương pháp GDEPT (liệu pháp tiền thuốc enzyme được định hướng bởi gen) như các phương pháp sử dụng xytoxin deaminaza, thymidin kinaza hoặc

enzym nitroreductaza vi khuẩn và các phương pháp để tăng cường sự dung nạp cho bệnh nhân đối với hóa trị hoặc xạ trị như liệu pháp gen kháng đa thuốc; và

(x) các phương pháp miễn dịch, bao gồm, ví dụ, các phương pháp ức chế điểm miễn dịch như kháng thể kháng CTLA4 ipilimumab (Yervoy™), kháng thể kháng CTLA4 (MEDI-1123), kháng thể kháng PD1 (BMS-936558, hoặc MK3475), hoặc kháng thể kháng PDL1 (BMS-936559), các phương pháp kích thích phản ứng miễn dịch như kháng thể CD40 (HCD-122), kháng thể kháng OX-40, hoặc kháng thể kháng 4-1BB (BMS-663513 hoặc PF-05082566), các phương pháp gây chết tế bào theo chương trình như kháng thể kháng TRAIL (AMG-951), kháng thể kháng TRAIL-R1 (HGS-ETR1), hoặc kháng thể kháng TRAIL-R2 (AMG-655), các phương pháp trong cơ thể sống và ngoài cơ thể sống để tăng cường tính sinh miễn dịch của các tế bào khối u bệnh nhân, như chuyển nhiễm với các xytokin như intolokin 2, intolokin 4 hoặc yếu tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt đại thực bào, các phương pháp làm giảm năng lượng tế bào T, các phương pháp sử dụng các tế bào tự miễn được chuyển nhiễm như các tế bào hình cây được chuyển nhiễm xytokin, các phương pháp sử dụng các dòng tế bào khối u được chuyển nhiễm xytokin và các phương pháp sử dụng các kháng thể kháng idiotypic, các phương pháp làm giảm chức năng của các tế bào ức chế miễn dịch như các tế bào T điều hòa miễn dịch, các tế bào ức chế miễn dịch dẫn uất myeloid hoặc IDO các tế bào hình cây biểu hiện (indoleamin 2,3,-deoxygenaza), và các phương pháp sử dụng các vacxin ung thư chứa các protein hoặc các peptit dẫn xuất từ các kháng nguyên khối u liên quan như NY-ESO-1, MAGE-3, WT1, hoặc Her2/neu.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này và ít nhất một chất chống ung thư thêm nữa như được xác định trong bản mô tả này được đề xuất để điều trị kết hợp bệnh ung thư.

Theo khía cạnh này theo sáng chế, dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó như

được xác định trong bản mô tả này, và ít nhất một chất chống ung thư thêm nữa như được xác định trong bản mô tả này được đề xuất để điều trị kết hợp bệnh ung thư.

Theo khía cạnh này theo sáng chế, được phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này, và ít nhất một chất chống ung thư thêm nữa được đề xuất để điều trị kết hợp bệnh ung thư.

Theo khía cạnh này theo sáng chế, việc kết hợp phù hợp để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất chống ung thư được chọn từ các chất chống ung thư được liệt kê trong các mục (i)-(ix) ở trên được đề xuất.

Theo khía cạnh này theo sáng chế, việc kết hợp phù hợp để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư bao gồm hợp chất có công thức (I) như được xác định trong ở phần trước trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, và chất chống ung thư bất kỳ trong số các chất chống ung thư được liệt kê trong các mục (i)-(ix) ở trên được đề xuất.

Do đó theo khía cạnh khác của sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó kết hợp với ít nhất một chất chống ung thư được chọn từ các chất chống ung thư được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất.

Do đó theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với chất chống ung thư được chọn từ một chất chống ung thư được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất.

Theo một phương án, sự kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó và gemxitabin được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sự kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I),

hoặc muối được dụng của nó và kháng thể kháng CTLA (như Yervoy™ hoặc MEDI-1123) được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sự kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó và kháng thể kháng PDL1 (như BMS-936559) được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Trong bản mô tả này, khi thuật ngữ “kết hợp” được sử dụng, nó được hiểu là sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự. Theo một phương án, “kết hợp” là sử dụng đồng thời. Theo một phương án khác, “kết hợp” là sử dụng một cách riêng rẽ.

Theo phương án khác, “kết hợp” là sử dụng tuần tự. Khi sử dụng tuần tự hoặc riêng rẽ, không nên trì hoãn sử dụng thành phần thứ hai do làm mất tác dụng có lợi của việc kết hợp.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, được phẩm mà bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó kết hợp với chất chống khối u được chọn từ các chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này, cùng với ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, được phẩm mà bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất chống khối u được chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, được phẩm mà bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó kết hợp với ít nhất một chất chống khối u được chọn từ các chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này, cùng với ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác của sáng chế được phẩm mà bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất chống khối u được

chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo điểm khác theo sáng chế, việc sử dụng ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, kết hợp với ít nhất một chất chống khối u được chọn từ các chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này, được đề xuất trong sản xuất thuốc để sử dụng trong bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người.

Theo khía cạnh khác của sáng chế được phẩm mà bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất chống khối u được chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo điểm khác theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, kết hợp với ít nhất một chất chống khối u được chọn từ các chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người.

Theo điểm khác theo sáng chế, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất chống khối u được chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người.

Từ đó theo điểm khác theo sáng chế, phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người, cần điều trị mà bao gồm việc cho động vật đó sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, kết hợp với ít nhất một chất chống khối u được chọn từ các chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất.

Từ đó theo điểm khác theo sáng chế, phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người, cần điều trị mà bao gồm việc cho động vật đó

sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất chống khối u được chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, bộ điều trị kết hợp bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, kết hợp với ít nhất một chất chống khối u được chọn từ các chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế bộ điều trị kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất chống khối u được chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, bộ điều trị kết hợp bao gồm:

- a) ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, trong dạng liều đơn vị thứ nhất;
- b) ít nhất một chất chống khối u được chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(ix) ở trên trong bản mô tả này, ở dạng liều đơn vị thứ hai; và
- c) các vật chứa để chứa ít nhất các dạng liều thứ nhất và thứ hai nêu trên được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, bộ điều trị kết hợp bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, kết hợp với ít nhất một chất chống khối u thêm nữa được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế bộ điều trị kết hợp bao gồm:

- a) hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, ở dạng liều đơn vị thứ nhất;
- b) chất chống khối u được chọn từ chất chống khối u được liệt kê trong mục (i)-(x) ở trên trong bản mô tả này; ở dạng liều đơn vị thứ hai; và
- c) các vật chứa để chứa các dạng liều thứ nhất và thứ hai được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế bộ điều trị kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất chống khối u thêm nữa được đề xuất.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, bộ điều trị kết hợp bao gồm:

- a) ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, ở dạng liều đơn vị thứ nhất;
- b) ít nhất chất chống khối u thứ hai ở dạng liều đơn vị thứ hai; và
- c) các vật chứa để chứa các dạng liều thứ nhất và thứ hai nói trên được đề xuất.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó có thể là hữu ích làm các tá dược vaccin.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, ít nhất một hợp chất được đề xuất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, như được xác định trong bản mô tả này, để sử dụng làm tá dược vaccin.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, việc sử dụng ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, như được xác định trong bản mô tả này, làm tá dược vaccin, trong sản xuất vaccin để điều trị bệnh hoặc tình trạng được đề xuất.

Sáng chế đề xuất thêm phương pháp điều trị, hoặc làm giảm nguy cơ bệnh hoặc tình trạng, phương pháp mà bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của vaccin và ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, như được xác định trong bản mô tả này.

Sáng chế đề xuất thêm phương pháp làm tăng phản ứng với vaccin ở bệnh nhân, phương pháp mà bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị vaccin và ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, như được xác định trong bản mô tả này.

Các quy trình thí nghiệm (Các tổng hợp hóa học và các thử nghiệm sinh học)

Trong các quy trình thí nghiệm được mô tả dưới đây, các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng:

“EtOAc” = etyl axetat; “min(s)” = phút; “THF” = tetrahydrofuran; “DMF” = N,N-dimetylformamit; “NaH” = natri hydrua; “M” = mol/l; “h” = giờ; “Silicagel amin” = sắc ký cột nhanh sử dụng silica mà được biến đổi bề mặt bằng aminpropyl

(Cột HiFlash Amino 4 μ M 60A; Cat. Số W091, W092 hoặc W093 được đóng gói cùng silicagel mà được biến đổi bề mặt bằng aminpropyl, được mua từ Yamazen Science, Inc); “DMSO” = dimetylsulfoxit; “Mes” = mesitylenyl; “Ms” = metansulfonyl; “sat.” = dung dịch bão hòa trong nước; “RT” = nhiệt độ trong phòng; “LC-MS” = sắc ký lỏng với quang phổ khối; “m/z” = tỉ lệ khối lượng trên điện tích đo được; “M” = mol; “EtOH” = etanol. Dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân (“¹H NMR”) thường thu được ở 300-500MHz và sử dụng DMSO được đơteri hóa trừ khi được chỉ định khác. Các chữ viết tắt được sử dụng cho ¹H NMR là: “s” = vạch đơn, “d” = vạch đôi; “t” = vạch ba; “q” = vạch bốn; “m” = vạch bội; “dd” = bộ đôi vạch đôi; “br s” = vạch đơn rộng; “dt” = bộ đôi vạch ba, “td” = bộ ba vạch đôi v.v

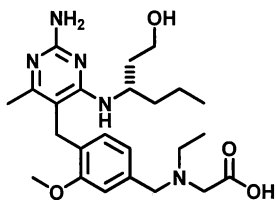
HPLC điều chế pha đảo (“RPHPLC”) được thực hiện sử dụng cột 5 μ m Phenomenex GeminiTM C18, sử dụng CH₃CN trong dung dịch NH₃ 0,1% trong nước làm chất giải hấp. Các phân đoạn được thu gom sau khi phát hiện bằng quang phổ UV ở chiều dài sóng như 220nm hoặc 254nm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1:

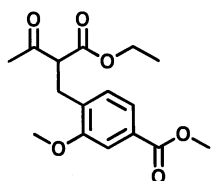
Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả sau đây:

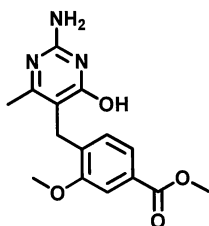
(i) Metyl 3-metoxi-4-(2-(metoxycarbonyl)-3-oxobutyl)benzoat



NaH (60% trong dầu khoáng, 1,5g) được bổ sung từng phần trên 10 phút vào dung dịch chứa etyl axetoacetat (4,4ml) trong THF (60ml) ở nhiệt độ 0°C. Tiếp theo khuấy hỗn hợp này trong 10 phút. Sau đó, dung dịch chứa metyl 4-(bromometyl)-3-metoxibenzoat (7,5g) trong THF (40ml) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm đến 70°C và được khuấy trong 15 giờ. Sau đó hỗn hợp này được rót vào đá/nước (300ml) và được khuấy trong 30 phút. Chiết hỗn hợp trong nước thu được bằng EtOAc. Kết hợp các phần chiết hữu cơ, làm khan và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Lặp lại phản ứng ở quy mô tương tự. Kết hợp 2 mẻ sản phẩm thô và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15g) ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 7,48 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,24 (1H, d), 4,05 (2H, q), 3,95 (1H, dd), 3,86 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,10 (1H, dd), 3,00 (1H, dd), 2,17 (3H, s), 1,09 (3H, t).

(ii) Metyl

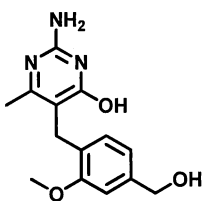
4-((2-amino-4-hydroxy-6-methylpyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxibenzoat



Guanidin cacbonat (7,2g) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ

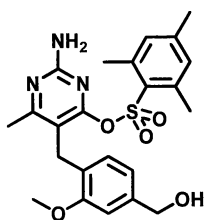
bước (i) (9,0g) trong EtOH (60ml) và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ. Sau khi làm nguội, thu gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Tiếp đó tạo huyền phù chất rắn này trong nước và thu gom bằng cách lọc. Sau đó rửa chất rắn này bằng EtOAc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,8g) ở dạng chất rắn không màu, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ = 10,78 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,45 (1H, s), 6,98 (1H, d), 6,42 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,61 (2H, s), 1,93 (3H, s); LC-MS: m/z 304.

(iii) 2-amino-5-(4-(hydroxymethyl)-2-metoxymethyl)-6-methylpyrimidin-4-ol



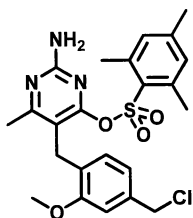
Lithi triethylbohýdrua (93ml) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước (ii) (5,0g) trong THF (25ml) trên 5 phút và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Nước (60ml) và hydro clorua 2M (40ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Loại bỏ dung môi hữu cơ bằng cách làm bay hơi. Hydro clorua 2M (16ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Trung hòa hỗn hợp bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,7g) ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO); 10,76 (1H, br s), 6,89 (1H, s), 6,77-6,70(2H, m), 6,30(2H, br s), 5,10(1H, t), 4,42 (2H, d), 3,79 (3H, s), 3,51 (2H, s), 1,91 (3H, s).

(iv) 2-amino-5-(4-(hydroxymethyl)-2-metoxymethyl)-6-methylpyrimidin-4-yl 2,4,6-trimethylbenzensulfonat



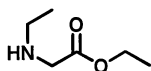
2-Mesitylsulfonyl clorua (7,2g) được bổ sung vào huyền phù chứa diisopropyletylamin (5,5ml) và sản phẩm từ bước (iii) (6,1g) trong THF (200ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới hồi lưu trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp tạo thành với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,6g) ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,92 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,77 (2H, s), 4,67 (2H, br s), 4,64 (2H, d), 3,82 (3H, s), 3,81 (2H, s), 2,57 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,81 (1H, t).

(v) 2-amino-5-(4-(clometyl)-2-metoxymethyl)-6-methylpyrimidin-4-yl
2,4,6-trimethylbenzensulfonat



Metansulfonyl clorua (1,4ml) được bổ sung vào hỗn hợp chứa lithi clorua (0,74g) và sản phẩm từ bước (iv) (4,0g) trong THF (45ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm thô ở dạng chất dầu màu vàng nhạt, sản phẩm này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,81-6,74 (2H, m), 4,69 (2H, br s), 4,54 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,80 (2H, s), 2,54 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s).

(vi) Ethyl 2-(etylamin)axetat

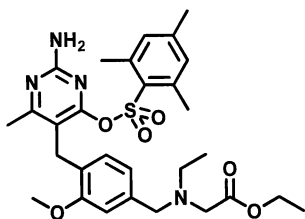


Axit sulfuric (3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa N-etylglyxin (2,0g) trong EtOH (15ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới hồi lưu trong 9 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và trung hòa bằng natri hydroxit

5M, và natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Chiết dung dịch này bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,4g) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 4,17 (2H, q), 3,38 (2H, s), 2,63 (2H, q), 1,25 (3H, t), 1,10(3H, t).

(vii) Etyl

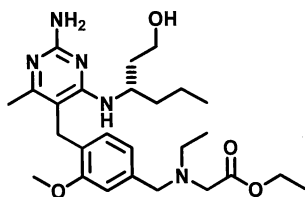
2-((4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)axetat



Sản phẩm từ bước (vi) (390mg) được bổ sung vào hỗn hợp chứa kali dicacbonat (410mg), kali iodua (49 mg) và sản phẩm thô từ bước (v) trong axetonitril (5ml). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (490mg) ở dạng chất rắn không màu vô định hình; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,87 (1H, s), 6,72 (2H, s), 4,65 (2H, br s), 4,14 (2H, q), 3,82-3,79 (5H, m), 3,70(2H, s), 3,28 (2H, s), 2,67 (2H, q), 2,56 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,25 (3H, t), 1,07 (3H, t).

(viii) (S)-etyl

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)axetat

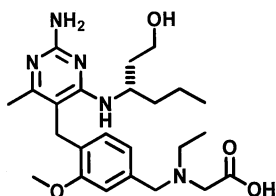


Axit trifloaxetic (0,066ml) được bổ sung vào hỗn hợp chứa (S)-3-aminohexan-1-ol (300mg) và sản phẩm từ bước (vii) (490mg) trong

propionitril (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (330mg) ở dạng chất gồm không màu; ^1H NMR (CDCl_3); 6,94 (1H, s), 6,88 (1H, d), 6,79 (1H, d), 4,66 (1H, d), 4,58 (2H, br s), 4,13 (2H, q), 4,11-4,06 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,42 (1H, ddd), 3,28-3,20 (3H, m), 2,65 (2H, q), 2,34 (3H, s), 1,82-1,74 (1H, m), 1,45-1,33 (1H, m), 1,26-1,21 (5H, m), 1,07-1,02 (5H, m), 0,73 (3H, t).

(ix) Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)acetic

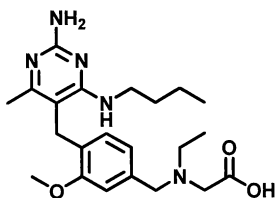


Natri hydroxit 3M (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước (viii) (310mg) trong metanol (3ml). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng hydro clorua 4M (1ml) và chiết bằng cloroform/EtOH (3/1). Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300mg) ở dạng chất rắn không màu vô định hình; ^1H NMR (DMSO); 7,00 (1H, s), 6,79 (1H, d), 6,72 (1H, d), 5,87 (2H, br s), 5,63 (1H, d), 4,20-4,14 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,27 (2H, q), 3,13 (2H, s), 2,66 (2H, q), 2,02 (3H, s), 1,60-1,51 (1H, m), 1,45-1,31 (3H, m), 1,13-1,06 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,75 (3H, t).

Ví dụ 2:

Axit

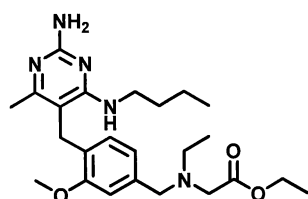
2-((4-((2-amino-4-(butylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)acetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

(i) Etyl

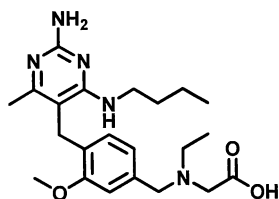
2-((4-((2-amino-4-(butylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của ví dụ 1 bước (vii) (150mg) và 1-butylamin (56mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (77mg) được tạo thành ở dạng chất dầu màu vàng; ^1H NMR (CDCl_3); 6,94 (1H, s), 6,86 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,84 (1H, t), 4,55 (2H, br s), 4,13 (2H, q), 3,88 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,30-3,23 (4H, m), 2,66 (2H, q), 2,30 (3H, s), 1,43-1,34 (2H, m), 1,24 (3H, t), 1,19-1,12 (2H, m), 1,06 (3H, t), 0,83 (3H, t).

(ii) Axit

2-((4-((2-amino-4-(butylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino)axetic



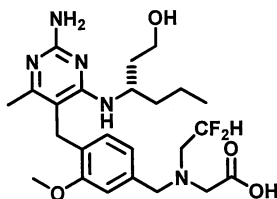
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (ix) từ sản phẩm của bước (i) (71mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (74mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu kem; ^1H NMR (DMSO); 7,00 (1H, s), 6,77 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,09 (1H, t), 5,85 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 3,76 (2H,

s), 3,58 (2H, s), 3,22 (2H, dt), 3,15 (2H, s), 2,66 (2H, q), 1,96 (3H, s), 1,44-1,34 (2H, m), 1,23-1,10(2H, m), 1,00(3H, t), 0,81 (3H, t).

Ví dụ 3:

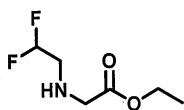
Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

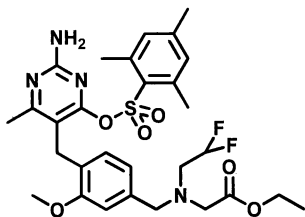
(i) Ethyl 2-(2,2-difluoroethylamino)acetat



2,2-difluoroethylamin (4,0g) được bổ sung vào huyền phù chứa ethyl bromoacetat (5,4ml), kali iodua (0,82g), diisopropyletylamin (9,8ml) trong axetonitril (100ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 25 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,0g) ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 5,82 (1H, tt), 4,18 (2H, q), 3,46 (2H, s), 3,00(2H, dt), 1,26 (3H, t).

(ii) Ethyl

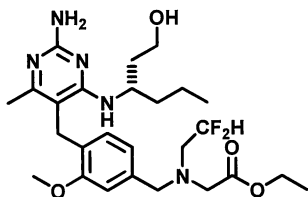
2-((4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)acetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (vii) từ sản phẩm của bước (i) (490mg) và ví dụ 1 bước (v) (470mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (520mg) được tạo thành ở dạng chất rắn không màu vô định hình; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,76-6,72 (2H, m), 5,75 (1H, tt), 4,65 (2H, br s), 4,10(2H, q), 3,85 (2H, s), 3,79 (5H, s), 3,11-3,01 (4H, m), 2,55 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,25 (3H, t).

(iii) (S)-etyl

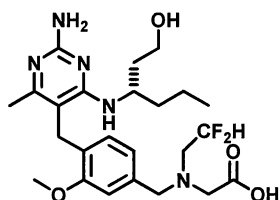
2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoetyl)amino)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của bước (ii) (520mg) và (S)-3-aminohexan-1-ol (300mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (340mg) được tạo thành ở dạng chất gồm không màu; ^1H NMR (CDCl_3); 6,90-6,88 (2H, m), 6,78 (1H, d), 5,73 (1H, tt), 4,60(1H, d), 4,55 (2H, br s), 4,15 (2H, q), 4,11-4,03 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,47-3,37 (3H, m), 3,25 (1H, ddd), 3,04 (2H, dt), 2,33 (3H, s), 1,83-1,73 (1H, m), 1,51-1,32 (3H, m), 1,25 (3H, t), 1,06-0,99 (2H, m), 0,73 (3H, t).

(iv) Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoetyl)amino)axetic

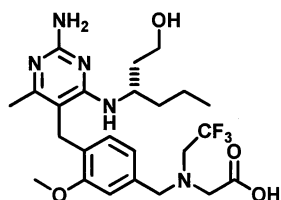


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (ix) từ sản phẩm của bước (iii) (330mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (330mg) được tạo thành ở dạng chất rắn không màu vô định hình; ^1H NMR (DMSO); 6,94 (1H, s), 6,76-6,70(2H, m), 6,40(2H, br s), 6,02 (1H, tt), 5,93 (1H, d), 4,24-4,17 (1H, m), 3,82 (5H, s), 3,60(2H, s), 3,31-3,25 (4H, m), 3,03 (2H, dt), 2,02 (3H, s), 1,60-1,54 (1H, m), 1,48-1,43 (1H, m), 1,38-1,32 (2H, m), 1,12-1,03 (2H, m), 0,75 (3H, t).

Ví dụ 4:

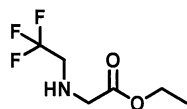
Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethylamino)acetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

(i) Ethyl 2-(2,2,2-trifluoroethylamino)acetat

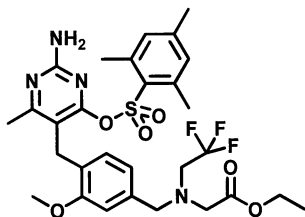


2,2,2-trifluoroethylamin (2,0g) được bổ sung vào huyền phù chứa ethyl bromoacetat (2,3ml), kali iodua (0,34g) trong diisopropyletylamin (3,3ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với diethyl ete (30ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lọc huyền

phủ và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất nêu ở đề mục này (2,6g) được tạo thành ở dạng chất dầu màu vàng; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 4,19 (2H, q), 3,50(2H, s), 3,22 (2H, q), 1,26 (3H, t).

(ii) Etyl

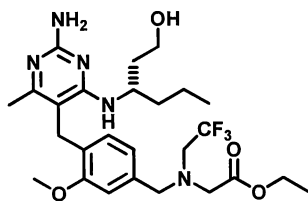
2-((4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)amino)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (vii) từ sản phẩm của bước (i) (190mg) và ví dụ 1 bước (v) (500mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (360mg) được tạo thành ở dạng chất dầu màu vàng; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,76-6,68 (2H, m), 4,67 (2H, br s), 4,15 (2H, q), 3,95 (2H, s), 3,79 (5H, s), 3,45 (2H, s), 3,35 (2H, q), 2,53 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,04 (3H, t).

(iii) (S)-etyl

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)amino)axetat

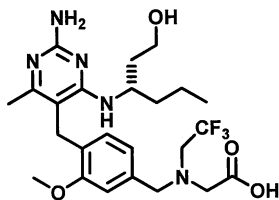


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của bước (ii) (61mg) và (S)-3-aminohexan-1-ol (34mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (24mg) được tạo thành ở dạng chất gồm màu vàng nhạt; ^1H NMR (CDCl_3); 6,93 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,62-4,59 (3H, m), 4,15 (2H, q), 4,10-4,04 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,87 (3H, s),

3,66 (2H, s), 3,44 (2H, s), 3,37-3,20(4H, m), 2,33 (3H, s), 1,82-1,69 (1H, m), 1,42-1,32 (3H, m), 1,24 (3H, t), 1,09-0,98 (2H, m), 0,73 (3H, t).

(iv) Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetic

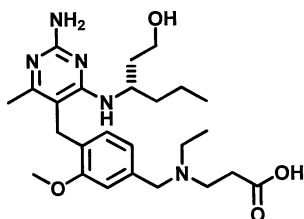


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (ix) từ sản phẩm của bước (iii) (20mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (20mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu vàng nhạt; ^1H NMR (DMSO); 6,90(1H, s), 6,71 (2H, s), 5,79 (2H, br s), 5,52 (1H, d), 4,17-4,10(1H, m), 3,87 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,54-3,44 (2H, m), 3,23- 3,17 (2H, m), 2,95 (2H, s), 2,03 (3H, s), 1,59-1,50(1H, m), 1,45-1,23 (3H, m), 1,14-1,05 (2H, m), 0,76 (3H, t).

Ví dụ 5:

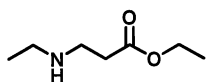
Axit

(S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino)propanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

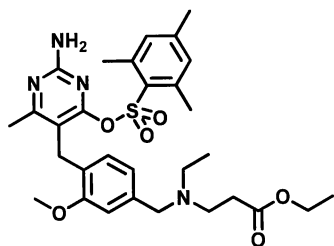
(i) Ethyl 3-(ethylamino)propanoat



Dung dịch chứa etylamin (70% trong nước, 5,8ml) trong EtOH (30ml) được bổ sung vào huyền phù chứa etyl acrylat (2,0g) trong EtOH (20ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,4g) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 4,13 (2H, q), 2,88 (2H, t), 2,66 (2H, q), 2,52 (2H, t), 1,24 (2H, t), 1,11 (3H, t).

(ii) Ethyl

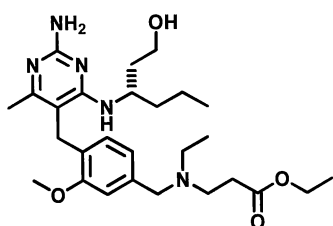
3-((4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino)propanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (vii) từ sản phẩm của bước (i) và ví dụ 1 bước (v) (3,1g). Hợp chất nêu ở đề mục này (2,7g) được tạo thành ở dạng chất gồm màu vàng; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,82 (1H, s), 6,70(2H, s), 4,65 (2H, br s), 4,10(2H, q), 3,82-3,79 (5H, m), 3,51 (2H, s), 2,79 (2H, t), 2,56 (6H, s), 2,51-2,45 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,21 (3H, t), 1,01 (3H, t).

(iii) (S)-ethyl

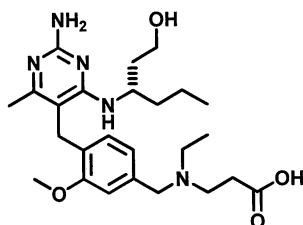
3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino)propanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của bước (ii) (2,7g) (S)-3-aminohexan-1-ol (1,6g). Hợp chất nêu ở đề mục này (670mg) được tạo thành ở dạng chất gồm không màu; ^1H NMR (CDCl_3); 6,93 (1H, s), 6,86 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,80-4,65 (3H, m), 4,09 (2H, q), 3,88 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,50 (2H, s), 3,42-3,37 (1H, m), 3,24 (1H, ddd), 2,77 (2H, t), 2,46-2,41 (4H, m), 2,02 (3H, s), 1,82-1,72 (1H, m), 1,42-1,29 (1H, m), 1,26-1,19 (5H, m), 1,07-0,96 (5H, m), 0,74 (3H, t).

(iv) Axit

(S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)propanoic

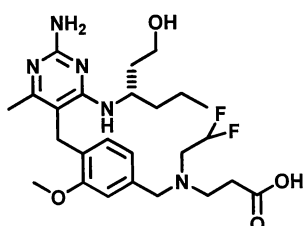


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (ix) từ sản phẩm của bước (iii) (670mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (640mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (DMSO); 6,97 (1H, s), 6,79-6,70 (4H, m), 6,56-6,51 (1H, m), 4,31-4,23 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,57 (2H, s), 3,33-3,26 (4H, m), 2,70 (2H, t), 2,36 (2H, t), 2,07 (3H, s), 1,60-1,49 (2H, m), 1,42-1,34 (2H, m), 1,13-1,04 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,76 (3H, t).

Ví dụ 6:

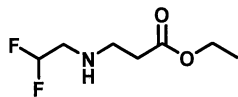
Axit

(S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethylamino)propanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

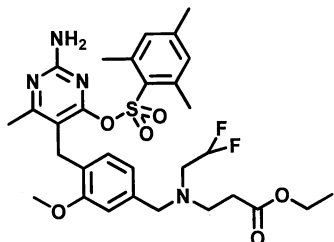
(i) Ethyl 3-(2,2-difloetylamin)propanoat



2,2-difloetylamin (0,50g) được bổ sung vào huyền phù chứa ethyl 3-brompropanoat (1,1g), kali iodua (0,10g) trong diisopropyletylamin (1,2ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,69g) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 5,81 (1H, tt), 4,13 (2H, q), 2,95 (2H, dt), 2,93 (2H, t), 2,48 (2H, t), 1,24 (3H, t).

(ii) Ethyl

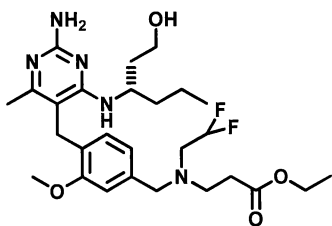
3-((4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difloetylamin)propanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (vii) từ sản phẩm của bước (i) và ví dụ 1 bước (v) (260mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (310mg) được tạo thành ở dạng chất dầu màu vàng nhạt; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,80(1H, s), 6,74 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,70(1H, tt), 4,64 (2H, br s), 4,10(2H, q), 3,79 (5H, s), 3,65 (2H, s), 2,80(2H, dt), 2,55 (6H, s), 2,51-2,45 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,24 (3H, t).

(iii) (S)-ethyl

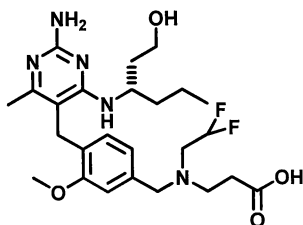
3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difloetylamin)propanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của bước (ii) (190mg) (S)-3-aminohexan-1-ol (110mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (130mg) được tạo thành ở dạng chất gồm không màu; ^1H NMR (CDCl_3); 6,91 (1H, s), 6,87 (1H, d), 6,79 (1H, d), 5,72 (1H, tt), 5,69 (2H, br s), 4,19-4,15 (2H, m), 4,11 (2H, q), 3,89 (3H, s), 3,65-3,64 (4H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 3,21 (1H, ddd), 2,90 (2H, t), 2,78 (2H, dt), 2,48-2,43 (5H, m), 1,85-1,74 (1H, m), 1,49-1,37 (1H, m), 1,32-1,17 (5H, t), 1,09-0,99 (2H, m), 0,77 (3H, t).

(iv) Axit

(S)-3-(((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)propanoic

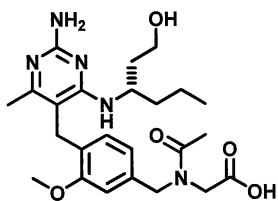


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (ix) từ sản phẩm của bước (iii) (120mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (86mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (DMSO); 6,95 (1H, s), 6,75-6,68 (2H, m), 6,01 (1H, tt), 5,74 (2H, br s), 5,59 (1H, d), 4,19-4,12 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,58 (2H, s), 3,49-3,21 (2H, m), 2,79 (2H, dt), 2,71 (2H, t), 2,19 (2H, t), 2,00 (3H, s), 1,59-1,50 (1H, m), 1,43-1,27 (3H, m), 1,16-1,05 (2H, m), 0,76 (3H, t).

Ví dụ 7:

Axit

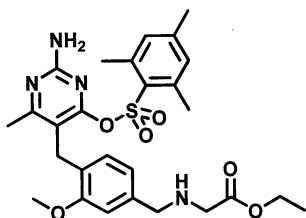
(S)-2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)acetamido)acetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

(i) Etyl

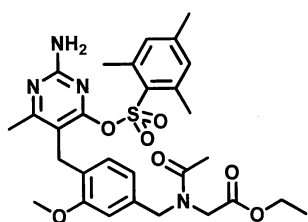
2-(4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzylamino)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (vii) từ sản phẩm của ví dụ 1 bước (v) (100mg) và etyl glyxinat. Hợp chất nêu ở đề mục này (23mg) được tạo thành ở dạng chất rắn không màu vô định hình; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,92 (2H, s), 6,84 (1H, s), 6,76-6,70(2H, m), 4,68 (2H, br s), 4,18 (2H, q), 3,81 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,39 (2H, s), 2,56 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,26 (3H, t); LC-MS: $m/z = 543$.

(ii) Etyl

2-(N-(4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)acetamido)axetat

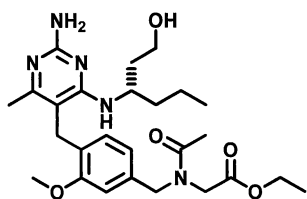


Axetic anhydrua (6 μ l) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ

bước (i) (23mg) và triethyl amin (9 μ l) trong THF (1ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội nhanh bằng nước, chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất nêu ở đề mục này (25mg) được tạo thành ở dạng chất gồm không màu, sản phẩm này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LC-MS: $m/z = 585$.

(iii) (S)-etyl

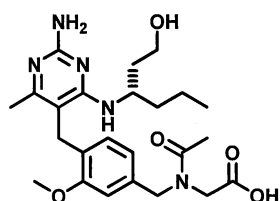
2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)acetamido)acetic acid



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của bước (ii) (25mg) và (S)-3-amino-1-hexanol (15mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (5,1mg) được tạo thành ở dạng chất gồm không màu; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3); 6,93 (1H, d), 6,72-6,67 (2H, m), 4,82 (2H, br s), 4,65 (1H, d), 4,56 (2H, s), 4,18-4,08 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,48-3,42 (1H, m), 3,32-3,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,84-1,74 (1H, m), 1,46-1,35 (1H, m), 1,23 (3H, t), 1,16-0,97 (4H, m), 0,73 (3H, t); LC-MS: $m/z = 502$.

(iv) Axit

(S)-2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)acetamido)acetic acid



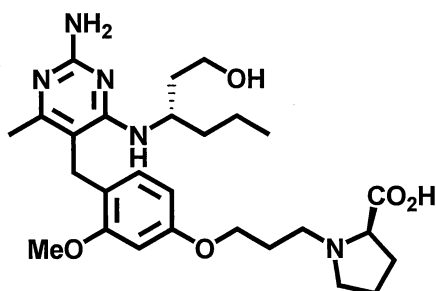
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (ix) từ sản phẩm của bước (iii) (330mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (330mg) được tạo thành ở dạng chất rắn không màu vô định hình; $^1\text{H NMR}$

(DMSO); 6,96-6,92 (4H, m), 6,81 (1H, d), 5,83 (1H, d), 4,73 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,21-4,10 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,21-3,06 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,81-1,71 (1H, m), 1,43-1,37 (1H, m), 1,31-1,09 (4H, m), 0,82 (3H, t); LC-MS: $m/z = 474$.

Ví dụ 8:

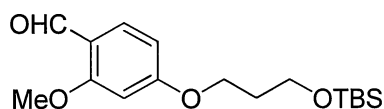
Axit

(R)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylic



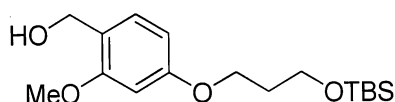
Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế bằng các bước được mô tả dưới đây:

(i) 4-[3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propoxy]-2-methoxybenzaldehyt



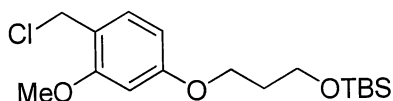
Hỗn hợp chứa 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyt (10,0g), (3-brompropoxy)-tert-butyldimethylsilan (25,0g), và kali dicacbonat (13,6g) trong DMF (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dung dịch hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khan và cô. Tinh chế phân cận bằng phép sắc ký silicagel giải hấp bằng hexan/EtOAc để tạo thành 21,3g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất dầu màu vàng [ở dạng hỗn hợp với (3-brompropoxy)-tert-butyldimethylsilan].

(ii) {4-[3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propoxy]-2-methoxyphenyl}metanol



Natri bohydrua (1,24g) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước (i) (21,3g) trong THF (100ml), metanol (15ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5h. Pha loãng hỗn hợp này với nước và nước muối, và chiết bằng EtOAc. Làm khô các dung dịch hữu cơ kết hợp và cô. Tinh chế phân cận bằng phép sắc ký silicagel giải hấp bằng hexan/EtOAc để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,5g) ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR: 7,14 (1H, d), 6,42-6,48 (2H, m), 4,61 (2H, d), 4,06 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,80 (2H, t), 2,15 (1H, t), 1,94-2,02 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,04 (6H, s).

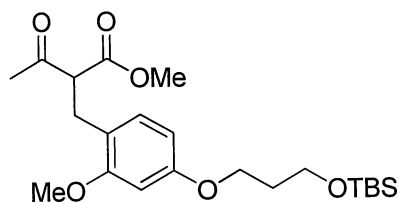
(iii) tert-butyl{3-[4-(clometyl)-3-metoxypheoxy]propoxy}dimethylsilan



Metansulfonyl clorua (4,02ml) được bổ sung vào hỗn hợp chứa sản phẩm từ bước (ii) (8,47g), diisopropyletylamin (13,4ml) và lithi clorua (3,29g) trong THF (105ml) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 40 phút. Pha loãng hỗn hợp này với nước và nước muối, và chiết bằng EtOAc. Rửa các dung dịch hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô để tạo thành 10,0g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất dầu màu vàng; ^1H NMR: 7,23 (1H, dd), 6,44-6,49 (2H, m), 4,63 (2H, s), 4,06 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,79 (2H, t), 1,94-2,02 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,04 (6H, s).

(iv) Metyl

2-{4-[3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propoxy]-2-metoxymethyl}-3-oxobutanoat

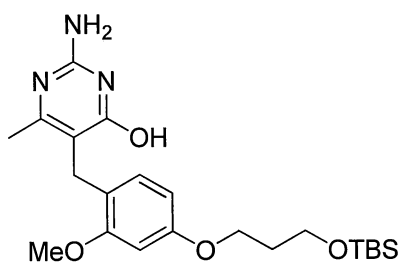


Metyl axetoaxetat (4,18ml) được bổ sung vào huyền phù chứa NaH (độ phân tán dầu 55%, 1,70g) trong DMF (60ml) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Bổ sung sản phẩm từ bước (iii) (10,0g) trong DMF (60ml) và kali iodua (4,73g) vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dung dịch hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khan và cô. Tinh chế phân cận bằng phép sắc ký silicagel để tạo thành 9,98g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất dầu màu vàng; ^1H NMR: 6,99 (1H, d), 6,42 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 4,02 (2H, t), 3,89 (1H, t), 3,80 (3H, s), 3,79 (2H, t), 3,67 (3H, s), 2,99-3,14 (2H, m), 2,17 (3H, s), 1,92-2,00 (2H, m), 0,88 (9H, s), 0,04 (6H, s).

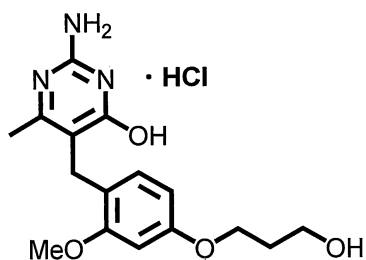
(v)

2-amino-5-{4-[3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propoxy]-2-metoxymethyl}-6-methylpyrimidin-4-ol



Guanidin cacbonat (6,40g) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước (iv) (11,6g) trong metanol (116ml) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Pha loãng phân cận với EtOAc (50ml) và nước (50ml), và khuấy trong 5,5 giờ. Thu gom chất kết tủa và rửa bằng nước và EtOAc để thu được 7,49g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR: (d^6 -DMSO) 10,75 (1H, br s), 6,71 (1H, d), 6,48 (1H, d), 6,36 (1H, dd), 6,30 (2H, br s), 3,97 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,73 (2H, t), 3,45 (2H, s), 1,92 (3H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 0,85 (9H, s), 0,02 (6H, s).

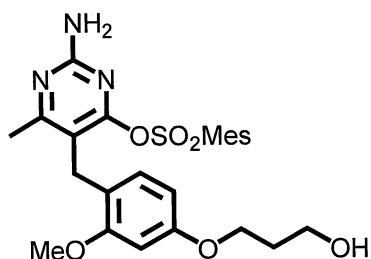
(vi) 2-amino-5-(4-(3-hydroxypropoxy)-2-metoxymethyl)-6-methylpyrimidin-4-ol hydroclorua



Hydro clorua đã cô (2,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước (v) (4,33g) trong metanol (43ml) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 14 giờ. Cô hỗn hợp này và pha loãng bằng metanol. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng metanol và làm khô để tạo thành 2,87g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ = 12,59 (2H, brs), 8,05 (2H, s), 6,89 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,36 (1H, dd), 3,97 (2H, t), 3,52 (2H, t), 3,46 (2H, s), 2,13 (3H, s), 1,78-1,86 (2H, m); LC-MS: m/z 320.

(vii)

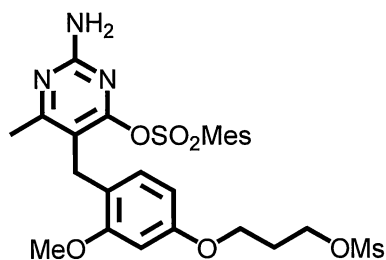
2-amino-5-(4-(3-hydroxypropoxy)-2-methoxybenzyl)-6-methylpyrimidin-4-yl
2,4,6-trimethylbenzensulfonat



2-Mesitylensulfonyl clorua (2,7g) được bổ sung vào huyền phù chứa diisopropyletylamin (4,6ml) và sản phẩm từ bước (vi) (2,9g) trong THF (200ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới hồi lưu trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp thu được với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,6g) ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,92 (2H, s), 6,71 (1H, d), 6,40(1H, d), 6,32 (1H, dd), 4,70(2H, br s), 4,07 (2H, t), 3,88-3,82 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,73 (2H, s), 2,57 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,06-1,98 (2H, m); LC-MS: m/z 502.

(viii)

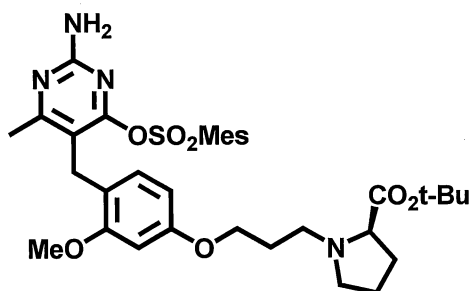
2-amino-5-(2-metoxi-4-(3-(metylsulfonyloxy)propoxy)benzyl)-6-methylpyrimidin-4-yl 2,4,6-trimethylbenzensulfonat



Metansulfonyl clorua (0,293ml) được bổ sung vào dung dịch chứa diisopropyletylamin (0,988ml) và sản phẩm từ bước (vii) (0,95g) trong THF (9,5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm thô ở dạng chất dầu màu vàng nhạt, sản phẩm này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,93 (2H, s), 6,73 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 4,76 (2H, br s), 4,43 (2H, t), 4,03 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,73 (2H, s), 2,98 (3H, s), 2,57 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,24-2,16 (2H, m); LC-MS: m/z 580.

(ix) (R)-tert-butyl

1-(3-(4-((2-amino-4-(methylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylat

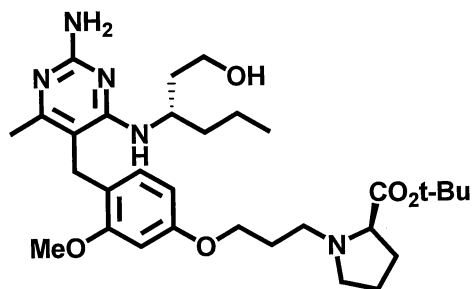


(R)-tert-butyl pyrrolidin-2-carboxylat (485mg) được bổ sung vào hỗn hợp chứa kali cacbonat (393mg), kali iodua (31mg) và sản phẩm thô từ bước (viii) trong CH_3CN (20ml). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng

nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cực bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (975mg) ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,92 (2H, s), 6,67 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,30(1H, dd), 4,64 (2H, br s), 4,03-3,90(2H, m), 3,76 (3H, s), 3,73 (2H, s), 3,20-3,00(2H, m), 2,96-2,80(1H, m), 2,66-2,50(1H, m), 2,57 (6H, s), 2,46-2,30(1H, m), 2,28 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,21-1,74 (6H, m), 1,43 (9H, s); LC-MS: m/z 655.

(x) (R)-tert-butyl

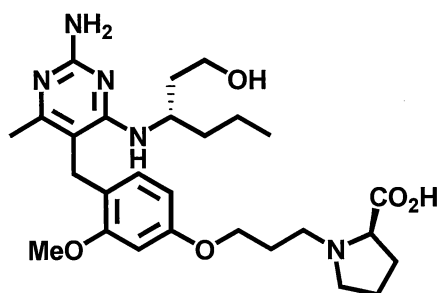
1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylat



Axit trifloaxetic (0,091ml) được bổ sung vào hỗn hợp chứa (S)-3-aminohexan-1-ol (416mg) và sản phẩm từ bước (ix) (775mg) trong propionitril (8ml). Sau khi gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng natri hydro dicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cực bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (520mg) ở dạng chất gồm màu trắng; ^1H NMR (CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 4,80(2H, br s), 4,13-4,03 (1H, m), 4,03-3,90(2H, m), 3,84 (3H, s), 3,59 (2H, s), 3,49-3,37 (1H, m), 3,34-3,22 (1H, m), 3,18-3,08 (1H, m), 3,08-3,00(1H, m), 2,91-2,80(1H, m), 2,62-2,49 (1H, m), 2,41-2,30(1H, m), 2,35 (3H, s), 2,10-1,70(8H, m), 1,44-1,34 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,28-0,89 (4H, m), 0,75 (3H, t); LC-MS: m/z 573.

(xi) Axit

(R)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylic

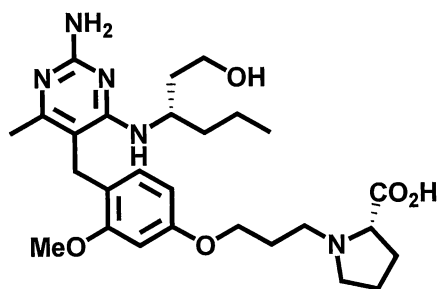


Axit trifloaxetic (6ml) được bổ sung vào sản phẩm từ bước (x) (505mg) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng này, 1M-natri hydroxit (20ml) và metanol (10ml) được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được khuấy trong metanol trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước và rửa bằng cloroform. Trung hòa lớp chứa nước bằng hydro clorua 6M và natri hydro dicacbonat bão hòa và chiết bằng cloroform/EtOH (3/1). Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô. Pha loãng phần cặn với cloroform, lọc, cô và pha loãng bằng cloroform/EtOAc. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô để tạo thành 450mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (CDCl_3); 6,78 (1H, d), 6,48 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 5,35-5,20 (1H, m), 4,20-3,97 (3H, m), 3,86 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,63-3,47 (1H, m), 3,40-3,09 (4H, m), 2,91-2,75 (1H, m), 2,60-2,45 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,30-2,02 (4H, m), 2,02-1,70 (3H, m), 1,50-1,33 (1H, m), 1,33-0,95 (5H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 516.

Ví dụ 9:

Axit

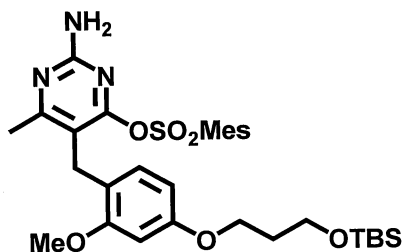
(S)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế bằng các bước được mô tả dưới đây:

(i)

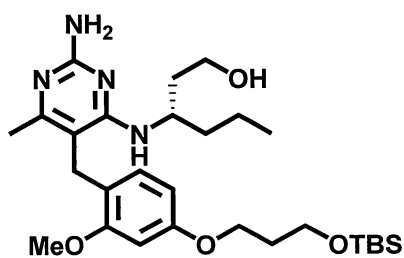
2-amino-5-{4-[3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propoxy]-2-metoxymethyl}-6-methylpyrimidin-4-yl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonat



2-Mesitylsulfonyl clorua (4,96g, 22,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propandiamin (3,79ml, 22,7mmol) và sản phẩm của ví dụ 8 bước trước (v) (6,55g, 15,1mmol) trong THF (66ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp thu được này với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dung dịch hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký trên silica để tạo thành 8,87g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (CDCl_3); 6,93 (2H, s), 6,71 (1H, d), 6,41 (1H, d), 6,33 (1H, dd), 4,66 (2H, br s), 4,02 (2H, t), 3,78 (3H, s), 3,77-3,82 (2H, m), 3,75 (2H, s), 2,59 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,93-2,01 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,05 (6H, s); LC-MS: m/z 616.

(ii)

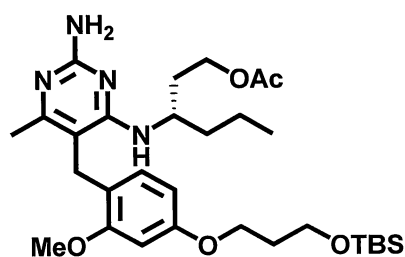
(S)-3-(2-amino-5-(4-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propoxy)-2-metoxymethyl)-6-methylpyrimidin-4-ylamino)hexan-1-ol



Axit trifloaxetic (0,154ml) được bổ sung vào hỗn hợp chứa (S)-3-aminohexan-1-ol (586mg) và sản phẩm từ bước (i) (616mg) trong propionitril (6ml). Sau khi gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120°C trong 23 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng natri hydro cacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (430mg) ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (CDCl_3); 6,83 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,39 (1H, dd), 4,79 (2H, br s), 4,15-4,04 (1H, m), 4,00 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,77 (2H, t), 3,60 (2H, s), 3,50-3,40 (1H, m), 3,33-3,22 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,00-1,88 (2H, m), 1,86-1,71 (1H, m), 1,48-1,32 (1H, m), 1,30-0,95 (4H, m), 0,86 (9H, s), 0,75 (3H, t), 0,01 (6H, s); LC-MS: m/z 534.

(iii)

(S)-3-(2-amino-5-(4-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propoxy)-2-methoxybenzyl)-6-methylpyrimidin-4-ylamino)hexyl axetat

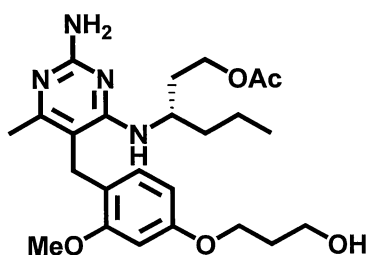


4-Dimethylaminopyridin (lượng tính theo lý thuyết) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axetic anhydrua (0,162ml), diisopropyletylamin (0,697ml) và sản phẩm từ bước (ii) (760mg) trong THF (10ml). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này với nước và natri hydro dicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản

phẩm thô ở dạng chất dầu màu vàng nhạt, sản phẩm này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 4,79 (2H, br s), 4,25-4,15 (1H, m), 3,99 (2H, t), 3,96-3,88 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,76 (2H, t), 3,58 (2H, s), 2,33 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,00-1,88 (2H, m), 1,86-1,71 (1H, m), 1,64-1,50 (1H, m), 1,48-1,32 (1H, m), 1,30-0,95 (3H, m), 0,86 (9H, s), 0,76 (3H, t), 0,02 (6H, s); LC-MS: m/z 576.

(iv)

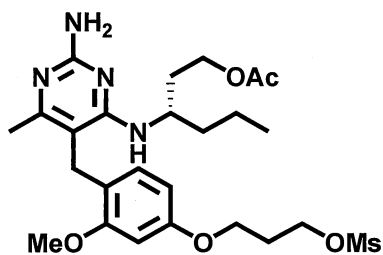
(S)-3-(2-amino-5-(4-(3-hydroxypropoxy)-2-methoxybenzyl)-6-methylpyrimidin-4-yl-amino)hexyl axetat



Tetra-n-butylamoni florua(561mg) được bổ sung vào hỗn hợp chứa sản phẩm từ bước (iii) trong THF (14ml). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này với nước và natri hydro cacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (660mg) ở dạng chất dầu không màu; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3); 6,82 (1H, d), 6,45 (1H, d), 6,39 (1H, dd), 4,71 (2H, br s), 4,23-4,13 (1H, m), 4,07 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,85-3,74 (4H, m), 3,58 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,15 (1H, br s), 2,04-1,97 (2H, m), 1,97 (3H, s), 1,88-1,75 (1H, m), 1,60-1,47 (1H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,31-1,19 (1H, m), 1,17-1,03 (2H, m), 0,79 (3H, t); LC-MS: m/z 461.

(v)

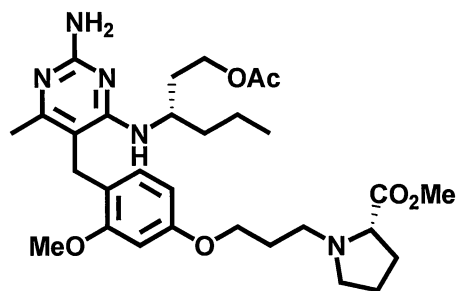
(S)-3-(2-amino-5-(2-methoxy-4-(3-(methylsulfonyloxy)propoxy)benzyl)-6-methylpyrimidin-4-yl-amino)hexyl axetat



Metansulfonyl clorua (0,083ml) được bổ sung vào dung dịch chứa diisopropyletylamin (0,279ml) và sản phẩm từ bước (iv) (0,246g) trong THF (10ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và diisopropyletylamin (0,14ml) và metansulfonyl clorua (0,042ml) bổ sung được thêm vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng nước và natri hydro dicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm thô (300mg) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt, sản phẩm này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LC-MS: m/z 539.

(vi) (S)-metyl

1-(3-(4-((4-((S)-1-axetoxihexan-3-ylamino)-2-amino-6-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxiphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylat

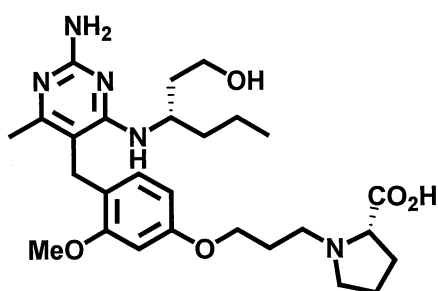


(S)-metyl pyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (44mg) được bổ sung vào hỗn hợp chứa kali cacbonat (74mg), kali iodua (3mg) và sản phẩm thô (75mg) từ bước (v) trong axetonitril (2ml). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và natri hydro dicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg) ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (CDCl_3); 6,80(1H, d), 6,44 (1H,

d), 6,37 (1H, dd), 4,85 (2H, br s), 4,24-4,15 (1H, m), 4,00-3,87 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,22-3,14 (2H, m), 2,89-2,78 (1H, m), 2,61-2,50 (1H, m), 2,42-2,30 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, s), 1,97 (3H, s), 1,97-1,70 (6H, m), 1,63-1,49 (1H, m), 1,46-1,32 (1H, m), 1,29-1,15 (1H, m), 1,12-0,98 (2H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 572.

(vii) Axit

(S)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylic

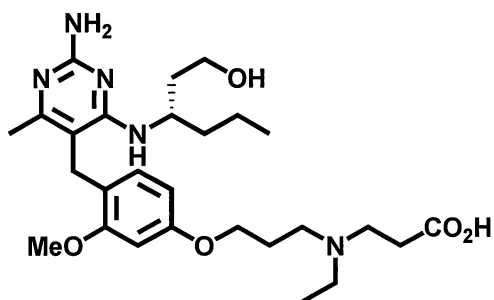


Natri hydroxit 1M(2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm (60mg) từ bước (vi) trong metanol (2ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 9 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước và rửa bằng cloroform. Trung hòa lớp chứa nước bằng hydro clorua 2M và chiết bằng cloroform/EtOH (3/1). Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô. Pha loãng phần cặn với cloroform, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48 mg) ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (CDCl_3); 6,79 (1H, d), 6,48 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 6,17 (1H, br s), 5,24 (1H, br s), 4,20-3,97 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,70-3,58 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,48-3,34 (2H, m), 3,32-3,15 (2H, m), 3,05-2,80 (1H, m), 2,75-2,55 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,30-2,07 (4H, m), 2,05-1,85 (2H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,48-1,34 (1H, m), 1,33-0,98 (4H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 516.

Ví dụ 10:

Axit

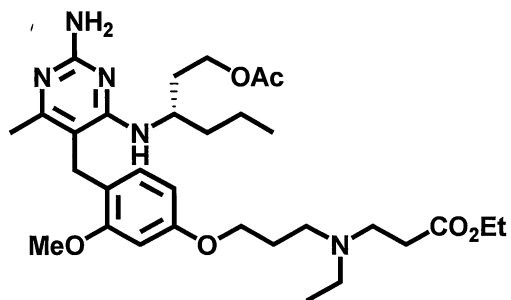
(S)-3-((3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(ethylamino)propanoic



Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế bằng các bước được mô tả dưới đây:

(i) (S)-etyl

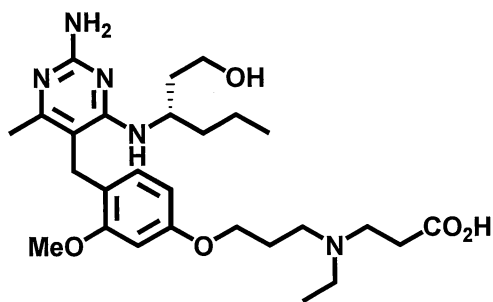
3-((3-(4-((4-(1-axetoxihexan-3-ylamino)-2-amino-6-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxypenoxy)propyl)(etyl)amino)propanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 9 bước (vi) từ sản phẩm của ví dụ 9 bước (v) (75mg) và sản phẩm của ví dụ 5 bước (i). Hợp chất nêu ở đề mục này (60mg) được tạo thành ở dạng chất dầu màu vàng nhạt; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,45 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 4,95 (2H, br s), 4,28-4,13 (1H, m), 4,09 (2H, q), 3,97-3,86 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,57 (2H, s), 2,77 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,50 (2H, q), 2,41 (2H, t), 2,35 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,92-1,70 (3H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 1,46-1,32 (1H, m), 1,30-1,15 (2H, m), 1,22 (3H, t), 1,13-0,95 (2H, m), 0,99 (3H, t), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 588.

(ii) Axit

(S)-3-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxypenoxy)propyl)(etyl)amino)propanoic

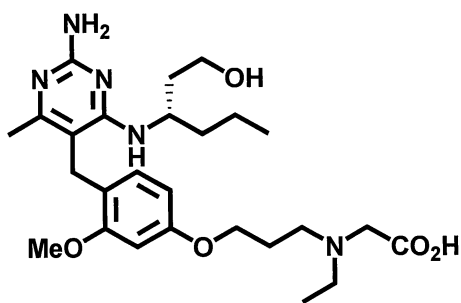


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 9 bước (vii) từ sản phẩm của bước (i) (60mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (47mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 5,61 (1H, br s), 5,06-4,92 (1H, m), 4,18-4,04 (1H, m), 3,98 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,46-3,36 (1H, m), 3,30-3,19 (1H, m), 2,94-2,66 (6H, m), 2,47 (2H, t), 2,35 (3H, s), 2,08-1,93 (2H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,48-1,35 (1H, m), 1,34-1,00 (7H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 518.

Ví dụ 11:

Axit

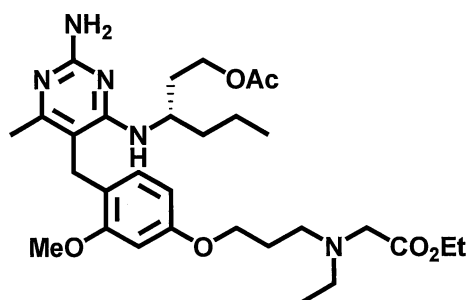
(S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(ethylamino)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế bằng các bước được mô tả dưới đây:

(i) (S)-ethyl

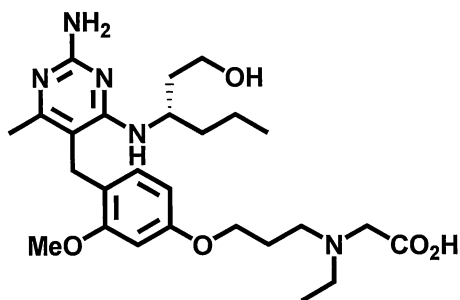
2-((3-(4-((4-(1-axetoxihexan-3-ylamino)-2-amino-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(ethylamino)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 9 bước (vi) từ sản phẩm của ví dụ 9 bước (v) (75mg) và sản phẩm của ví dụ 1 bước (vi). Hợp chất nêu ở đề mục này (60mg) được tạo thành ở dạng chất dầu màu vàng nhạt; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 4,95 (2H, br s), 4,28-4,05 (3H, m), 4,00-3,85 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,32 (2H, s), 2,77-2,62 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,95-1,72 (3H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 1,48-1,33 (1H, m), 1,30-1,15 (2H, m), 1,24 (3H, t), 1,11-0,98 (2H, m), 1,03 (3H, t), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 574.

(ii) Axit

(S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(ethylamino)acetic

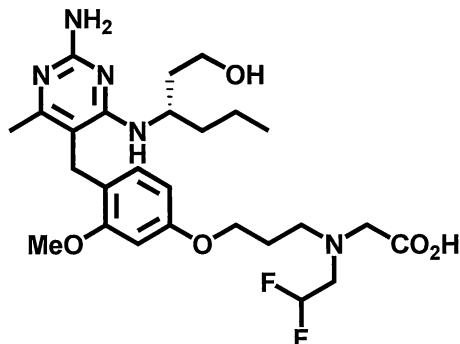


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 9 bước (vii) từ sản phẩm của bước (i) (52mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (44mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,90-6,60 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,47 (1H, d), 6,40 (1H, dd), 5,40 (1H, d), 4,20-4,07 (1H, m), 4,03 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,40-3,30 (1H, m), 3,32 (2H, s), 3,24-3,14 (1H, m), 3,02-2,87 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,10-1,98 (2H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,49-1,36 (1H, m), 1,34-0,98 (7H, m), 0,78 (3H, t); LC-MS: m/z 504.

Ví dụ 12:

Axit

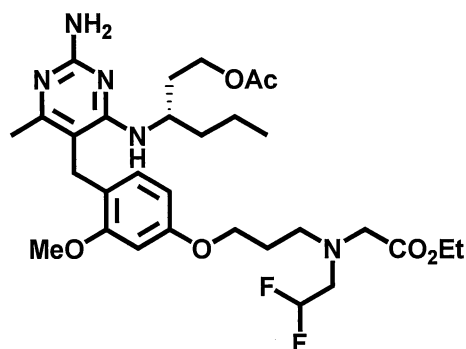
(S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(2,2-difluoroethyl)amino)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế bằng các bước được mô tả dưới đây:

(i) (S)-etyl

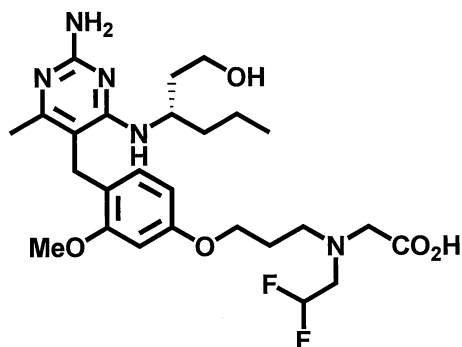
2-((3-(4-((4-(1-axetoxyhexan-3-ylamino)-2-amino-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(2,2-difluoroethyl)amino)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 9 bước (vi) từ sản phẩm của ví dụ 9 bước (v) (75mg) và sản phẩm của ví dụ 3 bước (i) (112mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (44mg) được tạo thành ở dạng chất dầu màu vàng nhạt; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 5,77 (1H, tt), 4,97 (2H, br s), 4,28-4,09 (3H, m), 4,00-3,85 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,11-2,86 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,95-1,74 (3H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 1,46-1,33 (1H, m), 1,30-1,15 (5H, m), 1,12-0,98 (2H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 610.

(ii) Axit

(S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(2,2-difluoroethyl)amino)acetic

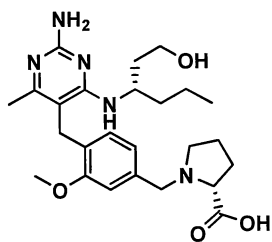


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 9 bước (vii) từ sản phẩm của bước (i) (44mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (38mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 6,80(1H, d), 6,48-6,40(2H, m), 5,89 (1H, tt), 5,89-5,73 (1H, m), 4,28-4,13 (1H, m), 4,07-3,97 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,63-3,56 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,40-3,30(1H, m), 3,33 (2H, s), 3,17-2,85 (5H, m), 2,44 (3H, s), 1,96-1,85 (2H, m), 1,85-1,71 (1H, m), 1,52-1,39 (1H, m), 1,39-1,00(4H, m), 0,81 (3H, t); LC-MS: m/z 540.

Ví dụ 13:

Axit

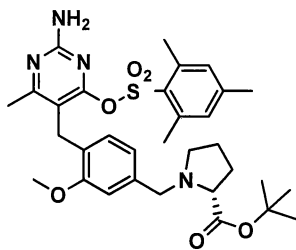
(R)-1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

(i) (R)-tert-butyl

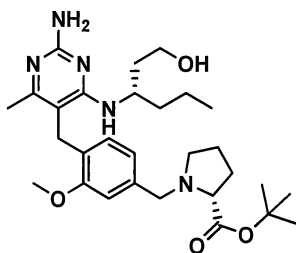
1-(4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (vii) từ sản phẩm của ví dụ 1 bước (v) (200mg) và (R)-tert-butyl pyrolidin-2-carboxylat (108mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (234mg) được tạo thành ở dạng chất rắn không màu vô định hình; LC-MS: m/z 611.

(ii) (R)-tert-butyl

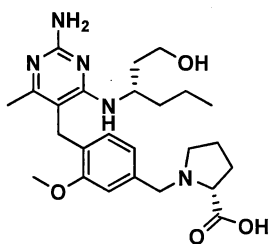
1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của bước (i) (234mg) và (S)-3-aminohexan-1-ol (Xmg). Hợp chất nêu ở đề mục này (70mg) được tạo thành ở dạng chất rắn không màu vô định hình; LC-MS: m/z 528.

(iii) Axit

(R)-1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic



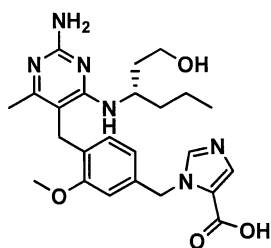
Bổ sung axit trifloaxetic (1,5ml) vào dung dịch chứa sản phẩm của bước (ii) (70mg) trong cloroform (1,5ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong

phòng. Sau 12 giờ, metanol (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 12 giờ, cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Kali dicacbonat trong nước 10% được bổ sung và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng cloroform/EtOH (3/1). Làm khan lớp hữu cơ kết hợp và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg) ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (metanol- d_4); 7,23 (1H, d), 7,02-6,97 (2H, m), 4,47 (1H, m), 4,34 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,85-3,80 (3H, m), 3,64 (1H, m), 3,45-3,41 (2H, m), 2,44 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,96 (1H, m), 1,74-1,20 (7H, m), 0,87 (3H, t); LC-MS: m/z 472.

Ví dụ 14:

Axit

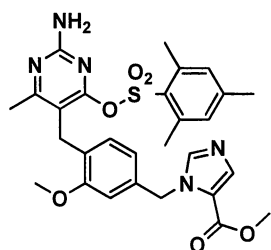
(S)-1-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

(i) methyl

1-(4-((2-amino-4-(mesitylsulfonyloxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat

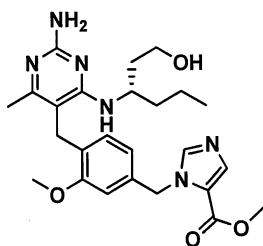


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (vii) từ sản phẩm của ví dụ 1 bước (v) (500mg) và methyl 1H-imidazol-5-carboxylat (199mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (90mg) được

tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 7,73 (1H, s), 7,61 (1H, s), 6,89 (2H, s), 6,83 (1H, d), 6,61 (1H, s), 6,55 (1H, d), 5,42 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,68 (5H, s), 2,46 (3H, s), 2,42 (6H, s), 2,26 (3H, s); LC-MS: m/z 566.

(ii) (S)-metyl

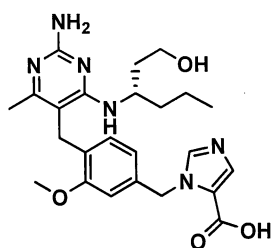
1-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (viii) từ sản phẩm của bước (i) (90mg) và (S)-3-aminohexan-1-ol (56mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (53mg) được tạo thành ở dạng chất dầu không màu; LC-MS: m/z 483.

(iii) Axit

(S)-1-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylic

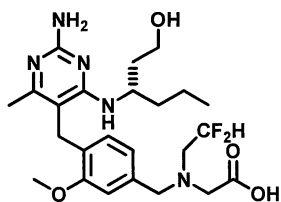


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 1 bước (ix) từ sản phẩm của bước (ii) (53mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (16mg) được tạo thành ở dạng chất rắn không màu vô định hình; LC-MS: m/z 469.

Ví dụ 15: Quy trình khác cho axit

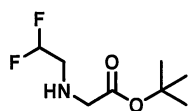
(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylic

1)-(3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)acetic



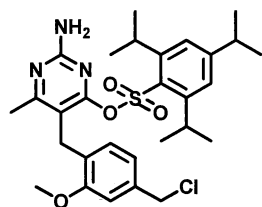
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

(i) tert-butyl 2-(2,2-difluoroethylamino)acetat



tert-butyl bromoacetat (2,72g) được bổ sung vào huyền phù chứa 2,2-difluoroethylamin (1,46g) và kali cacbonat (2,48g) trong axetonitril (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với EtOAc (10ml) và hexan (10ml). Rửa huyền phù bằng hỗn hợp chứa NaHCO₃ trong nước (20ml) và nước muối (10ml). Làm khan phần chiết hữu cơ và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chưng cất chân không (12KPa, 78-80°C) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,85g) ở dạng chất dầu không màu; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃); 5,82 (1H, tt, J=4,4, 56 Hz), 3,45 (2H, s), 2,98 (2H, dt, J=4,4, 15,1 Hz), 1,45 (9H, s).

(ii) 2-amino-5-(4-clometyl-2-methoxybenzyl)-6-methylpyrimidin-4-yl
2,4,6-triisopropylbenzensulfonat



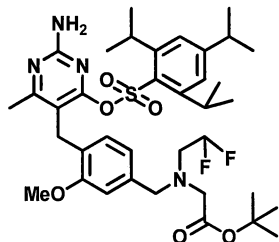
2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl clorua (8,3g) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-amino-5-(4-hydroxymetyl-2-methoxybenzyl)-6-methylpyrimidin-4-ol (5,0g) và N,N-diisopropyletylamin (11,7g) trong tetrahydrofuran (50g), và được

hồi lưu trong 10 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lithi clorua (2,3g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 0,5 giờ, metansulfonyl clorua (4,2g) được bổ sung nhỏ giọt trên 0,25 giờ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước (25g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chiết bằng etyl axetat (25g). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (25ml) và cô trong chân không. Toluene (20g) được bổ sung vào phần cặn, và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu nâu sáng. Chất rắn này được kết tủa với toluene (30g) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,8g).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,17(2H, s), 6,90-6,82 (3H, m), 5,16 (2H, brs), 4,55 (2H, s), 4,10(2H, septet, $J=6,8\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 3,81 (2H, s), 2,91 (1H, septet, $J=6,8\text{Hz}$), 2,32 (3H, s), 1,25 (6H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 1,19 (12H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

(iii) tert-butyl

2-(((4-((2-amino-4-methyl-6-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonyloxy)pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)axetat



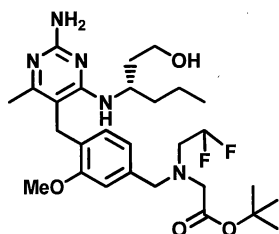
Hỗn hợp chứa sản phẩm của bước (i) (209mg), bước (ii) (500mg), natri cacbonat (283mg) và kali iodua (44mg) trong axetonitril (4,0g) được hồi lưu trong 7 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (7,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp và chiết bằng hỗn hợp chứa EtOAc (10ml) và n-heptan (4ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần cặn được kết tủa với n-heptan (18g) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (537 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,24(2H, s), 6,83 (1H, s), 6,78 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 6,71 (1H, dd, $J=7,6\text{Hz}$, 1,2Hz), 5,74 (1H, tt, $J=4,4$, 5,6 Hz), 4,73 (2H, brs), 4,17-4,08 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,80-3,77 (5H, m), 3,33 (2H, s), 3,04 (2H, dt,

$J=4,4$, 15 Hz), 2,93-2,85 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,18 (6H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,12 (12H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

(iv) (S)-tert-butyl

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)acetic acid



Hỗn hợp chứa sản phẩm của bước (iii) (300mg), (S)-3-amino-1-hexanol (98 mg) và axit trifloacetic (24 mg) trong mono-clobenzen (1,5ml) được hồi lưu trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng toluen (4ml) và THF (1ml). Rửa hỗn hợp này bằng LiOH 0,5% trong nước (10ml) ba lần và nước muối (5ml). Lớp hữu cơ được làm khô, cô trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (210mg) ở dạng chất dầu không màu. ^1H NMR (300MHz, CD_3Cl_3); 6,91-6,76 (2H, m), 6,78 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 5,73 (1H, tt, $J=4,4$, 56 Hz), 4,87 (1H, brs), 4,69 (2H, brs), 4,15-4,05 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,66 (1H, s), 3,48-3,42 (2H, m), 3,30-3,07 (3H, m), 3,03 (2H, dt, $J=4,4$, 15 Hz), 2,35 (3H, s), 1,83-1,75 (1H, m), 1,43-0,99 (15H, m), 0,74 (3H, t, $J=7,6$ Hz).

(v) axit

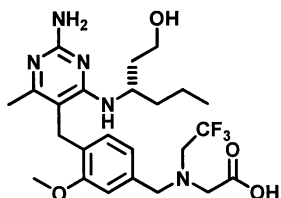
(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)amino)acetic acid

Hỗn hợp chứa sản phẩm của bước (iv) (13mg) trong HCl 3N (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này giữa pH 5 và pH 6 bằng NaOH 1N trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng ethanol/cloroform (1/3) và làm khan lớp hữu cơ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(12mg) ở dạng chất bột không màu.

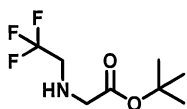
Ví dụ 16: Quy trình khác điều chế axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetic



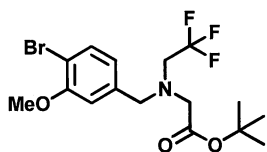
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước được mô tả dưới đây:

(i) tert-butyl 2-(2,2,2-trifluoroethylamino)acetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 15 bước (i) từ tert-butyl bromoacetat (13,6g) và 2,2,2-trifluoroethylamin (8,9g). Hợp chất nêu ở đề mục này (11g) được tạo thành ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 3,39 (2H, s), 3,20(2H, q, $J=9,4$ Hz), 1,44 (9H, s).

(ii) tert-butyl 2-((4-bromo-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetat

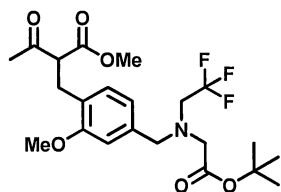


Hỗn hợp chứa 1-bromo-4-(bromometyl)-2-methoxybenzen (200mg), sản phẩm của bước (i) (228mg), kali cacbonat (179mg) và kali iodua (35mg) trong N,N-dimetylacetamid (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với EtOAc (10ml) và rửa hỗn hợp này bằng nước (10ml) và nước muối (10ml). Làm khan lớp hữu cơ, cô trong chân không và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (166mg) ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 7,51 (1H, d,

$J=8,0\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=1,6\text{ Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J=1,6, 8,0\text{Hz}$), 3,89 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,50 (2H, q, $J=10\text{Hz}$), 3,35 (2H, s), 1,41 (9H, s).

(iii) metyl

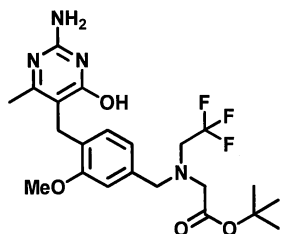
2-(4-(((2-tert-butoxy-2-oxoethyl)(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-2-metoxybenzyl)-3-oxobutanoat



Hỗn hợp chứa sản phẩm của bước (ii) (110mg), metyl 3-hydroxy-2-metylenbutanoat (70mg), N-metyldixyclohexylamin (105mg), tetrabutylamoni clorua (8mg) và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (19mg) trong N,N-dimetylaxetamit (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 8 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với EtOAc (10ml) và rửa bằng NaHCO_3 trong nước (10ml). Làm khan lớp hữu cơ, cô trong chân không và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (81mg) ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6); 7,01 (1H, d, $J=7,6\text{ Hz}$), 6,86 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J=7,6\text{ Hz}$), 3,91-3,84 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,48 (2H, q, $J=10\text{Hz}$), 3,04-2,89 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,42 (9H, s). MS:APCI 462 ($\text{M}+1$).

(iv) tert-butyl

2-(((4-((2-amino-4-hydroxy-6-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxybenzyl)(2,2,2-trifloetyl)amino)axetat

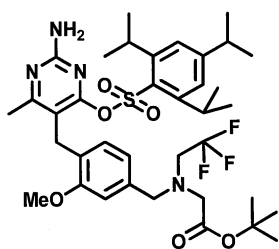


Hỗn hợp chứa sản phẩm của bước (iii) (75mg) và guanidin cacbonat (50mg) trong MeOH (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 12 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này

trong khoảng pH bằng 8 bằng axit axetic và khuấy trong 0,5 giờ. Lọc phần cặn và tinh chế phân lọc bằng phép sắc ký cột sắc ký nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35mg) ở dạng chất bột không màu; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6); 10,71 (1H, s), 6,87-6,84 (1H, m), 6,79-6,77 (1H, m), 6,71-6,68 (1H, m), 6,28 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,52-3,45 (4H, m), 1,92 (3H, s), 1,41 (9H, s).

(v) tert-butyl

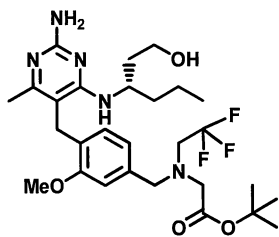
2-((4-((2-amino-4-metyl-6-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonyloxy)pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxibenzyl)(2,2,2-trifloetyl)amino)axetat



Hỗn hợp chứa sản phẩm của bước (iv) (28mg), 2,4,6-triisopropylbenzensulfonylclorua (30mg) và DABCO (5,5mg) trong THF (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (10ml). Rửa hỗn hợp này bằng NaHCO_3 trong nước (10ml). Làm khan lớp hữu cơ, cô trong chân không và tinh chế bằng phép sắc ký cột sắc ký nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28mg) ở dạng chất dầu không màu; ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,16(2H,s), 6,88 (1H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 6,71 (1H, dd, $J=7,6\text{Hz}$, $1,2\text{Hz}$), 4,73 (2H, brs), 4,15 (2H, septet, $J=6,8\text{Hz}$), 3,92 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,80(3H, s), 3,39-3,32 (4H, m), 2,91 (1H, septet, $J=7,2\text{Hz}$), 2,25 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,25 (6H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,19 (12H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

(vi) (S)-tert-butyl

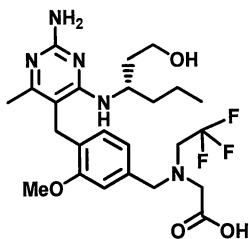
2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxibenzyl)(2,2,2-trifloetyl)amino)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 15 bước (iv) từ sản phẩm của ví dụ 16 bước (v) (25mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (12mg) được tạo thành ở dạng chất dầu không màu; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD); 7,01 (1H, s), 6,87-6,85 (1H, m), 6,81-6,78 (1H, m), 4,23-4,20 (1H, m), 3,92 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,44-3,30 (6H, m), 2,24 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 1,46-1,30 (13H, m), 1,23-1,08 (2H, m), 0,81-0,77 (3H, m).

(vii) Axit

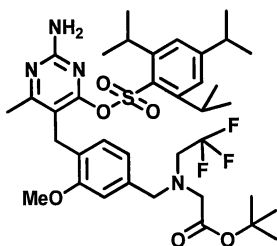
(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetic



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ 15 bước (v) từ sản phẩm của bước (vi) (12mg). Hợp chất nêu ở đề mục này (11mg) được tạo thành ở dạng chất bột không màu.

Ví dụ 17: Quy trình khác cho tert-butyl

2-((4-((2-amino-4-methyl-6-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonyloxy)pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)acetat



Hỗn hợp chứa

2-amino-5-(4-clometyl-2-metoxymethyl)-6-methylpyrimidin-4-yl

2,4,6-triisopropylbenzenesulfonat (6,0g), tert-butyl

2-(2,2,2-trifluoroethylamino)acetat (2,7g), natri cacbonat (3,4g) và kali iodua (0,5g) trong axetonitril (48g) được hồi lưu trong 8 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (30g) được bổ sung vào hỗn hợp và chiết bằng toluen (48g). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30g) và cô trong chân không. Phần cặn được kết tủa bằng n-heptan (18g) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,2g).

Ví dụ 18: Điều chế dạng B của hợp chất của ví dụ 3

Bổ sung NaOH 3M trong nước (4,2ml) vào dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 3 bước (iii) (1,38g) trong MeOH (12,5ml). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và trung hòa bằng HCl 4M trong nước (5,0ml) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (5,0ml). Cô huyền phù tạo thành đến khoảng một nửa thể tích. Sau đó, lọc các tinh thể kết tủa và rửa bằng nước lạnh (15ml). Sau khi làm khô chân không, dạng B của ví dụ 3 (1,0g) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 19: Điều chế dạng A của hợp chất của ví dụ 3

Hợp chất của ví dụ 18 (45mg) được trộn với nước (1ml) và axeton (0,2ml) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Tiếp đó, bổ sung nước (0,5ml), và làm nguội hỗn hợp xuống đến nhiệt độ xung quanh. Sau 1 giờ, lọc các tinh thể kết tủa. Sau khi làm khô trong chân không dạng A của ví dụ 3 (38mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 20: Điều chế dạng E của hợp chất của ví dụ 3

Hợp chất của ví dụ 19 (5mg) được hòa tan bằng EtOH (50ml) ở nhiệt độ 90°C. Làm nguội dung dịch xuống đến nhiệt độ xung quanh. Sau 1 giờ, lọc các tinh thể kết tủa và đặt trong điều kiện 93% RH trong 3 ngày. Dạng E của ví dụ 3 (2 mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 21: Điều chế dạng A của hợp chất của ví dụ 4

3N-NaOH (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 4 bước (iii) (170mg) trong MeOH (2ml). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 2N (1,4ml), trung hòa bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (0,3ml) và chiết bằng CHCl₃/EtOH (v/v = 3/1). Làm khan lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. EtOAc (20ml) được bổ sung vào phần cặn và được nghiền bằng sóng âm. Khuấy hỗn hợp này dưới điều kiện hồi lưu trong 5 phút sau đó làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc. Dạng A của hợp chất ví dụ 4 (143mg) được tạo thành ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 22: Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của hợp chất thu được trong ví dụ 18-21.

Kiểm tra đáp ứng đo nhiệt lượng của mẫu thử đối với sự tăng nhiệt độ sử dụng thiết bị TA nhiệt lượng kế quét vi sai Q1000 (DSC). Thực hiện các phép đo lượng từ 10 đến 250⁰C với tốc độ biến đổi 10⁰C mỗi phút. Đặt khoảng 0,5 đến 5mg mẫu thử vào chảo nhôm có nắp (được làm lượn sóng và có lỗ kim nhỏ) dưới dòng khí nitơ (50ml/phút).

Kết quả được trình bày trong Fig.1-4. Đỉnh thu nhiệt và đỉnh tỏa nhiệt xuất hiện từ nhiệt độ 260⁰.

Ví dụ 23: Các phân tích nhiễu xạ bột tia X của hợp chất thu được trong ví dụ 18-21.

Hệ thống X'pert Alpha của hãng Panalytical với bức xạ CuK α đơn sắc (45kV và 40mA) được sử dụng để phân tích. Các quang học ban đầu chứa mặt nạ kim loại và khe phân kỳ tự động. Các mẫu phẳng được điều chế trên các đĩa nền không mà được quay trong khi đo. Các quang học thứ hai chứa các khe soller, khe chống phân tán tự động và máy đơn sắc. Tín hiệu nhiễu xạ được phát hiện bằng máy dò (X'Celerator). Các mẫu nhiễu xạ được thu thập ở góc 4° ≤ 2 θ (theta) ≤ 30-40° trong chế độ quét liên tục với tiếp xúc 100 giây mỗi 0,017°. Dữ liệu thô được lưu giữ bằng điện tử.

Các kết quả được trình bày trong Fig.5-8 và bảng 1-4

Bảng 1

Bảng 1 Dữ liệu XRD của ví dụ 18 (dạng B).

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách d [$\text{\AA}$]	Cường độ tương đối [%]
6,5405	13,50317	100
9,5427	9,26071	6,19
10,1255	8,72892	75,35
10,9117	8,10168	58,65
13,0489	6,77919	10,92
13,9263	6,35398	16,1
15,2431	5,80793	15,96
16,4823	5,37392	8
16,777	5,28021	24,4
17,0169	5,2063	17,93
17,5125	5,06006	11,74
17,9973	4,92482	15,27
18,3734	4,82485	13,12
18,6586	4,75175	10,63
19,2222	4,61369	43,79
19,5965	4,52639	11,33
20,0458	4,42594	9,6
20,4279	4,34401	10,49
20,8812	4,25072	32,04
22,1453	4,01086	14,91
22,8051	3,89628	7,87
23,637	3,761	55,76
24,2084	3,67352	12,39

19417

25,1576	3,53702	13,37
25,6668	3,46799	15,53
25,9557	3,43004	27,97
26,5107	3,35948	14,07
27,4235	3,24969	17,76
30,814	2,89941	5,88

Bảng 2

Bảng 2 Dữ liệu XRD của ví dụ 19 (dạng A).

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách d [$\text{\AA}$]	Cường độ tương đối [%]
7,8835	11,20558	38,83
10,9385	8,08194	45,5
12,3678	7,15094	68,29
13,1016	6,75202	14,38
14,6608	6,03724	17,09
15,7499	5,62214	25,46
16,0343	5,52306	10,08
16,3252	5,4253	14,29
16,9925	5,21372	49,92
17,763	4,98927	43,88
18,3066	4,84233	10,49
18,588	4,76965	40,3
19,1668	4,62689	32,82
19,6059	4,52424	20,27
20,9633	4,23426	100
21,5335	4,12342	12,96
21,937	4,04846	31,4
22,5622	3,93768	20,21
23,3569	3,80547	19,35
23,8257	3,73164	44,83
24,4437	3,63867	57,1
25,787	3,45209	41,09

27,3243	3,26126	10,13
28,8489	3,09229	10,23
29,8528	2,99055	19,07
30,9551	2,88652	13,15
31,2064	2,86385	11,54
31,7293	2,81783	10,8
31,9519	2,79871	15,59
37,4073	2,40213	10,72

[Bảng 3]

Bảng 3 Dữ liệu XRD của ví dụ 20(dạng E)

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
8,1575	10,82981	100
11,2091	7,88743	5,81
11,5525	7,65373	6,57
11,9207	7,41815	26,96
12,8753	6,87017	48,08
14,6921	6,02448	9,64
15,0144	5,89585	5,33
15,5873	5,68043	8,02
15,8084	5,60147	8,22
16,3069	5,43135	12,71
17,4032	5,09159	7,27
18,2706	4,85179	16,74

19,2195	4,61433	5,18
19,853	4,4685	10,6
20,0704	4,42058	11,12
20,8876	4,24944	10,7
21,3279	4,16269	10,49
21,8003	4,07355	7,31
22,0481	4,02832	5,39
22,7843	3,89979	20,23
23,1742	3,83505	9,78
23,9179	3,71747	18,89
24,5882	3,61762	11,8
24,9957	3,55956	27,96
25,402	3,50353	13,89
25,9936	3,42513	6,99

[Bảng 4]

Bảng 4 Dữ liệu XRD của ví dụ 21 (dạng A)

Pos. [2θ]	Khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
7,8637	11,23377	16,54
10,9314	8,08713	71,64
12,2995	7,1905	69,75
13,0374	6,78512	15,64
14,6241	6,05231	9,45
15,7034	5,63871	44,31
16,2899	5,43698	12,05

16,8872	5,24598	49,59
17,7791	4,98477	57,52
18,2426	4,85916	20,16
18,5466	4,7802	56,98
19,0971	4,64362	28,99
19,5228	4,54331	15,32
20,9586	4,23519	100
21,4725	4,13499	15,31
21,9023	4,0548	51,87
22,5885	3,93316	15,63
23,2747	3,81872	35,35
23,7843	3,73804	33,87
24,2659	3,66493	19,29
24,5021	3,63014	52,36
25,7954	3,45099	37,51
27,2366	3,27157	14,86
28,8434	3,09287	9,74
29,8817	2,98772	16,53
31,6801	2,8221	12,73
31,9161	2,80177	9,19
36,6275	2,45146	9,52
37,0775	2,42274	10,56

Ví dụ 24: Thử nghiệm TLR7 ở người

TLR7 tái tổ hợp ở người được biểu hiện một cách ổn định trong dòng tế bào HEK293 mà đã biểu hiện plasmit báo cáo pNiFty2-SEAP một cách ổn định; tích hợp gen báo cáo được duy trì bằng cách lựa chọn bằng kháng sinh zeoxin. Trình tự thay đổi chung nhất của TLR7 ở người (được thể hiện bằng trình tự

EMBL AF240467) được nhân bản vô tính vào vật truyền biểu hiện tế bào của động vật có vú pUNO và được chuyển nhiễm vào dòng tế bào báo cáo này. Các gen chuyển nhiễm có biểu hiện ổn định được lựa chọn sử dụng kháng sinh blastixidin. Trong dòng tế bào báo cáo này, biểu hiện của phosphatase kiềm tiết ra (SEAP) được kiểm soát bằng vùng khởi động tổ hợp NFkB/ELAM-1 mà bao gồm 5 điểm NFkB kết hợp với vùng khởi động ELAM-1 ở đầu gần. Tín hiệu hóa TLR dẫn đến sự chuyển vị trí của NFkB và sự hoạt hóa các vùng khởi động gây ra sự biểu hiện gen SEAP. Sự hoạt hóa TLR7 cụ thể được đánh giá bằng cách xác định mức độ SEAP được sản sinh sau khi ủ các tế bào qua đêm ở nhiệt độ 37°C với hợp chất tiêu chuẩn với sự có mặt của dimetylsulfoxit 0,1% (v/v) (DMSO). Cảm ứng phụ thuộc nồng độ của sự sản sinh SEAP bởi các hợp chất được biểu thị làm nồng độ của hợp chất mà sản sinh một nửa mức độ cao nhất của cảm ứng SEAP đối với hợp chất đó (EC₅₀). Hoạt tính TLR7 đối với các hợp chất theo sáng chế được đánh giá sử dụng thử nghiệm TLR7 ở người và các kết quả được trình bày trong bảng 5 dưới đây trong đó mức độ hoạt hóa TLR7 đối với từng hợp chất được biểu thị là trị số pEC₅₀.

Bảng 5

Hợp chất của ví dụ số	TLR7 (pEC ₅₀)	Hợp chất của ví dụ số	TLR7 (pEC ₅₀)
1	6,8	8	6,9
2	6,1	9	6,7
3	7,1	10	6,6
4	7,0	11	6,7
5	7,3	12	7,0
6	6,6	13	6,7
7	6,6	14	5,7

Ví dụ 25: Thử nghiệm TLR8 ở người

Dòng tế bào TLR8/NF-kB/SEAPorterTM HEK 293 (Imgenex Corporation) được đồng chuyển nhiễm một cách ổn định dòng tế bào biểu hiện TLR8 ở người có chiều dài đầy đủ và gen báo cáo phosphatase kiềm tiết ra

(SEAP) dưới sự kiểm soát phiên mã của yếu tố phản ứng NF- κ B. Sự biểu hiện TLR8 trong dòng tế bào này đã được kiểm tra bằng phương pháp phân tích dòng chảy tế bào. Các gen chuyển nhiễm có biểu hiện ổn định được chọn sử dụng kháng sinh blastixidin và genetixin. Tín hiệu hóa TLR dẫn đến sự chuyển vị trí của NF- κ B và sự hoạt hóa các vùng khởi động dẫn đến sự biểu hiện gen SEAP. Sự hoạt hóa TLR8 cụ thể được đánh giá bằng cách xác định mức độ SEAP được sản sinh sau khi ủ các tế bào qua đêm ở nhiệt độ 37°C với hợp chất tiêu chuẩn với sự có mặt của dimethylsulfoxit 0,1% (v/v) (DMSO). Cảm ứng phụ thuộc nồng độ của sự sản sinh SEAP bởi các hợp chất được biểu thị làm nồng độ của hợp chất mà sản sinh một nửa mức độ cảm ứng SEAP cao nhất của hợp chất đó (EC_{50}). Hoạt tính TLR8 đối với các hợp chất theo sáng chế được đánh giá sử dụng thử nghiệm TLR8 ở người và các kết quả được trình bày trong bảng 6 dưới đây trong đó mức độ hoạt hóa TLR8 đối với từng hợp chất được biểu thị làm trị số pEC_{50} .

Bảng 6

Hợp chất của ví dụ số	TLR8 pEC_{50}	Hợp chất của ví dụ số	TLR8 pEC_{50}
1	<5	8	<5
2	<5	9	<5
3	<5	10	<5
4	<5	11	<5
5	<5	12	<5
6	<5	13	<5
7	<5	14	<5

Ví dụ 26: phân tích hERG – Phương pháp 1

Nuôi cấy tế bào

Các tế bào buồng trứng chuột đồng Trung quốc K1 (CHO) biểu hiện hERG được mô tả bởi (Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005) được nuôi cấy đến bán hợp dòng ở nhiệt độ 37°C trong môi trường được làm ẩm (CO₂ 5%)

trong môi trường Ham F-12 chứa L-glutamin, huyết thanh thai bê (FCS) và 0,6mg/ml hygromycin (tất cả đều sẵn có từ nhà cung cấp Sigma-Aldrich). Trước khi sử dụng, lớp đơn được rửa sử dụng 3ml dịch chất của Versene đã được làm ấm trước (37°C) 1:5,000 (Invitrogen). Sau khi hút dung dịch này bình được ủ ở nhiệt độ 37°C trong tủ ấm với thêm 2ml dịch chất 1:5,000 trong khoảng thời gian 6 phút. Sau đó các tế bào được tách khỏi đáy bình bằng cách gõ nhẹ và tiếp theo bổ sung 10ml muối đệm phosphat của hãng Dulbecco có chứa canxi (0,9mm) và ma giê (0,5ml) (PBS; Invitrogen) vào bình và hút vào ống ly tâm dung tích 15ml trước khi quay ly tâm (50g, trong 4 phút). Chất bề mặt tạo ra được loại bỏ và hạt được huyền phù nhẹ trong 3ml PBS. 0,5ml dịch chất huyền phù tế bào được loại bỏ và số lượng tế bào sống sót (dựa vào loại trừ xanh trypan) được xác định trên đầu đọc tự động (Cedex; Innovatis) sao cho khối lượng tái huyền phù tế bào có thể được điều chỉnh bằng PBS để tạo thành hàm lượng tế bào mong muốn cuối cùng. Đây là hàm lượng tế bào tại điểm này trong thử nghiệm mà được nêu khi đề cập đến thông số này. Các tế bào CHO-Kv1,5, các tế bào mà được sử dụng để điều chỉnh điện áp lệch trên IONWORKS™ HT, được duy trì và điều chế để sử dụng theo cách tương tự.

Điện sinh học

Các nguyên tắc và hoạt động của thiết bị này được mô tả bởi (Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003). Nói một cách ngắn gọn, công nghệ dựa trên đĩa 384 lỗ (PATCHPLATE™) trong đó việc ghi ở từng lỗ được thực hiện bằng cách sử dụng hút vào vị trí và giữ tế bào trong lỗ nhỏ mà phân tách 2 buồng chất lỏng được cách ly. Sau khi bịt kín lại, dung dịch ở mặt dưới của PATCHPLATE™ được đổi thành dung dịch chứa amphotericin B. Màng có tính thấm của màng tế bào bao phủ lỗ trong từng lỗ và, về hiệu quả, cho phép đục lỗ, thực hiện ghi đếm bằng kẹp giữ cả tế bào.

Thiết bị β -test IONWORKS™ HT của nhà sản xuất Essen Instrument được sử dụng. Không thể làm ấm các dung dịch trong thiết bị này vì nó hoạt động ở nhiệt độ trong phòng ($\sim 21^{\circ}\text{C}$), như sau. Phần chứa ở vị trí “chất đệm” được nạp 4ml PBS và phần chứa ở vị trí “các tế bào” được nạp huyền phù tế bào

CHP-hERG được mô tả ở trên. Đĩa 96 lỗ (đáy chữ V, Greiner Bio-one) chứa các hợp chất được thử nghiệm (ở nồng độ cao hơn 3 lần nồng độ thử nghiệm cuối cùng của chúng) được đặt vào vị trí “đĩa 1” và PATCHPLATE™ được kẹp vào vị trí PATCHPLATE™. Mỗi đĩa hợp chất được sắp đặt vào 12 cột để cho phép thiết lập các đường cong 8 điểm, 10 điểm; 2 cột còn lại trên đĩa được đưa lên thiết bị (nồng độ cuối DMSO 0,33%), để xác định ngưỡng nền thử nghiệm và nồng độ chặn trên tối đa của xisaprit (nồng độ cuối 10 μ M) để xác định mức độ ức chế 100%. Tiếp theo đầu chất lỏng (Đầu F) của IONWORKS™ HT bổ sung 3,5 μ l PBS vào từng lỗ của PATCHPLATE™ và mặt dưới của nó được đổ dung dịch “bên trong” mà có thành phần như sau (đơn vị mm): K-Gluconat (100 phần), KCl (40 phần), MgCl₂ (3,2 phần), EGTA (3 phần) và HEPES (5 phần, độ pH 7,25-7,30 sử dụng KOH 10M). Sau khi rửa và khử bọt, đầu điện (E-head) tiếp theo di chuyển xung quanh PATCHPLATE™ thực hiện kiểm tra các lỗ (tức là sử dụng xung điện áp để xác định lỗ trong từng lỗ có mở hay không). Sau đó đầu F phân bổ 3,5 μ l huyền phù tế bào được mô tả ở trên vào từng lỗ của PATCHPLATE™ và các tế bào có 200 giây để đạt đến và bịt kín lỗ trong từng lỗ. Tiếp theo, đầu E di chuyển xung quanh PATCHPLATE™ để xác định tính kháng bịt kín thu được trong từng lỗ. Tiếp đó, dung dịch ở mặt dưới của PATCHPLATE™ được nạp vào dung dịch “tiếp nhận” mà có thành phần như sau (đơn vị mm): KCl (140 phần), EGTA (1 phần), MgCl₂ (1 phần), và HEPES (20 phần, độ pH 7,25-7,30 sử dụng KOH 10M) cộng thêm 100 μ g/ml amphotericin B (Sigma-Aldrich). Sau khi để 9 phút để việc tạo lỗ thủng trên tấm đệm diễn ra, đầu E di chuyển xung quanh PATCHPLATE™ 48 lỗ ở thời điểm để đạt được các đo lường hợp chất trước dòng hERG. Tiếp đó đầu F bổ sung 3,5 μ l dung dịch từ từng lỗ của đĩa hợp chất vào 4 lỗ trên PATCHPLATE™ (nồng độ DMSO cuối là 0,33 trong mỗi lỗ). Điều này được thực hiện bằng cách di chuyển từ lỗ pha loãng nhất đến lỗ đặc nhất của đĩa hợp chất để giảm thiểu tác động của hợp chất bị cuốn theo bất kỳ. Sau khi ủ khoảng 3,5 phút, đầu E di chuyển tiếp quanh toàn bộ 384 lỗ của PATCHPLATE™ để đạt được các đo lường hợp chất sau dòng hERG. Trong phương pháp này, các đường cong nồng độ hiệu quả không tích lũy có thể được tạo thành khi tiêu chí chấp nhận đề xuất đạt được đủ

tỉ lệ phần trăm của các lỗ (xem bên dưới), hiệu quả của từng nồng độ của hợp chất thử nghiệm dựa trên sự ghi đếm từ lỗ 1 và lỗ 4.

Dòng hERG hợp chất trước và hợp chất sau được gây ra bởi xung điện áp đơn bao gồm chu kỳ 20 giây giữ ở -70mV , bước 160 một phần nghìn giây đến -60mV (để thu được ước tính dòng rò rỉ), bước 100 một phần nghìn giây trở lại -70mV , bước 1 giây đến $+40\text{mV}$, bước 2 giây đến -30mV và cuối cùng là bước 500 một phần nghìn giây đến -70mV . Giữa các xung điện áp hợp chất trước và hợp chất sau không có kẹp điệp thế màng. Các dòng được trừ rò rỉ dựa trên ước tính dòng gây ra trong bước $+10\text{mV}$ khi khởi đầu giao thức xung điện áp. Bù điện áp bất kỳ trong IONWORKS™ HT được điều chỉnh theo một trong hai cách. Khi xác định hiệu lực hợp chất, khử phân cực điện áp tăng đều được áp dụng với các tế bào CHO-Kv1,5 và điện áp được ghi ở điểm có điểm uốn trong vạch kẻ dòng (tức là điểm mà ở đó sự hoạt hóa kênh được phát hiện bằng giao thức biến đổi dòng điện). Điện áp mà ở đó điều này xảy ra là đã được xác định trước đó bằng cách sử dụng lệnh điện áp tương tự trong điện sinh thông thường và được phát hiện là -15mV (dữ liệu không hiển thị); do đó điện thế bù có thể được nhập vào phần mềm IONWORKS™ HT sử dụng giá trị này làm điểm tham khảo. Khi xác định các đặc tính điện sinh cơ bản của hERG, bù điện bất kỳ được điều chỉnh bằng cách xác định điện áp đảo dòng đuôi hERG trong IonWorks™ HT, so sánh điện áp này với điện áp trong điện sinh thông thường (-82mV) và tiếp đó điều chỉnh bù điện cần thiết trong phần mềm IONWORKS™ HT. Tín hiệu dòng được lấy mẫu ở $2,5\text{kHz}$.

Cường độ dòng hERG trước và sau quét được đo một cách tự động từ các đường vạch được trừ rò rỉ bằng phần mềm IonWorks™ HT bằng cách lấy trung bình 40ms của dòng trong khoảng thời gian giữ ban đầu ở -70mV (dòng cơ bản) và trừ đi điện áp này từ điểm đáp ứng dòng đuôi. Tiêu chí chấp nhận đối với các dòng được gây ra trong từng lỗ là: tính kháng bật kín trước quét $>60\text{M}\Omega$, biên độ dòng đuôi hERG trước quét $>150\text{pA}$; tính kháng bật kín sau quét $>60\text{M}\Omega$. Mức độ ức chế của dòng hERG có thể được đánh giá bằng cách chia dòng hERG trước quét cho dòng hERG sau quét tương ứng với từng lỗ. Tham khảo các tài liệu: Persson, F. et al, J Cardiovasc. Electrophysiol., 16, 329-341

(2005), và Schroeder, K., et al, J Biomol Screen., 8, 50-64, (2003).

Ví dụ 27: phân tích hERG – Phương pháp 2

Dòng kali hERG được đo trong các tế bào buồng trứng K1 của chuột Trung Quốc biểu hiện hERG một cách ổn định. Các thí nghiệm được thực hiện sử dụng hệ thống kẹp miếng phẳng tự động QPATCH HT (Sophion Bioscience A/S). Ứng dụng áp lực để tạo thành các miếng bít gigaseal và cấu hình kẹp miếng toàn bộ tế bào được thiết lập bằng cách sử dụng phần mềm thử nghiệm QPATCH. Các thí nghiệm kẹp miếng được thực hiện trong chế độ kẹp điện áp và các dòng toàn bộ tế bào được ghi lại từ các tế bào riêng lẻ. Giao thức kích thích sau đó được áp dụng để nghiên cứu các tác động của các hợp chất trên kênh kali hERG: điện thế màng được giữ ở -80mV và được khử phân cực lặp lại (mỗi 15 giây) đến +20mV trong 5 giây sau khi nhảy đến -50mV trong 20 giây để xác định đường cơ sở, sau đó phân cực lại đến -50mV trong 5 giây để đánh giá biên độ dòng đuôi. Các thí nghiệm được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng ($22 \pm 2^\circ\text{C}$).

Hiệu quả của các hợp chất được xác định từ các ứng dụng tích lũy tăng 4 nồng độ và được tính theo tỷ lệ phần trăm dòng bị chặn. Các điểm dữ liệu được lắp vào phương trình Hill để tính toán các nồng độ ức chế bán tối đa. Dung dịch thử nghiệm bao gồm: dung dịch ngoại bào (mM): 2mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 10mM HEPES, 4mM KCl, 145 mM NaCl, và 10mM Glucoza; và

Dung dịch nội bào (mM): 5,4mM CaCl_2 , 1,8mM MgCl_2 , 10mM HEPES, 31mM KOH, 10mM EGTA, 120mM KCl, và 4mM ATP.

Các kết quả phân tích hERG được trình bày trong bảng 7:

Bảng 7

Ví dụ số	hERG (Phương pháp 1) μM	hERG (Phương pháp 2) μM
1	>33	>10
2		>10
3	>33	>10
4		>10
5	>33	>10
6	>33	>10
7		>10
8		>10
9		>10

Ví dụ 28: Các nghiên cứu sự tăng trưởng khối u trong Renca, mẫu khối u ung thư biểu mô thận đồng ghép ở chuột

Các thí nghiệm được thực hiện trên các con chuột cái (Balb/C genotype, ít nhất là 5 tuần tuổi). Các tế bào khối u chuột Renca (Cancer Chemother Pharmacol. 1995; 36 (1): 7-12) sẵn có được cấp bởi Dr. T. Fujioka thuộc Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine. Các tế bào khối u chuột Renca (kích thước 5×10^4) được cấy ghép dưới da ở hông của các con chuột vào ngày 0. Các con chuột được điều trị bằng hoặc là chất dẫn thuốc (metylxenluloza 0,5%), hợp chất của ví dụ 3 (0,3mg/kg một lần/một tuần) hoặc hợp chất của ví dụ 4 (3mg/kg một lần một tuần) sử dụng đường uống (p. o.) vào các ngày 1, 8, và 15. Kích thước khối u được đánh giá ít nhất 2 lần một tuần bằng cách đo thước kẹp chia vạch 2 mặt.

Sự ức chế tăng trưởng khối u từ khi bắt đầu điều trị được đánh giá bằng cách so sánh sự khác biệt trong tốc độ tăng trưởng khối u giữa nhóm đối chứng và các nhóm được điều trị bằng hợp chất của ví dụ 3, như được trình bày trong Fig.9. Sự ức chế tăng trưởng khối u từ khi bắt đầu điều trị được đánh giá bằng cách so sánh sự khác biệt trong tốc độ tăng trưởng khối u giữa nhóm đối chứng và các nhóm điều trị hợp chất của ví dụ 4, như được trình bày trong Fig.10.

Fig.9 và Fig.10 cho thấy hợp chất của ví dụ 3 và 4 ức chế sự tăng trưởng khối u thông qua sử dụng đường miệng.

Ví dụ 29: Nghiên cứu tính di căn trong LM8, mẫu khối u u xương ác tính ở chuột

Các thí nghiệm được thực hiện trên các con chuột cái (C3H genotype, ít nhất là 5 tuần tuổi). Các tế bào khối u chuột LM8 (RCB1450) được mua từ RIKEN. Các tế bào khối u chuột LM8 (kích thước 3×10^6) được cấy dưới da ở vùng hông của các con chuột ở ngày 0. Các con chuột trong nhóm xạ trị riêng lẻ (RT) và nhóm kết hợp được gây mê và xạ trị (2Gy) ở các ngày 11, 12, 13, 14, và 15. Các con chuột trong nhóm kết hợp còn được điều trị bằng thuốc khác: hợp chất của ví dụ 3 (10mg/kg một lần/một tuần) hoặc hợp chất của ví dụ 4 (5mg/kg một lần/một tuần) bằng đường tiêm tĩnh mạch (i.v.) vào các ngày 11, 18, 25, và 32. Các con chuột được cho chết nhân đạo ở ngày 36, và các phổi của chúng được phân lập. Mỗi phổi được cân và quan sát sự di căn.

So với nhóm đối chứng, sự di căn phổi được ức chế một cách đáng kể trong nhóm được điều trị RT và nhóm kết hợp. So với nhóm RT, sự di căn phổi được ức chế một cách đáng kể trong nhóm kết hợp, như được trình bày trong Fig.11.

Ví dụ 30: Các nghiên cứu sự sống sót trong CT26, mẫu khối u ung thư đại tràng đồng ghép ở chuột

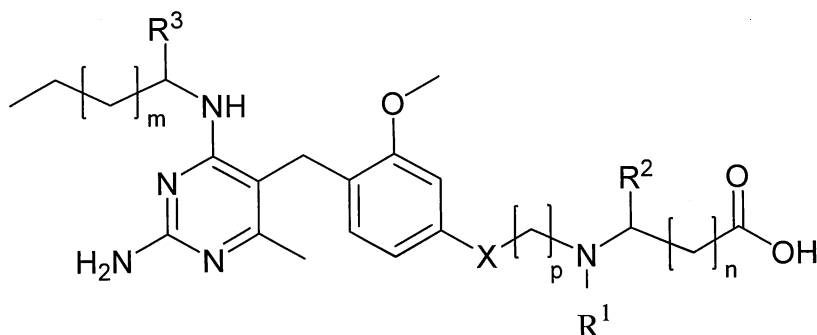
Các thí nghiệm được thực hiện trên các con chuột cái (Balb/C genotype, ít nhất là 5 tuần tuổi). Các tế bào khối u chuột CT26 (CRL-2638) được mua từ ATCC. Các tế bào khối u chuột CT26 (1×10^6) được cấy ghép dưới da ở vùng hông của các con chuột vào ngày 0. Các con chuột trong nhóm xạ trị riêng lẻ (RT) và nhóm kết hợp được gây mê và xạ trị (2Gy) ở các ngày 7, 8, 9, 10, và 11. Các con chuột trong nhóm kết hợp còn được điều trị bằng hợp chất của ví dụ 3 (30mg/kg một lần/một tuần) sử dụng đường miệng (p.o.) hoặc ví dụ 4 (5mg/kg một lần/một tuần) sử dụng đường tiêm tĩnh mạch (i. v.) vào các ngày 7, 14, 22, và 27. Kích thước khối u được đánh giá ít nhất 2 lần mỗi tuần bằng cách đo bằng thước kẹp chia vạch 2 mặt. Thời gian sống sót được xác định bằng thời gian để

các khối u đạt kích thước gấp 4 lần ở thời điểm điều trị.

Các con chuột trong nhóm kết hợp sống sót lâu hơn đáng kể so với các con chuột trong nhóm đối chứng hoặc nhóm điều trị RT, Fig.12 và 13.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0, 1, hoặc 2;

m là 1 hoặc 2;

p là 1, 2, hoặc 3, với điều kiện khi X là oxy, p là 2 hoặc 3, và khi X là liên kết đơn, p là 1;

X là oxy hoặc liên kết đơn;

R¹ được chọn từ hydro, các nhóm C₁₋₄ alkyl, các nhóm C₁₋₃ alkyl-(CH₂)- trong đó gốc C₁₋₃ alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo, các nhóm C₁₋₄ alkyl được thế bằng xyano, các nhóm C₁₋₃ alkoxy-C₂₋₄ alkyl, các nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, các nhóm C₁₋₄ alkylcarbonyl, và formyl;

R² được chọn từ hydro và các nhóm C₁₋₄ alkyl;

hoặc R¹ và R² cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C₁₋₃ alkyl;

R³ được chọn từ hydro, hydroxymetyl, và 2-hydroxyetyl;

và các muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó m là 1, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^3 là 2-hydroxyetyl, hoặc muối được dụng của nó.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^2 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl, hoặc muối được dụng của nó.
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^2 là hydro, hoặc muối được dụng của nó.
6. Hợp chất theo điểm 4 hoặc 5, trong đó X là liên kết đơn và p là 1, hoặc muối được dụng của nó.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 4 hoặc 5, trong đó X là oxy và p là 3, hoặc muối được dụng của nó.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó n là 0 hoặc 1, hoặc muối được dụng của nó.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl; hoặc muối được dụng của nó.
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl; hoặc muối được dụng của nó.
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó vòng dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh là pyrrolidin, piperidin, morpholin hoặc piperazin; hoặc muối được dụng của nó.
12. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl; hoặc muối được dụng của nó.

dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó vòng dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh là imidazol; hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 13, trong đó n là 0, hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 14, trong đó X là oxy và p là 3, hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 14, trong đó X là liên kết đơn và p là 1.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó R^1 là C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkyl- $(CH_2)-$ trong đó C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử flo, C_{1-4} alkyl được thế bằng xyano, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylcarbonyl hoặc formyl, hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó R^1 là etyl, 2-monofloetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc axetyl, hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R^1 là etyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc axetyl, hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-metyl-pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxymethyl)(etyl)amino)axetic;

Axit

2-((4-((2-amino-4-(butylamino)-6-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxymethyl)(etyl)amino)axetic;

Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-metyl-pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxymethyl)(2,2-difloetyl)-amino)axetic;

Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoroethyl)-amino)acetic;

Axit

(S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(ethylamino)propanoic;

Axit

(S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2-difluoroethyl)-amino)propanoic;

Axit

(S)-2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)acetamido)acetic;

Axit

(R)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic;

(S)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)pyrrolidin-2-carboxylic;

Axit

(S)-3-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)(ethyl)-amino)propanoic;

Axit

(S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl)-(ethylamino)acetic;

Axit

(S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)propyl) (2,2-difluoroethyl)amino)acetic;

Axit

(R)-1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic;

Axit

(S)-1-(4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylic;

và muối được dùng của nó.

21. Hợp chất Axit

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-

methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)-amino)acetic hoặc muối được dùng của nó.

22. Hợp chất Axit

2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-

methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)-amino)acetic hoặc muối được dùng của nó.

23. Hợp chất Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-

methoxybenzyl)(2,2-difluoethyl)-amino)acetic hoặc muối được dùng của nó.

24. Hợp chất Axit

(S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hydroxyhexan-3-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)(2,2,2-trifluoethyl)-amino)acetic hoặc muối được dùng của nó.

25. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 24 và muối được dùng của nó, và ít nhất một chất pha loãng hoặc chất mang được dùng.

26. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 24 và muối được dùng của nó để điều trị bệnh

hoặc tình trạng bệnh do hoặc một phần do thụ thể giống Toll 7 (TLR7) gây ra ở đối tượng cần điều trị.

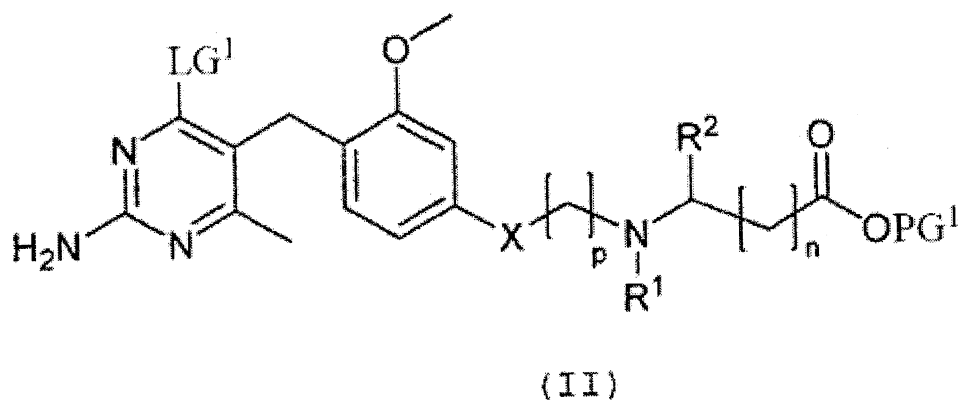
27. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 24 và muối dược dụng của nó để điều trị bệnh ung thư.

28. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 24 và muối dược dụng của nó để điều trị bệnh ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư da, u não, u tủy ác tính, và khối u tế bào lymphô.

29. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 24 và muối dược dụng của nó để điều trị bệnh hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, viêm da dị ứng, viêm gan B, viêm gan C, HIV, HPV, nhiễm trùng do vi khuẩn, hoặc bệnh da liễu.

30. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24 hoặc muối dược dụng của nó bao gồm bước (1) và (2):

(1) cho hợp chất có công thức (II):



trong đó n là 0, 1 hoặc 2;

p là 1, 2 hoặc 3, với điều kiện p là 2 hoặc 3 khi X là oxy và p là 1 khi X là liên kết đơn;

X là oxy hoặc liên kết đơn;

R^1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkyl- $(CH_2)-$ trong đó C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử flo, C_{1-4} alkyl được thế bằng xyano, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylcarbonyl hoặc formyl;

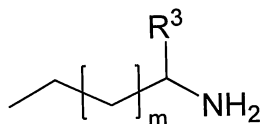
R^2 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl;

LG^1 là nhóm rời chuyển;

PG^1 là nhóm bảo vệ của axit carboxylic;

tiếp xúc với hợp chất có công thức (III):



(III)

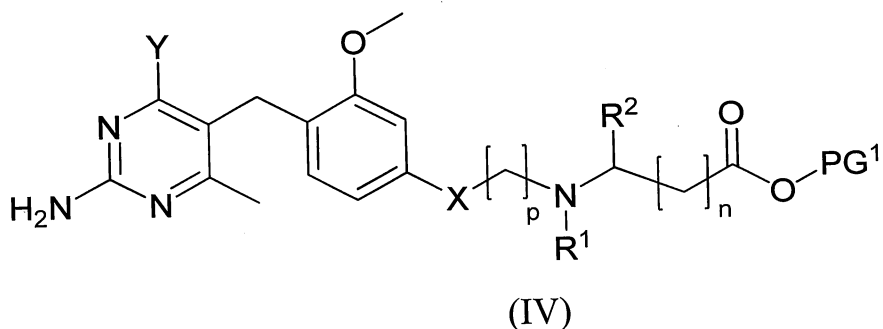
trong đó m là 1 hoặc 2; và R^3 là hydro, hydroxymetyl hoặc 2-hydroxyetyl;

với sự có mặt của bazơ, và

(2) loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất thu được trong bước (1), và,

(3) tạo muối được dùng nếu cần thiết.

31. Hợp chất có công thức (IV):



trong đó:

n là 0, 1 hoặc 2;

p là 1, 2 hoặc 3, với điều kiện p là 2 hoặc 3 khi X là oxy và p là 1 khi X là liên kết đơn;

X là oxy hoặc liên kết đơn;

R^1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkyl- $(CH_2)-$ trong đó C_{1-3} alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử flo, C_{1-4} alkyl được thế bằng xyano, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylcarbonyl hoặc formyl;

R^2 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon và nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no hoặc không no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nguyên tử khác loại N tùy ý có thể được thế bằng C_{1-3} alkyl;

Y là hydro hoặc nhóm rời chuyển; và

PG^1 là nhóm bảo vệ của axit carboxylic;

hoặc muối của nó.

Fig. 1

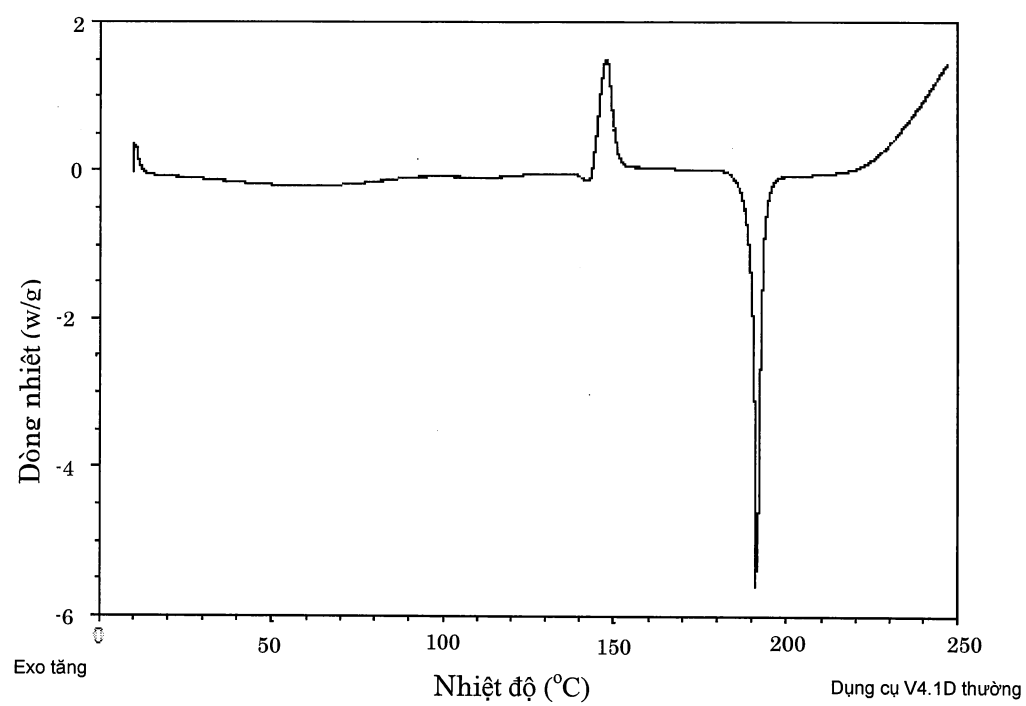


Fig. 2

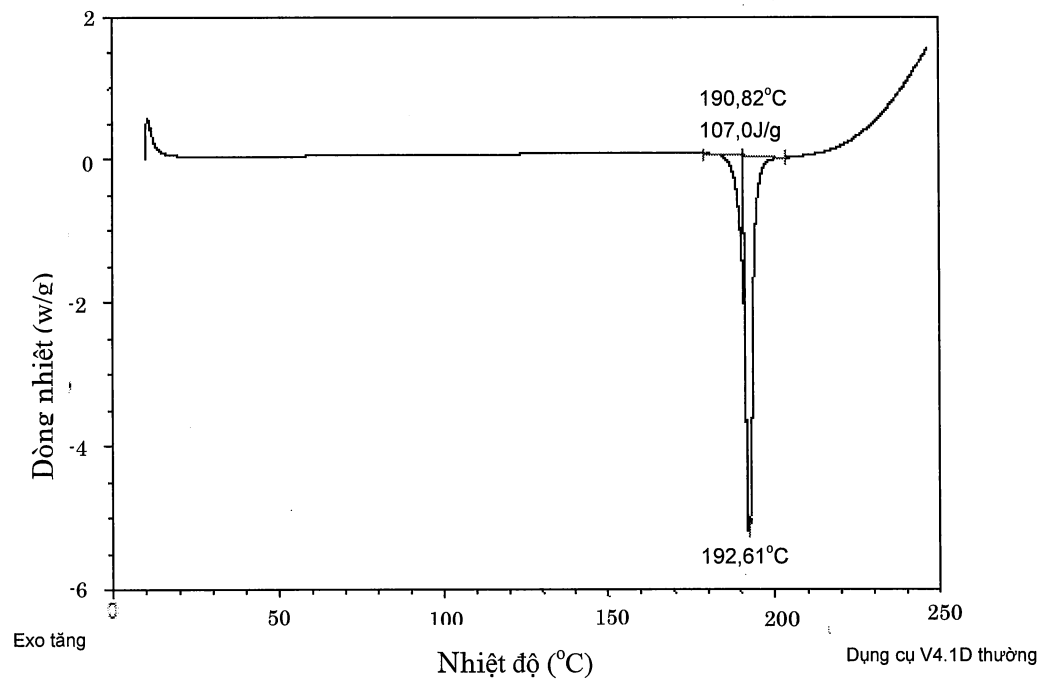


Fig. 3

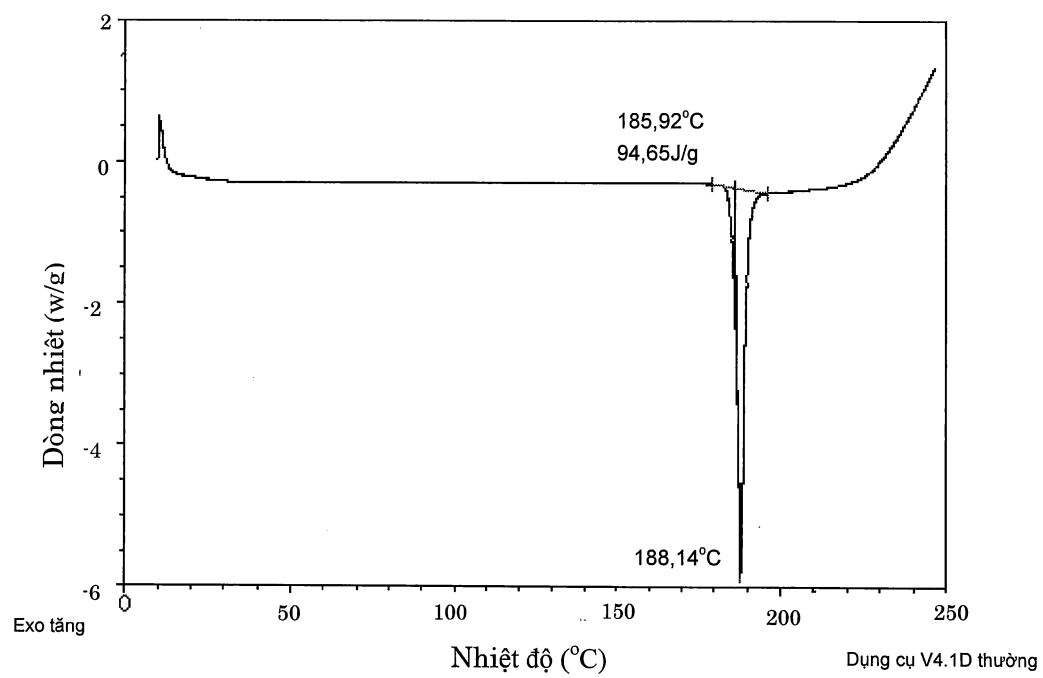


Fig. 4

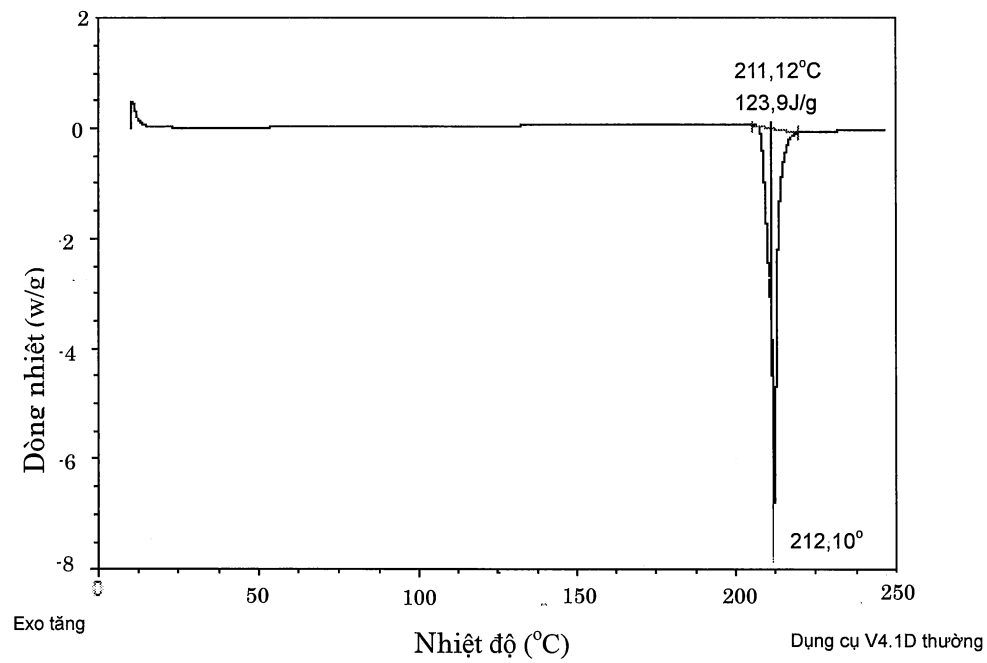


Fig. 5

Lần đếm

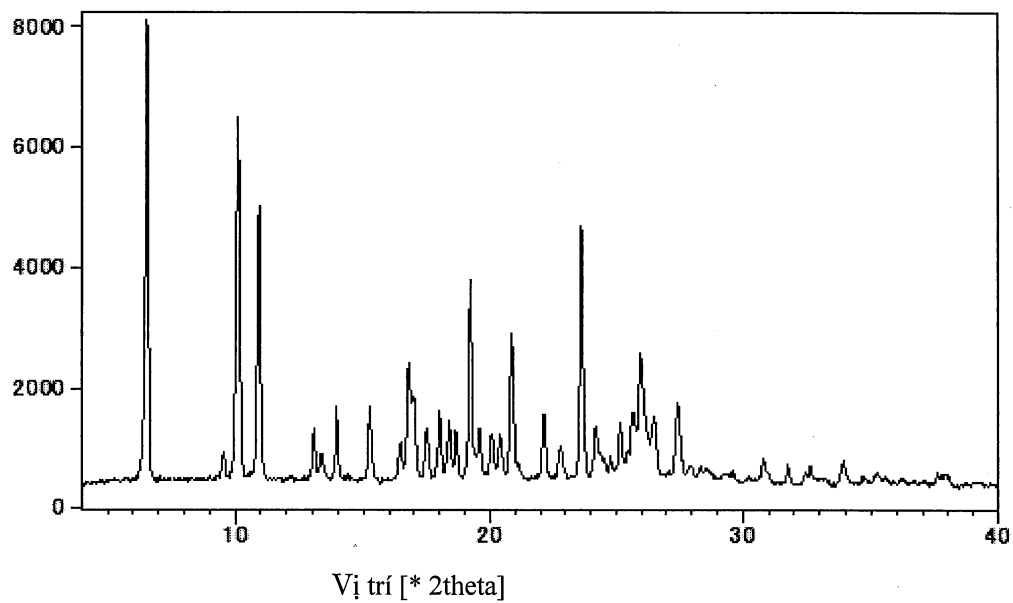


Fig. 6

Lần đếm

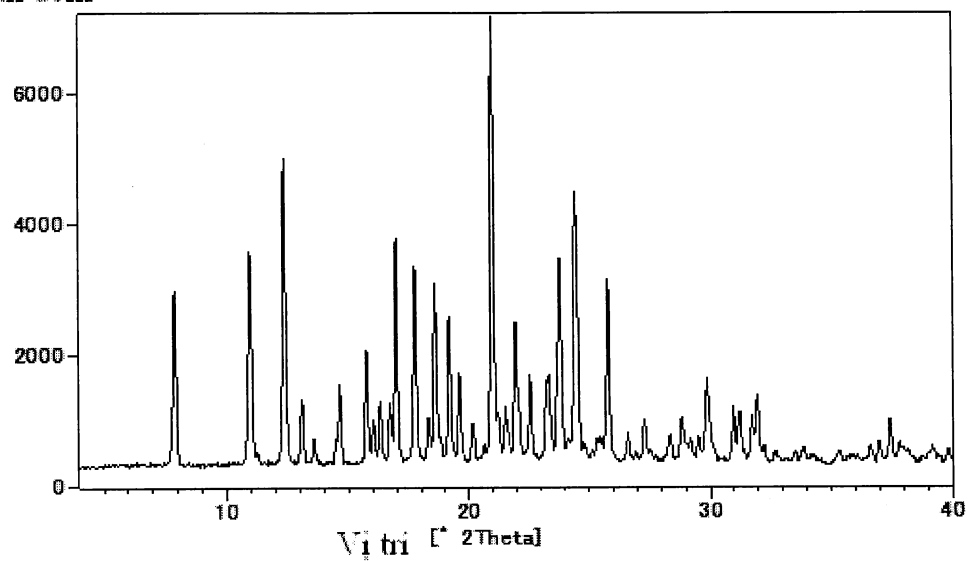


Fig. 7

Lần đếm

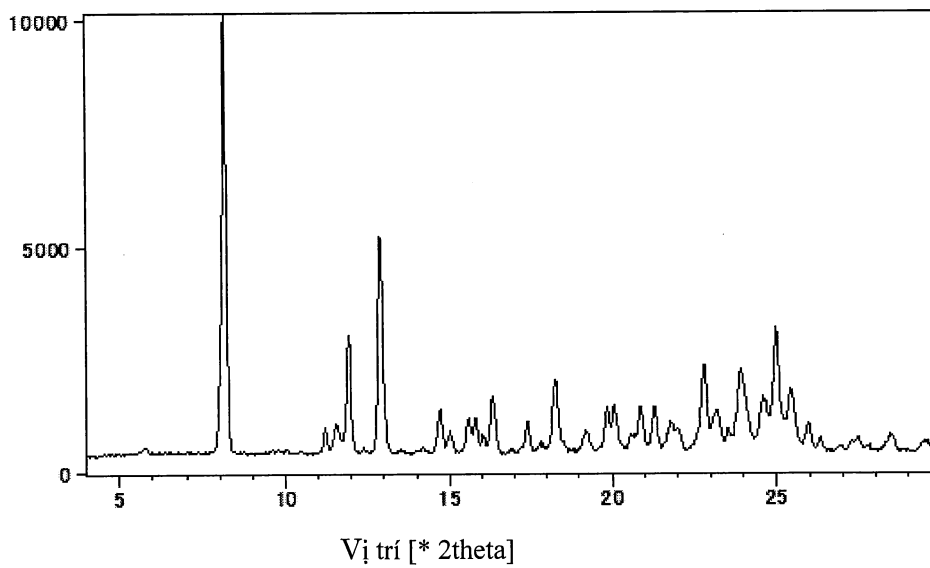


Fig. 8

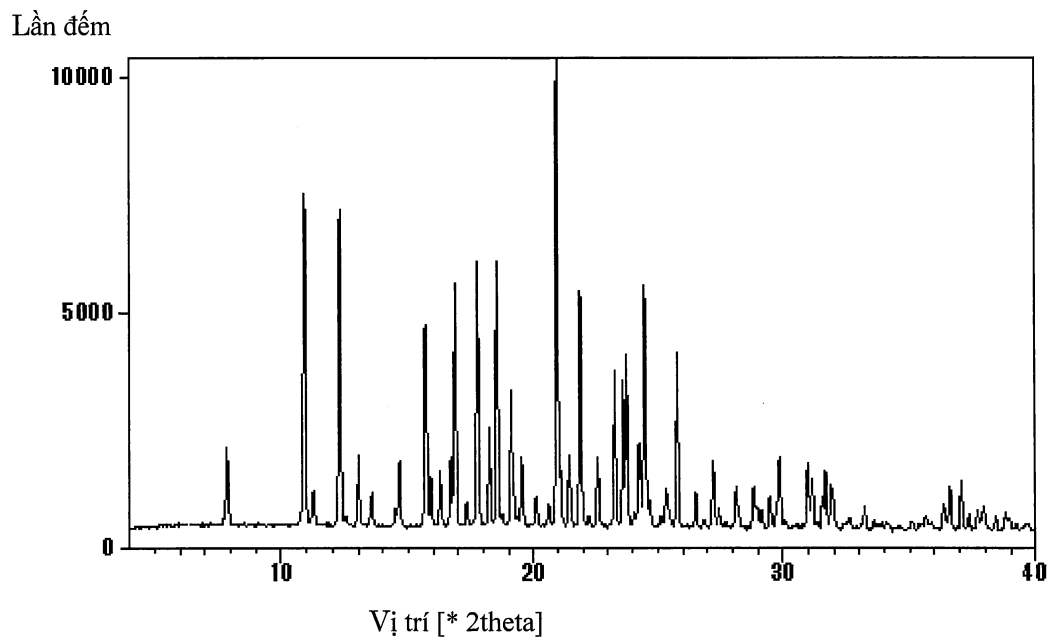


Fig. 9

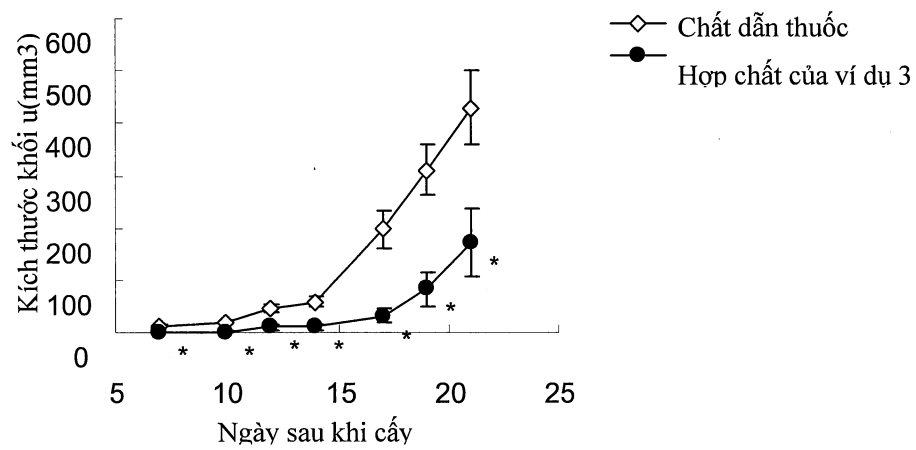


Fig. 10

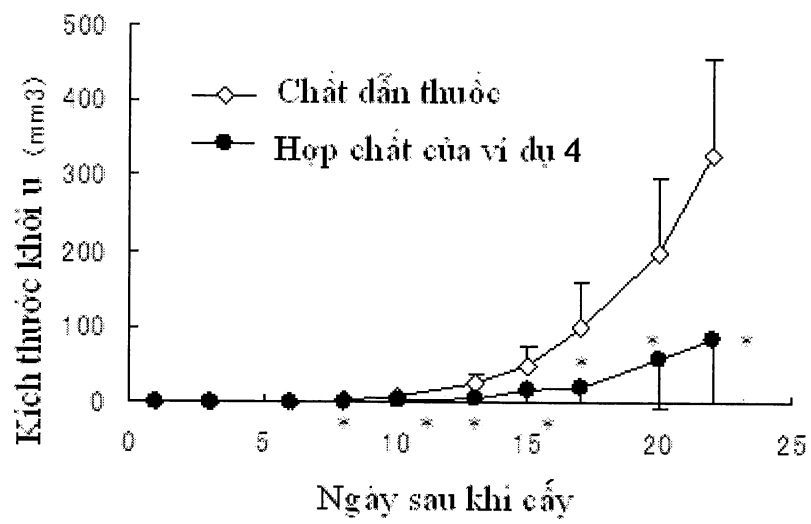


Fig. 11

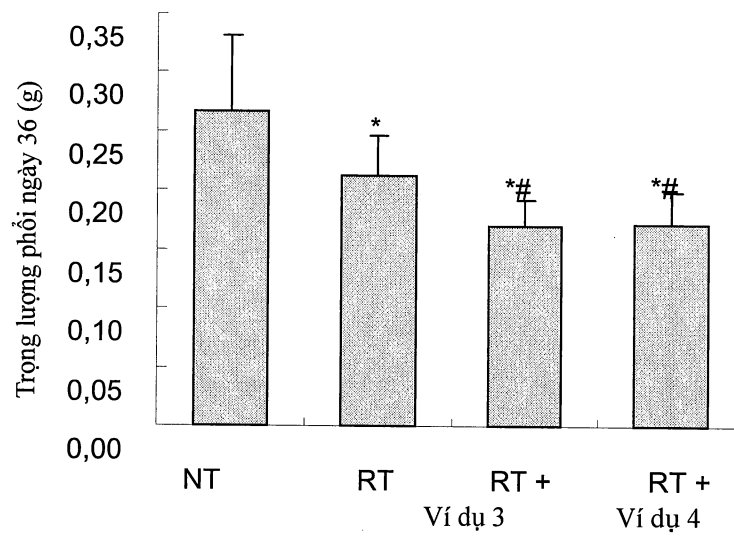


Fig. 12

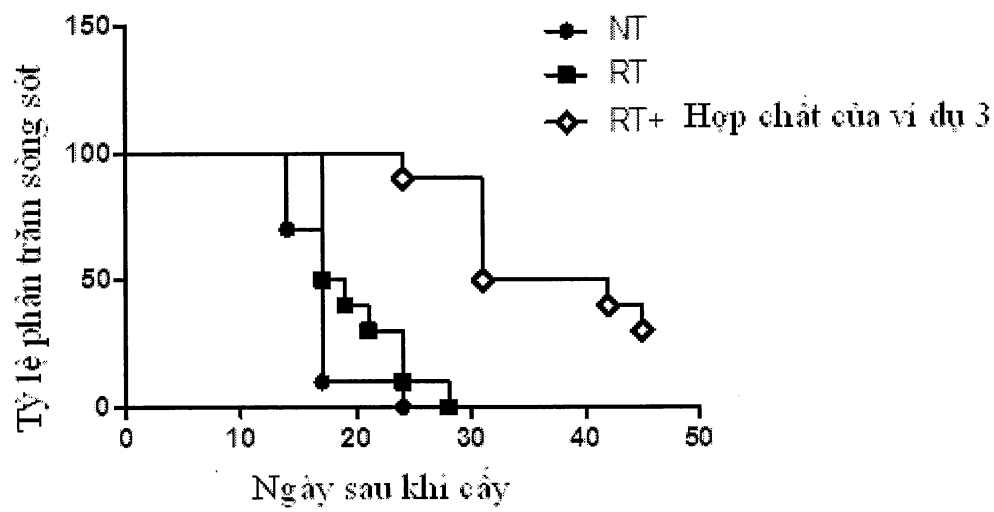


Fig. 13

