



(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

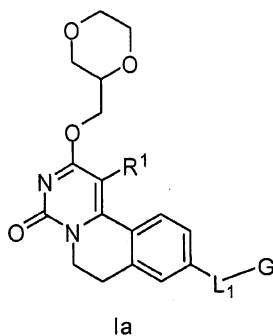
(11) 
1-0021572

(51)⁷ **C07D 471/04, A61K 31/529, A61P 9/10** (13) **B**

-
- (21) 1-2014-02452 (22) 20.12.2012
(86) PCT/EP2012/076275 20.12.2012 (87) WO2013/092791 27.06.2013
(30) 61/578,979 22.12.2011 US
(45) 26.08.2019 377 (43) 25.12.2014 321
(73) GALAPAGOS NV (BE)
Generaal De Wittelaan L11/A3, 2800 Mechelen, Belgium
(72) Frédéric Gilbert LABEGUERE (FR), Gregory John Robert NEWSOME (FR), Luke Jonathan ALVEY (US), Laurent Raymond Maurice SANIERE (FR), Stephen Robert FLETCHER (GB)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) **HỢP CHẤT DIHYDROPYRIMIDINOISOQUINOLINON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN VIÊM**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức la:**



trong đó L_1 , G , và R^1 là như đã được xác định trong bản mô tả. Hợp chất theo sáng chế là chất đối kháng thụ thể liên hợp G-protein có liên quan trong các tình trạng viêm GPR84, và phương pháp điều chế hợp chất mới này, dược phẩm chứa hợp chất này để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất đối kháng GPR84, một thụ thể liên hợp G-protein có liên quan đến các tình trạng viêm.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất này, được phẩm chứa hợp chất này để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

GPR84 được phân lập và được xác định đặc điểm gần đây từ các tế bào B của người (Wittenberger et al., 2001, J Mol Biol, 307, 799-813) nhờ chiến lược khai thác dữ liệu thẻ gắn trình tự được biểu hiện, và cũng sử dụng phương pháp phản ứng chuỗi polymeraza-transcriptaza ngược đoạn môi thoái hóa (RT-PCR) nhằm mục đích nhận diện các thụ thể chemokine mới được biểu hiện ở bạch cầu trung tính (Yousefi S et al. 2001 J Leukoc Biol;69, 1045–52).

GPR84 (còn được gọi là EX33) vẫn còn là GPCR mở cội cho đến khi nhận diện được các FFA có chiều dài mạch trung bình với chiều dài mạch cacbon nằm trong khoảng từ 9 đến 14 làm phối tử cho thụ thể này (Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64). GPR84 được mô tả là được hoạt hóa bởi axit capric (C10:0), axit undecanoic (C11:0) và axit lauric (C12:0) với hiệu lực lần lượt là 5 μ M, 9 μ M và 11 μ M. Hai phân tử nhỏ cũng đã được mô tả là có hoạt tính chủ vận GPR84 ở mức độ nào đó: 3,3' di-indolylmetan (DIM) (Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64) và embelin (WO 2007/027661).

Sự biểu hiện của GPR84 được cho thấy là được biểu hiện ở các tế bào miễn dịch, ít nhất là, nhưng không giới hạn ở, bạch cầu nhân đa dạng (PMN), bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân to, tế bào T, tế bào B. (Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464, Yousefi et al., 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69, 1045-1052, Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153,

WO2007/027661 A2). Các mức GPR84 cao hơn được đo thấy ở các bạch cầu trung tính và các tế bào ưa eosin so với ở các tế bào T và các tế bào B. Sự biểu hiện của GPR84 được chứng tỏ ở các mô mà có thể đóng vai trò trong việc lan truyền đáp ứng viêm như phổi, lá lách, tủy xương.

Ví dụ, trong một bài điểm báo gần đây, Du Bois đã báo cáo về hiện trạng của các liệu pháp trị liệu đối với các bệnh kẽ phổi, như bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF). Có gần 300 nguyên nhân gây tổn thương hoặc viêm khác biệt của bệnh kẽ phổi mà có thể gây ra sẹo phổi khuếch tán, và các giai đoạn ban đầu của bệnh lý IPF rất có khả năng bao gồm viêm (Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129), và các liệu pháp trị liệu kết hợp bao gồm việc điều trị kháng viêm có thể được sử dụng một cách thuận lợi.

Sự biểu hiện của GPR84 được điều tiết tăng cao ở bạch cầu đơn nhân to/đại thực bào khi kích thích bằng LPS (Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464).

Các con chuột nhắt đã được làm bất hoạt (KO: knock-out) GPR84 có thể sống sót và không thể phân biệt được so với các con đối chứng sinh cùng lứa kiểu đại (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Sự tăng sinh của các tế bào T và B để đáp ứng lại các tác nhân gây phân bào khác nhau được báo cáo là bình thường ở chuột nhắt thiếu hụt GPR84 (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Các tế bào T đã được biệt hóa từ tế bào T hỗ trợ 2 (Th2) từ GPR84 KO tiết ra mức IL4, IL5, IL13, là 3 Th2 xytokin chủ yếu, cao hơn so với các con đối chứng sinh cùng lứa kiểu đại. Ngược lại, việc sản xuất Th1 xytokin, INF γ , là tương tự ở các tế bào T đã được biệt hóa từ Th1 từ GPR84 KO và các con sinh cùng lứa kiểu đại (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153).

Ngoài ra, liều của axit capric, axit undecanoic và axit lauric tăng theo cách phụ thuộc vào việc tiết cấu trúc dưới phân tử interleukin-12 p40 (IL-12 p40) từ các tế bào giống đại thực bào của chuột RAW264.7 được kích thích bằng LPS. Xytokin tiền viêm IL-12 có tính gây viêm đóng vai trò then chốt trong việc thúc đẩy tính miễn dịch được điều tiết bởi tế bào để diệt trừ các mầm bệnh bằng cách gây ra và duy trì các đáp ứng tế bào T hỗ trợ 1 (T_h1) và ức chế các đáp ứng tế bào T hỗ trợ 2 (T_h2). Các FFA có chiều dài mạch trung bình, thông qua các tác động trực tiếp của chúng đối với GPR84, có thể tác động đến sự cân bằng T_h1/T_h2.

Berry và cộng sự đã nhận diện được dấu hiệu phiên mã gen 393 của máu toàn phần đối với bệnh lao hoạt động (TB) (Berry et al., 2010, *Nature*, 466, 973-979). GPR84 là một phần của dấu hiệu phiên mã gen 393 của máu toàn phần đối với TB hoạt động này, thể hiện vai trò tiềm năng của GPR84 trong các bệnh nhiễm trùng.

Sự biểu hiện của GPR84 cũng được mô tả ở vi tế bào thần kinh, các tế bào thực hiện miễn dịch chủ yếu của hệ thần kinh trung ương (CNS) từ nguồn gốc bạch cầu đơn nhân-tủy bào (Bouchard et al., 2007, *Glia*, 55:790-800). Như quan sát thấy ở các tế bào miễn dịch ngoại biên, sự biểu hiện của GPR84 ở vi tế bào thần kinh có tính cảm ứng cao trong các tình trạng viêm như điều trị bằng TNF α và IL1 và cũng đáng chú ý là chứng nhiễm nội độc tố huyết và bệnh viêm não-tủy tự miễn thí nghiệm (EAE), gợi ý vai trò trong các quá trình viêm thần kinh. Các kết quả đó gợi ý rằng GPR84 sẽ được điều tiết tăng ở CNS không chỉ trong chứng nhiễm nội độc tố huyết và bệnh xơ cứng rải rác, mà còn trong tất cả các tình trạng bệnh lý về thần kinh trong đó các xytokin tiền viêm TNF α hoặc IL1b được tạo ra, bao gồm tổn thương não, bệnh truyền nhiễm, bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson (PD).

Sự biểu hiện của GPR84 cũng được quan sát thấy ở các tế bào mỡ và được cho thấy là được tăng cường bởi các chất kích thích viêm (Nagasaki et al., 2012). Các kết quả này gợi ý rằng GPR84 xuất hiện trong các tế bào mỡ để đáp ứng lại TNF α từ việc thâm nhiễm các đại thực bào và làm trầm trọng thêm vòng luẩn quẩn giữa tình trạng béo phì và tình trạng đái tháo đường-béo phì, và vì vậy việc ức chế hoạt tính GPR84 có thể có lợi cho việc điều trị các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa.

JP2011088847A bộc lộ hợp chất 6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on và việc sử dụng hợp chất này trong y học.

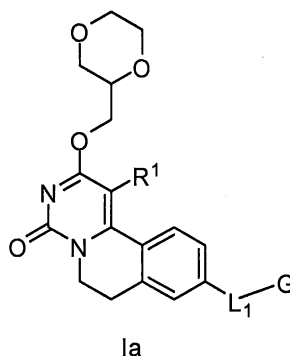
Vì vậy, vẫn cần tìm ra các hợp chất mới, quy trình điều chế chúng và việc sử dụng chúng trong bào chế thuốc dùng để điều trị các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất dihydropyrimidinoisoquinolinon là chất đối kháng GPR84, và có tiềm năng sử dụng để điều trị các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất này, được phẩm chứa hợp chất này và mô tả các phương pháp điều trị các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Theo đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

R^1 là H, Me, hoặc halo;

L_1 không có mặt hoặc là -O-, -S-, hoặc -NR^{4a}-;

G là:

R^2 ,

-W-L₂-R², hoặc

-W-L₃-R³;

W là C₁₋₄ alkylen, C₂₋₄ alkenylen có một liên kết đôi, hoặc C₂₋₄ alkynylen có một liên kết ba;

L₂ không có mặt hoặc là -O-;

R² là

- H,
- C₁₋₈ alkyl, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ:
 - o OH,
 - o halo,
 - o CN,
 - o C₁₋₆ alkoxy,
 - o C₃₋₇ xycloalkyl,
 - o heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O,
 - o heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, và
 - o phenyl,
- C₄₋₇ xycloalkenyl chứa một liên kết đôi,
- heteroxycloalkenyl có từ 5 đến 7 cạnh chứa một liên kết đôi, và một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S,
- C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁶ độc lập được chọn, hoặc
- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁶ độc lập được chọn;

L₃ là -NR^{4b}-;

R³ là:

- C₁₋₄ alkyl được thế bằng:

- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, hoặc
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn,
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, hoặc
- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn;

Mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và C₃₋₇ xycloalkyl;

R⁵ là oxo hoặc R⁶;

R⁶ là

- OH,
- halo,
- -NO₂,
- C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,
- C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,
- C₃₋₇ xycloalkyl,
- -C(=O)OR⁸,
- -C(=O)NR⁹R¹⁰,
- -NHC(=O)-C₁₋₄ alkyl,
- -CN,
- phenyl,
- -O-phenyl,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, hoặc
- heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CN, halo, và -C(=O)OR¹¹ độc lập được chọn;

R⁷ là C₁₋₄ alkyl, hoặc halo, và

mỗi nhóm trong số các nhóm R^8 , R^9 , R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong các dược phẩm và các phương pháp điều trị được bộc lộ trong bản mô tả này còn có tính được dụng như được điều chế và được sử dụng. Theo khía cạnh này của sáng chế, dược phẩm có thể còn chứa các thành phần hoạt tính khác nữa mà thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất mới theo sáng chế để sử dụng trong trị liệu.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế mô tả phương pháp điều trị động vật có vú dễ mắc hoặc đã mắc tình trạng bệnh lý trong số các tình trạng bệnh lý được liệt kê trong bản mô tả này, và đặc biệt là tình trạng bệnh lý này có thể liên quan đến hoạt tính khác thường của GPR84 và/hoặc sự biểu hiện khác thường của GPR84 và/hoặc sự phân bố khác thường của GPR84, ví dụ các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng có tác dụng trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc một hoặc nhiều dược phẩm trong số các dược phẩm được nêu trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lý được chọn từ các tình trạng bệnh lý được liệt kê trong bản mô tả này, đặc biệt là các tình trạng bệnh lý này có thể liên quan đến hoạt tính khác thường của GPR84 và/hoặc sự biểu hiện khác thường của GPR84 và/hoặc sự phân bố khác thường của GPR84 như các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Theo các khía cạnh bổ sung, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất theo sáng chế, với các quy trình và con đường tổng hợp tiêu biểu được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo đó, mục đích chính của sáng chế là đề xuất hợp chất theo sáng chế, mà có thể làm thay đổi hoạt tính của GPR84 và nhờ đó ngăn ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý bất kỳ mà có thể có liên quan về mặt nhân quả với chúng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất theo sáng chế mà có thể điều trị hoặc làm dịu các tình trạng bệnh lý hoặc các bệnh hoặc các triệu chứng của chúng, như các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch, mà có thể có liên quan về mặt nhân quả với hoạt tính và/hoặc sự biểu hiện và/hoặc sự phân bố của GPR84.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất các dược phẩm mà có thể được sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh khác nhau, bao gồm các bệnh liên quan đến hoạt tính khác thường của GPR84 và/hoặc sự biểu hiện khác thường của GPR84 và/hoặc sự phân bố khác thường của GPR84 như các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Các mục đích và các ưu điểm khác sẽ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ việc xem xét phần mô tả chi tiết sáng chế nêu dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Các thuật ngữ nêu dưới đây được dự định là có các nghĩa như được trình bày cùng với chúng ở dưới đây và được sử dụng để hiểu phần mô tả và phạm vi dự định của sáng chế.

Khi mô tả sáng chế, mà có thể bao gồm các hợp chất, các dược phẩm chứa các hợp chất này và các phương pháp sử dụng các hợp chất và các dược phẩm này, các thuật ngữ nêu dưới đây, nếu có mặt, có các nghĩa nêu dưới đây trừ khi có quy định khác. Cũng cần phải hiểu rằng khi được mô tả trong bản mô tả này, gốc bất kỳ trong số các gốc được xác định dưới đây có thể được thế bằng nhiều phần tử thế khác nhau, và các định nghĩa tương

ứng được dự định là bao gồm cả các gốc đã được thể này trong phạm vi của chúng như được nêu dưới đây. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ ‘được thể’ sẽ được xác định như được nêu dưới đây. Cũng cần phải hiểu thêm rằng các thuật ngữ ‘các nhóm’ và ‘các gốc’ có thể được xem là có thể thay thế cho nhau khi được sử dụng trong bản mô tả này.

Mạo từ ‘một’ có thể được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ một hoặc chỉ nhiều hơn một (tức là ít nhất là một) trong số các đối tượng ngữ pháp của mạo từ này. Ví dụ ‘chất tương tự’ có nghĩa là một chất tương tự hoặc nhiều hơn một chất tương tự.

‘Alkyl’ có nghĩa là hydrocarbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon được định rõ. Các nhóm alkyl cụ thể có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Mạch nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl như metyl, etyl hoặc propyl được gắn vào chuỗi alkyl mạch thẳng. Các nhóm alkyl cụ thể là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, n-hexyl, và 1,2-dimethylbutyl. Các nhóm alkyl cụ thể có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

‘Alkylen’ chỉ các nhóm gốc alkan hóa trị hai có số lượng nguyên tử cacbon được định rõ, cụ thể là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ này được nêu ví dụ minh họa bởi các nhóm như metylen ($-\text{CH}_2-$), etylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), các chất đồng phân propylen (ví dụ, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ và $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) và nhóm tương tự.

‘Alkenylen’ chỉ các nhóm gốc alken hóa trị hai có số lượng nguyên tử cacbon và số lượng liên kết đôi được định rõ, cụ thể là từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ này được minh họa bởi các nhóm như $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$, và $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$.

‘Alkynylen’ chỉ các nhóm gốc alkyn hóa trị hai có số lượng nguyên tử cacbon và số lượng liên kết ba được định rõ, cụ thể là từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ này được minh họa bởi các nhóm như $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, và $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$.

‘Alkoxy’ chỉ nhóm O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được định rõ. Cụ thể, thuật ngữ này chỉ nhóm $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl. Các nhóm alkoxy cụ thể là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxo, n-hexoxy, và

1,2-dimethylbutoxy. Các nhóm alkoxy cụ thể là alkoxy bậc thấp, tức là có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy cụ thể khác có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

‘Amino’ chỉ gốc -NH_2 .

‘Aryl’ chỉ nhóm hydrocacbon thơm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi một nguyên tử cacbon đơn lẻ của hệ vòng thơm nguyên gốc. Cụ thể, aryl chỉ cấu trúc vòng thơm, dạng một vòng hoặc dạng nhiều vòng mà bao gồm số lượng thành phần vòng được định rõ. Các nhóm aryl cụ thể có từ 6 đến 10 thành phần vòng. Khi nhóm aryl là hệ vòng dạng một vòng, tốt hơn là nó chứa 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl cụ thể bao gồm phenyl, naphtyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl.

‘Carboxy’ chỉ gốc -C(O)OH .

‘Xycloalkyl’ chỉ các nhóm hydrocarbyl vòng không thơm có số lượng nguyên tử cacbon được định rõ. Các nhóm xycloalkyl cụ thể có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl như vậy bao gồm, ví dụ, các cấu trúc vòng đơn lẻ như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

‘Xyano’ chỉ gốc -CN .

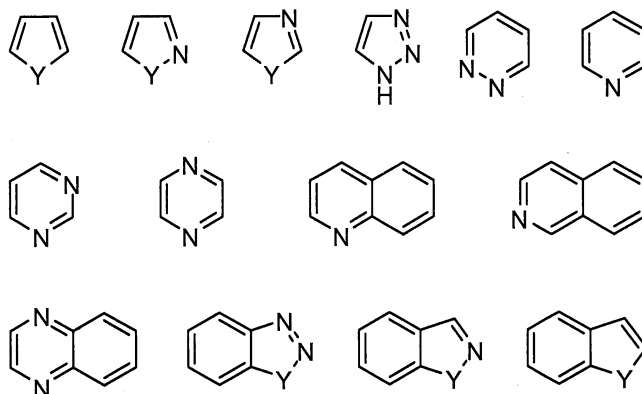
‘Halo’ hoặc ‘halogen’ chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) và iot (I). Các nhóm halo cụ thể là flo hoặc clo.

‘Hetero’ khi được sử dụng để mô tả hợp chất hoặc nhóm có mặt trên hợp chất có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong hợp chất hoặc nhóm này được thay thế bởi nguyên tử khác loại là nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Hetero có thể được áp dụng với nhóm hydrocarbyl bất kỳ trong số các nhóm hydrocarbyl nêu trên như alkyl, ví dụ heteroalkyl, xycloalkyl, ví dụ heteroxycloalkyl, aryl, ví dụ heteroaryl, và nhóm tương tự có từ 1 đến 5, và cụ thể là từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại.

‘Heteroaryl’ có nghĩa là cấu trúc vòng thơm, dạng một vòng hoặc dạng nhiều vòng, mà bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và số lượng thành phần vòng được định rõ. Các nhóm heteraryl cụ thể có từ 5 đến 10 thành phần vòng, hoặc từ 5 đến 6 thành phần vòng. Nhóm heteroaryl có thể là, ví dụ, vòng dạng một vòng có năm cạnh hoặc có sáu cạnh hoặc cấu trúc dạng hai vòng được tạo thành từ các vòng có năm và sáu cạnh đã được ngưng tụ hoặc hai vòng có sáu cạnh đã được ngưng tụ hoặc, theo ví dụ khác, hai vòng có năm cạnh đã được ngưng tụ. Mỗi vòng có thể chứa lên tới bốn nguyên tử khác loại, thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường, vòng heteroaryl sẽ chứa lên tới 4 nguyên tử khác

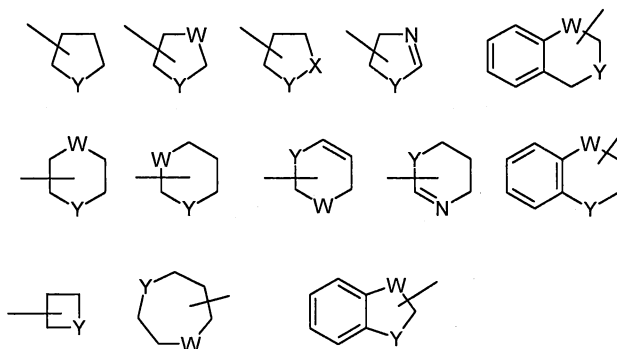
loại, thông thường hơn là lên tới 3 nguyên tử khác loại, thông thường hơn là lên tới 2, ví dụ một nguyên tử khác loại đơn lẻ. Theo một phương án, vòng heteroaryl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ vòng. Các nguyên tử nitơ trong các vòng heteroaryl có thể là bazơ, như trong trường hợp của imidazol hoặc pyridin, hoặc về cơ bản không phải bazơ như trong trường hợp của indol hoặc pyrol nitơ. Nói chung, số lượng của các nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroaryl, bao gồm các phần tử thế nhóm amino bất kỳ của vòng, sẽ là nhỏ hơn năm. Các ví dụ về nhóm heteroaryl dạng một vòng có năm cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm pyrol, furan, thiophen, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrazol, triazol và tetrazol. Các ví dụ về nhóm heteroaryl dạng một vòng có sáu cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin và triazin. Các ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl dạng hai vòng chứa vòng có năm cạnh được ngưng tụ với vòng có năm cạnh khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, imidazothiazol và imidazoimidazol. Các ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl dạng hai vòng chứa vòng có sáu cạnh được ngưng tụ với vòng có năm cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm benzfuran, benzthiophen, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzthiazol, benzisothiazol, isobenzofuran, indol, isoindol, isoindolon, indolizin, indolin, isoindolin, purin (ví dụ, adenin, guanin), indazol, pyrazolopyrimidin, triazolopyrimidin, benzodioxol và pyrazolopyridin. Các ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl dạng hai vòng chứa hai vòng có sáu cạnh đã được ngưng tụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm quinolin, isoquinolin, chroman, thiochroman, chromen, isochromen, chroman, isochroman, benzodioxan, quinolizin, benzoxazin, benzodiazin, pyridopyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, phthalazin, naphthyridin và pteridin. Các nhóm heteroaryl cụ thể là các nhóm heteroaryl có nguồn gốc từ thiophen, pyrol, benzothiophen, benzofuran, indol, pyridin, quinolin, imidazol, oxazol và pyrazin.

Các ví dụ về heteroaryl tiêu biểu bao gồm các hợp chất nêu dưới đây:



trong đó mỗi Y được chọn từ $>C=O$, NH, O và S.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘heteroxycloalkyl’ chỉ vòng và/hoặc các vòng dị vòng không thơm ổn định chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, được ngưng tụ vào đó trong đó nhóm này chứa số lượng thành phần vòng được định rõ. Các nhóm heteroxycloalkyl cụ thể có từ 4 đến 10 thành phần vòng hoặc từ 5 đến 7 thành phần vòng, hoặc từ 5 đến 6 thành phần vòng. Nhóm heteroxycloalkyl có thể là, ví dụ, vòng dạng một vòng có năm cạnh hoặc có sáu cạnh hoặc cấu trúc dạng hai vòng được tạo thành từ các vòng có năm và sáu cạnh đã được ngưng tụ hoặc hai vòng có sáu cạnh đã được ngưng tụ hoặc, theo ví dụ khác, hai vòng có năm cạnh đã được ngưng tụ. Mỗi vòng có thể chứa lên tới bốn nguyên tử khác loại thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường, vòng heteroxycloalkyl sẽ chứa lên tới 4 nguyên tử khác loại, thông thường hơn là lên tới 3 nguyên tử khác loại, thông thường hơn là lên tới 2, ví dụ một nguyên tử khác loại đơn lẻ. Theo một phương án, vòng heteroxycloalkyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ vòng. Hệ vòng dị vòng đã được ngưng tụ có thể bao gồm các vòng dạng vòng cacbon và chỉ cần bao gồm một vòng dị vòng. Các ví dụ về vòng dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholin, piperidin (ví dụ 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), pyrrolidin (ví dụ 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl và 3-pyrrolidinyl), pyrrolidon, pyran (2H-pyran hoặc 4H-pyran), dihydrothiophen, dihydropyran, dihydrofuran, dihydrothiazol, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, dioxan, tetrahydropyran (ví dụ 4-tetrahydro pyranyl), imidazolin, imidazolidinon, oxazolin, thiazolin, 2-pyrazolin, pyrazolidin, piperazin, và các N-alkyl piperazin như N-metyl piperazin. Các ví dụ khác bao gồm thiomorpholin và S-oxit và S,S-dioxit của nó (cụ thể là thiomorpholin). Các ví dụ khác nữa bao gồm azetidin, piperidon, piperazon, và các N-alkyl piperidin như N-metyl piperidin. Các ví dụ cụ thể về nhóm heteroxycloalkyl được thể hiện trong các ví dụ minh họa nêu dưới đây:



trong đó mỗi W được chọn từ CH₂, NH, O và S; và mỗi Y được chọn từ NH, O, CO, SO₂, và S.

‘Hydroxy’ chỉ gốc -OH.

‘Nitro’ chỉ gốc -NO₂.

‘Được thế’ chỉ nhóm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập với nhau được thay thế bằng (các) phần tử thế giống hoặc khác nhau.

‘Thiol’ chỉ nhóm -SH.

‘Thioalkoxy’ chỉ nhóm -SR¹⁰ khi R¹⁰ là nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được định rõ. Cụ thể là các nhóm thioalkoxy trong đó R¹⁰ là C₁-C₆ alkyl. Các nhóm thioalkoxy cụ thể là thiomethoxy, thioethoxy, n-thiopropoxy, thioisopropoxy, n-thiobutoxy, tert-thiobutoxy, sec-thiobutoxy, n-thiopentoxo, n-thiohexoxy, và 1,2-dimethylthiobutoxy. Các nhóm thioalkoxy cụ thể là thioalkoxy bậc thấp, tức là có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm thioalkoxy cụ thể khác có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘được thế bằng một hoặc nhiều’ chỉ một đến bốn phần tử thế. Theo một phương án, thuật ngữ này chỉ một đến ba phần tử thế. Theo các phương án khác, thuật ngữ này chỉ một hoặc hai phần tử thế. Theo phương án khác nữa, thuật ngữ này chỉ một phần tử thế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ sẽ biết rằng số lượng tối đa của các nguyên tử khác loại trong vòng dị vòng ổn định, khả thi về mặt hóa học, cho dù nó là thơm hay không thơm, được xác định bằng kích thước vòng, mức độ không no và hóa trị của các nguyên tử khác loại. Nói chung, vòng dị vòng có thể có từ một đến bốn nguyên tử khác loại miễn là vòng thơm khác loại này khả thi về mặt hóa học và ổn định.

‘Được dụng’ có nghĩa là được chấp nhận hoặc có thể chấp nhận được bởi cơ quan quản lý của liên bang hoặc chính phủ hoặc cơ quan tương ứng ở các nước không phải Hoa Kỳ, hoặc được liệt kê trong dược điển Hoa Kỳ hoặc dược điển thường được chấp nhận khác để sử dụng ở động vật và cụ thể hơn là ở người.

‘Muối dược dụng’ chỉ muối của hợp chất mà có thể chấp nhận trong ngành dược và có hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Cụ thể, các muối này không độc, có thể là các muối cộng axit và các muối cộng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Đặc biệt, các muối này bao gồm: (1) các muối cộng axit, được tạo thành bằng các axit vô cơ như axit clohydric, axit

bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự; hoặc được tạo thành bằng các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit suxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl) benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etan-disulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo[2,2,2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic, và dạng tương tự; hoặc (2) các muối được tạo thành khi proton có tính axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglucamin và bazơ tương tự. Các muối còn bao gồm, chỉ là ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và dạng tương tự; và khi hợp chất này chứa nhóm chức bazơ, muối của các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc, như hydroclorua, hydrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, oxalat và dạng tương tự. Thuật ngữ 'cation được dụng' chỉ đối ion dạng cation có thể chấp nhận được của nhóm chức có tính axit. Các cation như vậy được nêu ví dụ minh họa bởi các cation natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và cation tương tự.

'Chất dẫn thuốc được dụng' chỉ chất pha loãng, chất hỗ trợ, tá dược hoặc chất mang mà hợp chất theo sáng chế được sử dụng với nó.

'Tiền dược chất' chỉ các hợp chất, bao gồm các dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, mà có các nhóm có thể phân cắt được và trở thành hợp chất theo sáng chế mà có hoạt tính dược lý in vivo nhờ sự dung môi phân hoặc trong các điều kiện sinh lý. Các ví dụ như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất cholin este và dạng tương tự, các N-alkylmorpholin este và dạng tương tự.

'Solvat' chỉ các dạng hợp chất mà được kết hợp với dung môi, thường bằng phản ứng dung môi phân. Sự kết hợp vật lý này bao gồm liên kết hydro. Các dung môi thông dụng bao gồm nước, etanol, axit axetic và dung môi tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, ở dạng kết tinh và có thể được solvat hóa hoặc được hydrat hóa. Các solvat thích hợp bao gồm các solvat được dụng, như các hydrat, và còn bao gồm cả các

solvat theo hệ số tỷ lượng và các solvat không theo hệ số tỷ lượng. Trong một số trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng lưới tinh thể của chất rắn kết tinh. ‘Solvat’ bao gồm cả solvat pha dung dịch và solvat có thể phân lập được. Các solvat tiêu biểu bao gồm hydrat, etanolat và metanolat.

‘Đối tượng’ bao gồm người. Các thuật ngữ ‘người’, ‘bệnh nhân’ và ‘đối tượng’ được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này.

‘Lượng có tác dụng’ có nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho đối tượng để điều trị bệnh, đủ để thực hiện việc điều trị này đối với bệnh. “Lượng có tác dụng” có thể thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, và độ tuổi, trọng lượng, v.v., của đối tượng cần được điều trị.

‘Ngăn ngừa’ hoặc ‘việc ngăn ngừa’ chỉ việc làm giảm nguy cơ mắc phải hoặc phát triển bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm cho ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh không phát triển ở đối tượng mà có thể bị phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh, hoặc để bị mắc bệnh trước khi bắt đầu khởi phát bệnh).

Thuật ngữ ‘phòng bệnh’ liên quan đến ‘ngăn ngừa’, và chỉ biện pháp hoặc thủ tục mà có mục đích là ngăn ngừa, chứ không phải là điều trị hoặc chữa bệnh. Các ví dụ không nhằm giới hạn sáng chế về biện pháp phòng ngừa có thể bao gồm việc sử dụng các vaccin; việc sử dụng heparin có phân tử lượng thấp cho bệnh nhân nằm viện có nguy cơ bị chứng huyết khối do, ví dụ, sự bất động; và việc sử dụng tác nhân chống bệnh sốt rét như cloquin, trước khi tới thăm vùng địa lý mà ở đó bệnh sốt rét là bệnh địa phương hoặc nguy cơ nhiễm bệnh sốt rét cao.

‘Điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ bệnh hoặc rối loạn bất kỳ chỉ, theo một phương án, việc cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng bệnh hoặc làm giảm sự biểu hiện, phạm vi hoặc mức độ nghiêm trọng của ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của chúng). Theo phương án khác, ‘điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ chỉ việc cải thiện ít nhất một thông số vật lý, mà có thể không được nhận thấy rõ bởi đối tượng. Theo phương án khác nữa, ‘điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý, (ví dụ, việc làm ổn định triệu chứng có thể nhận thấy rõ), sinh lý, (ví dụ, việc làm ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác, “điều trị” hoặc “việc điều trị” chỉ việc làm chậm sự tiến triển của bệnh.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘(các) tình trạng viêm’ chỉ nhóm tình trạng bệnh lý bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp tự phát tuổi vị thành niên, bệnh viêm mạch, bệnh vảy nến, bệnh gút, bệnh dị ứng đường hô hấp (ví dụ bệnh hen, bệnh viêm mũi), bệnh viêm ruột (ví dụ Bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng), và các trạng thái bệnh do nội độc tố gây ra (ví dụ các biến chứng sau khi phẫu thuật bắc cầu hoặc các trạng thái nội độc tố mạn tính góp phần gây ra, ví dụ, bệnh suy tim mạn tính). Cụ thể, thuật ngữ này chỉ bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh dị ứng đường hô hấp (ví dụ bệnh hen) và bệnh viêm ruột.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘các bệnh nhiễm trùng’ chỉ các bệnh nhiễm trùng vi khuẩn và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tình trạng bệnh lý như bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm khuẩn huyết, chứng nhiễm nội độc tố huyết, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non-kết, bệnh lao, và các bệnh nhiễm trùng khác bao gồm, ví dụ, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, hoặc các loài vi khuẩn ruột.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘(các) bệnh tự miễn’ chỉ nhóm bệnh bao gồm bệnh tắc nghẽn đường hô hấp (bao gồm các tình trạng bệnh lý như COPD (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)), bệnh vảy nến, bệnh hen (ví dụ bệnh hen nội tại, bệnh hen ngoại lai, bệnh hen do bụi, bệnh hen ở trẻ em), cụ thể là bệnh hen mạn tính hoặc bệnh hen lưu cữu (ví dụ bệnh hen muộn và chứng tăng đáp ứng đường hô hấp), bệnh viêm phế quản, bao gồm bệnh hen phế quản, luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ I và các biến chứng liên quan đến chúng, bệnh eczema dị ứng (bệnh viêm da dị ứng), bệnh viêm da tiếp xúc và bệnh viêm da dạng eczema khác, bệnh viêm mạch, bệnh viêm ruột (ví dụ bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh xơ vữa động mạch và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ. Cụ thể, thuật ngữ này chỉ COPD, bệnh hen, bệnh vảy nến, luput ban đỏ toàn thân, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm mạch và bệnh viêm ruột.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘(các) bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa’ chỉ nhóm tình trạng bệnh lý liên quan đến sự sản xuất vượt mức hoặc dưới mức một số hormon nhất định của cơ thể, trong khi các rối loạn chuyển hóa tác động đến khả năng của cơ thể trong việc sở hữu một số dưỡng chất và vitamin nhất định. Các rối loạn nội tiết bao gồm chứng giảm năng tuyến giáp, chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh, các bệnh về tuyến cận giáp, bệnh đái tháo đường, các bệnh về tuyến thượng thận (bao gồm hội chứng Cushing và bệnh Addison), và chứng loạn chức năng buồng trứng (bao gồm hội chứng buồng trứng đa u

nang), ngoài các rối loạn khác. Một số ví dụ về rối loạn chuyển hóa bao gồm bệnh xơ nang, chứng axit phenylpyruvic-niệu (PKU), bệnh đái đường, chứng tăng lipit huyết, bệnh gút, và bệnh còi xương.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch’ bao gồm các tình trạng bệnh lý với các triệu chứng như các bệnh nhiễm trùng virus và vi khuẩn tái phát và kéo dài, và sự phục hồi chậm. Các triệu chứng không trông thấy được khác có thể là mất khả năng tiêu diệt các loài ký sinh, nấm men và mầm bệnh vi khuẩn trong ruột hoặc khắp cơ thể.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘các tình trạng viêm dây thần kinh’ chỉ các bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi các thiếu hụt thần kinh đột ngột liên quan đến bệnh viêm, sự phá hủy myelin, và sự phá hủy trục thần kinh, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tình trạng bệnh lý như hội chứng Guillain-Barré (GBS), bệnh xơ cứng rải rác, sự thoái hóa trục thần kinh, bệnh viêm não-tủy tự miễn.

‘(Các) hợp chất theo sáng chế’, và các cách diễn đạt tương đương, có nghĩa là bao gồm các hợp chất có (các) công thức như được nêu trong bản mô tả này, cách diễn đạt này bao gồm các muối được dụng, và các solvat, ví dụ, các hydrat, và các solvat của các muối được dụng khi văn cảnh cho phép điều này. Tương tự, việc đề cập đến các hợp chất trung gian, cho dù bản thân chúng có được yêu cầu bảo hộ hay không, có nghĩa là bao gồm các muối và các solvat của chúng, khi văn cảnh cho phép điều này.

Khi các khoảng giá trị được đề cập đến trong bản mô tả này, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, C₁₋₆ alkyl, phần trích dẫn của khoảng giá trị cần được xem là đại diện của mỗi thành viên của khoảng giá trị này.

Các dẫn xuất khác của các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ở cả dạng axit và dẫn xuất axit của chúng, nhưng ở dạng nham axit thường mang lại các ưu điểm về độ tan, tính tương thích với mô, hoặc sự giải phóng trễ ở động vật có vú (xem ấn phẩm Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Các tiền dược chất bao gồm các dẫn xuất axit đã biết rõ đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, các este được điều chế bằng phản ứng của axit gốc với rượu thích hợp, hoặc các amit được điều chế bằng phản ứng của hợp chất axit gốc với amin được thế hoặc không được thế, hoặc các anhydrit của axit, hoặc các anhydrit hỗn hợp. Các este, các amit và các anhydrit béo hoặc thơm đơn giản có nguồn gốc từ các nhóm axit nằm trên các hợp chất theo sáng chế là các tiền dược chất đặc biệt hữu dụng. Trong một số trường hợp, mong muốn điều chế các

tiền được chất dạng este kép như các (axyloxy)alkyl este hoặc các ((alkoxycacbonyl)oxy)alkyleste. Các tiền được chất như vậy cụ thể là $C_1 - C_8$ alkyl, và C_{6-10} aryl được thế hoặc không được thế, các este của các hợp chất theo sáng chế.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘biến thể đồng vị’ chỉ hợp chất chứa tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị tại một hoặc nhiều nguyên tử trong số các nguyên tử cấu thành hợp chất này. Ví dụ, ‘biến thể đồng vị’ của hợp chất có thể chứa một hoặc nhiều chất đồng vị không phóng xạ, như ví dụ, đơteri (2H hoặc D), cacbon-13 (^{13}C), nitơ-15 (^{15}N), hoặc dạng tương tự. Cần phải hiểu rằng, trong hợp chất mà việc thế đồng vị này được thực hiện, các nguyên tử nêu dưới đây, khi có mặt, có thể thay đổi, sao cho, ví dụ, hydro bất kỳ có thể là $^2H/D$, cacbon bất kỳ có thể là ^{13}C , hoặc nitơ bất kỳ có thể là ^{15}N , và sự có mặt và sự sắp xếp của các nguyên tử này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Tương tự, sáng chế có thể bao gồm việc điều chế các biến thể đồng vị bằng các chất đồng vị phóng xạ, trong trường hợp, ví dụ, khi các hợp chất thu được có thể được sử dụng cho các nghiên cứu phân phối thuốc và/hoặc cơ chất trong mô. Các chất đồng vị phóng xạ triti, tức là 3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , đặc biệt hữu dụng cho mục đích này xét về sự kết hợp dễ dàng và cách thức phát hiện có sẵn của chúng. Ngoài ra, các hợp chất có thể được điều chế theo cách được thế bằng các chất đồng vị phát xạ positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , và sẽ hữu dụng trong các nghiên cứu định vị phát xạ positron (PET: Positron Emission Topography) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể cơ chất.

Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất được nêu trong bản mô tả này, dù có tính phóng xạ hay không, đều được dự định là được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Cũng cần phải hiểu rằng các hợp chất mà có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về bản chất hoặc trình tự liên kết của các nguyên tử của chúng hoặc sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là ‘các chất đồng phân’. Các chất đồng phân mà khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là ‘các chất đồng phân lập thể’.

Các chất đồng phân lập thể mà không phải là các ảnh gương của nhau được gọi là ‘các chất đồng phân không đối quang’ và các chất đồng phân lập thể mà là các ảnh gương của nhau không thể đặt chồng khít lên nhau được được gọi là ‘các chất đồng phân đối ảnh’. Khi hợp chất có tâm bất đối xứng, ví dụ, nó được liên kết với bốn nhóm khác nhau, cặp chất đồng phân đối ảnh là có thể xảy ra. Chất đồng phân đối ảnh có thể được đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối của tâm bất đối xứng của nó và được mô tả bằng các quy tắc lập trình tự R và

S của Cahn và Prelog, hoặc bằng cách trong đó phân tử quay mặt phẳng ánh sáng phân cực và được gọi tên là quay phải hoặc quay trái (tức là dưới dạng các chất đồng phân (+) hoặc (-), một cách tương ứng). Hợp chất không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chứa tỷ lệ tương đương của các chất đồng phân đối ảnh được gọi là 'hỗn hợp raxemic'.

'Các tautome' chỉ các hợp chất mà là các dạng có thể thay thế cho nhau của cấu trúc hợp chất cụ thể, và khác nhau về sự dịch chuyển của các nguyên tử hydro và các electron. Vì vậy, hai cấu trúc có thể ở trạng thái cân bằng thông qua sự chuyển động của các electron π và nguyên tử (thường là H). Ví dụ, enol và keton là các tautome vì chúng được chuyển hóa qua lại nhanh chóng bằng cách xử lý bằng axit hoặc bazơ. Ví dụ khác về hiện tượng tautome là các dạng axi- và nitro- của phenylnitrometan, mà được tạo thành theo cách tương tự bằng cách xử lý bằng axit hoặc bazơ.

Các dạng tautome có thể có liên quan đến việc đạt được tính phản ứng hóa học và hoạt tính sinh học tối ưu của hợp chất đang quan tâm.

Hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng; do đó, các hợp chất này có thể được tạo ra dưới dạng các chất đồng phân lập thể (R) hoặc (S) riêng lẻ hoặc dưới dạng các hỗn hợp của chúng.

Trừ khi có quy định khác, việc mô tả hoặc đặt tên hợp chất cụ thể trong bản mô tả sáng chế và các yêu cầu bảo hộ được dự định là bao gồm cả các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ và các hỗn hợp, raxemic hoặc các dạng khác, của chúng. Các phương pháp xác định hóa học lập thể và tách các chất đồng phân lập thể là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

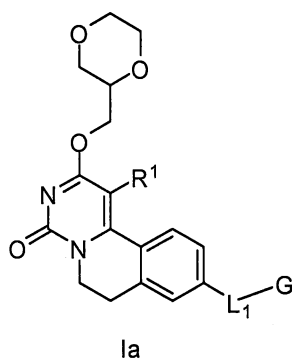
Cần phải hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa để thu được các chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học.

Hợp chất

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới đối kháng GPR84 và có thể hữu dụng để điều trị các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và phương pháp điều trị các bệnh liên quan đến các tình trạng viêm (ví dụ các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch, bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế GPR84.

Theo đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

R^1 là H, Me, hoặc halo;

L_1 không có mặt hoặc là -O-, -S-, hoặc -NR^{4a}-;

G là:

R^2 ,

-W-L₂-R², hoặc

-W-L₃-R³;

W là C₁₋₄ alkylen, C₂₋₄ alkenylen có một liên kết đôi, hoặc C₂₋₄ alkynylen có một liên kết ba;

L_2 không có mặt hoặc là -O-;

R^2 là:

- H,

- C₁₋₈ alkyl, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ

o OH,

- halo,
- CN,
- C₁₋₆ alkoxy,
- C₃₋₇ xycloalkyl,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O,
- heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, và
- phenyl,
- C₄₋₇ xycloalkenyl chứa một liên kết đôi,
- heteroxycloalkenyl có từ 5 đến 7 cạnh chứa một liên kết đôi, và một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S,
- C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁶ độc lập được chọn, hoặc
- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁶ độc lập được chọn;

L₃ là -NR^{4b}-;

R³ là:

- C₁₋₄ alkyl được thế bằng:
 - C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, hoặc
 - heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn,

- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, hoặc

- C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn;

Mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl;

R^5 là oxo hoặc R^6 ;

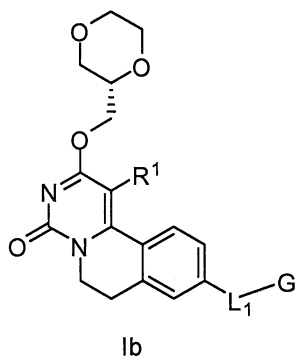
R^6 là:

- OH,
- halo,
- $-NO_2$,
- C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,
- C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,
- C_{3-7} xycloalkyl,
- $-C(=O)OR^8$,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl,
- $-CN$,
- phenyl,
- $-O$ -phenyl,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, hoặc
- heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo, và $-C(=O)OR^{11}$ độc lập được chọn;

R^7 là C_{1-4} alkyl, hoặc halo; và

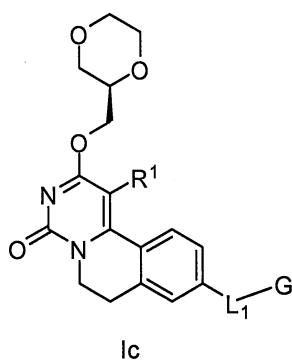
mỗi nhóm trong số các nhóm R^8 , R^9 , R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib:



trong đó R^1 , L_1 và G là như được mô tả ở trên.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ic:

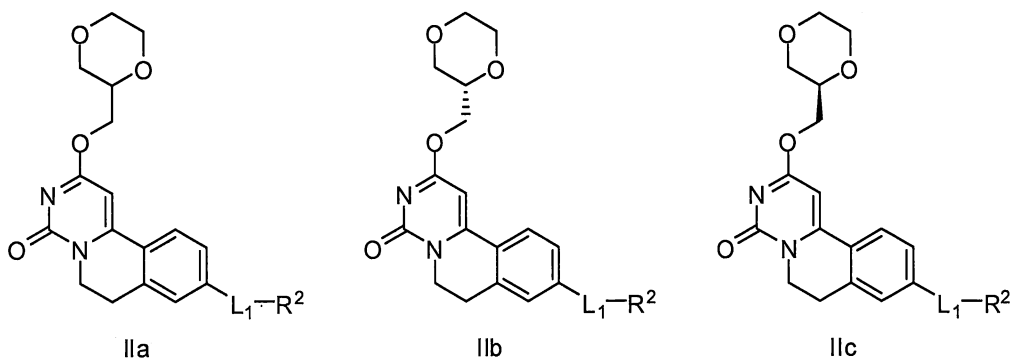


trong đó R^1 , L_1 và G là như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Ia, Ib hoặc Ic, trong đó R^1 là Me, F, hoặc Cl.

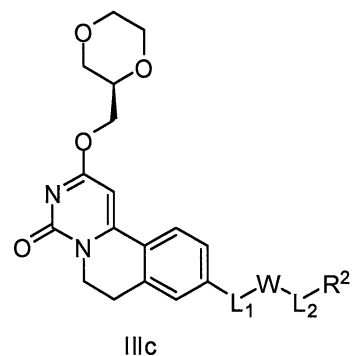
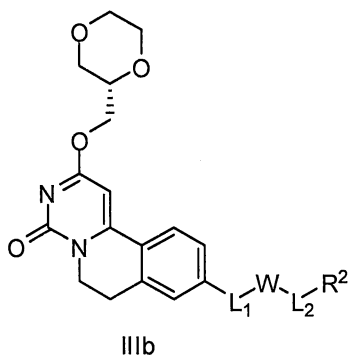
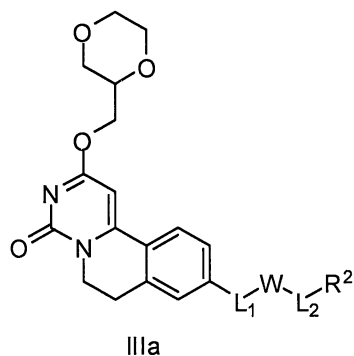
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Ia, Ib hoặc Ic, trong đó R^1 là H.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIa, IIb, hoặc IIc:



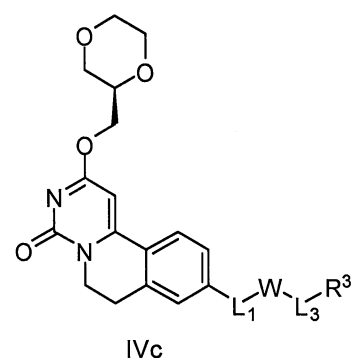
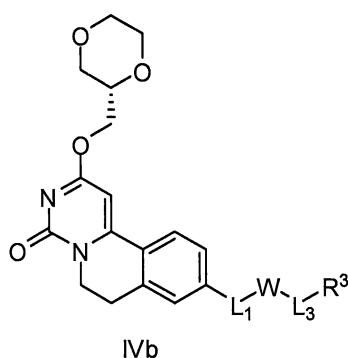
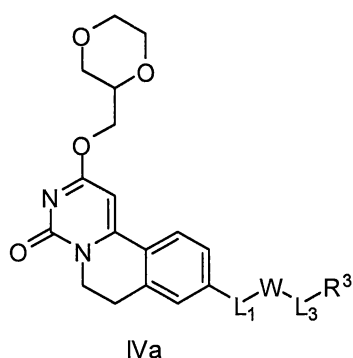
trong đó L_1 , và R^2 là như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIIa, IIIb, hoặc IIIc:



trong đó L_1 , W , L_2 , và R^2 là như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IVa, IVb, hoặc IVc:



trong đó L_1 , W , L_3 , và R^3 là như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IVc, trong đó L_1 không có mặt, hoặc là $-O-$. Theo phương án được ưu tiên, L_1 không có mặt.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IVc, trong đó L_1 là $-NR^{4a}-$, trong đó R^{4a} là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, R^{4a} là H, Me, Et, hoặc xyclopropyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^{4a} là H.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IVc, trong đó W là C_{1-4} alkylen. Theo phương án được ưu tiên, W là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-CH_2-$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IVc, trong đó W là C_{2-4} alkenylen có một liên kết đôi. Theo phương án được ưu tiên, W là $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, hoặc $-CH=CH-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-CH=CH-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-CH=CH-$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IVc, trong đó W là C_{2-4} alkynylen có một liên kết ba. Theo phương án được ưu tiên, W là $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, hoặc $-C\equiv C-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-C\equiv C-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-C\equiv C-$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IIIc, trong đó L_2 không có mặt. Theo phương án khác, L_2 là $-O-$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IIIc, trong đó L_1 không có mặt hoặc là $-O-$, W là C_{1-4} alkylen; và L_2 và R^2 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, W là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên khác, W là $-CH_2-CH_2-$.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IIIc, trong đó L_1 không có mặt hoặc là $-O-$, W là C_{2-4} alkenylen có một liên kết đôi; và L_2 và R^2 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, W là $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, hoặc $-CH=CH-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-CH=CH-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-CH=CH-$.

Theo phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IIIc, trong đó L_1 không có mặt, W là C_{2-4} alkynylen có một liên kết ba; và L_2 và R^2 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, W là $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, hoặc $-C\equiv C-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-C\equiv C-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-C\equiv C-$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IIIc, trong đó L_1 và L_2 không có mặt, W là C_{1-4} alkylen; và R^2 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, W là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-CH_2-$.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IIIc, trong đó L_1 và L_2 không có mặt, W là C_{2-4} alkenylen có một liên kết đôi; và R^2 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, W là $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, hoặc $-CH=CH-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-CH=CH-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-CH=CH-$.

Theo phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, hoặc IIIa-IIIc, trong đó L_1 và L_2 không có mặt, W là C_{2-4} alkynylen có một liên kết ba; và R^2 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, W là $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, hoặc $-C\equiv C-CH_2-$. Theo phương án được ưu tiên hơn, W là $-C\equiv C-$. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, W là $-CH_2-C\equiv C-$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là H.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, hoặc t-Bu. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là Me, Et, i-Pr hoặc t-Bu. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là t-Bu.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ OH, halo, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O), heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O), và phenyl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, hoặc t-Bu được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ OH, halo, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O), heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O), và phenyl. Theo phương án được ưu tiên khác, là C_{1-8} alkyl được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, Oi-Pr, xyclopropyl, xyclobutyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyralolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, hoặc t-Bu được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, xyclopropyl, xyclobutyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydropyranyl, pyralolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và phenyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl được thế bằng một nhóm được chọn từ OH, halo, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O), heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O), và phenyl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, hoặc t-Bu được thế bằng một nhóm được chọn từ OH, halo, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O), heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O), và phenyl. Theo phương án được ưu tiên khác, là C_{1-8} alkyl được thế bằng một nhóm được chọn từ OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, xyclopropyl, xyclobutyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyralolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, hoặc t-Bu được thế bằng một nhóm được chọn từ OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyralolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là $-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)-C_2H_5$, $-CH(OH)-C_3H_7$, $-C(OH)(C_2H_5)_2$, $-C(OH)H-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH(OCH_3)-CH_3$, $-C(OCH_3)H-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-xyclopropyl$, $-CH_2-xyclopentyl$, $-CH_2-oxetanyl$, $-CH_2-tetrahydrofuranyl$, hoặc $-CH_2-tetrahydropyranyl$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là C_{4-7} xycloalkenyl chứa một liên kết đôi. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là xyclohexenyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là heteroxycloalkenyl có từ 5 đến 7 cạnh chứa một liên kết đôi, và một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là dihydropyranyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là

xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là xyclopropyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một đến ba nhóm R^5 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là R^6 , và R^6 được chọn từ OH.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, trong đó R^2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, R^2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O được thế bằng một đến ba nhóm R^5 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 được chọn từ oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, và C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 được chọn từ oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, và C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một đến ba nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl, mỗi trong chúng được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, Oi-Pr, -CN, xyclopropyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, hoặc phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl, mỗi trong chúng được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, -CN, xyclopropyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, và phenyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, R^2 là C_{6-10} aryl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là phenyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-IIIc, R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 nhóm được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $-C(=O)NR^9R^{10}$, và mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo phương án được ưu tiên hơn khác nữa, R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $-C(=O)NR^9R^{10}$, và mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ F, Cl, CN, Me, $-OMe$, $-OEt$, và $-NHC(=O)Me$. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $-C(=O)NH_2$, và $-C(=O)NHMe$.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, IVa, IVb hoặc IVc, trong đó L_3 là $-NR^{4b}-$, và R^{4b} là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, R^{4b} là H, Me, Et, hoặc xyclopropyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^{4a} là H.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, IVa, IVb hoặc IVc, trong đó R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là Me hoặc Et, mỗi trong chúng được thế bằng C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn), hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập

được chọn. Theo phương án được ưu tiên khác, R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng phenyl, hoặc pyridyl, mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng phenyl, hoặc pyridyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng phenyl, hoặc pyridyl, mỗi trong chúng được thế bằng Me, Et, F, hoặc Cl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^3 là Me hoặc Et, mỗi trong chúng được thế bằng phenyl, hoặc pyridyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^3 là Me hoặc Et, mỗi trong chúng được thế bằng phenyl, hoặc pyridyl, mỗi trong chúng được thế bằng Me, Et, F, hoặc Cl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, IVa, IVb hoặc IVc, trong đó R^3 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là pyridyl.

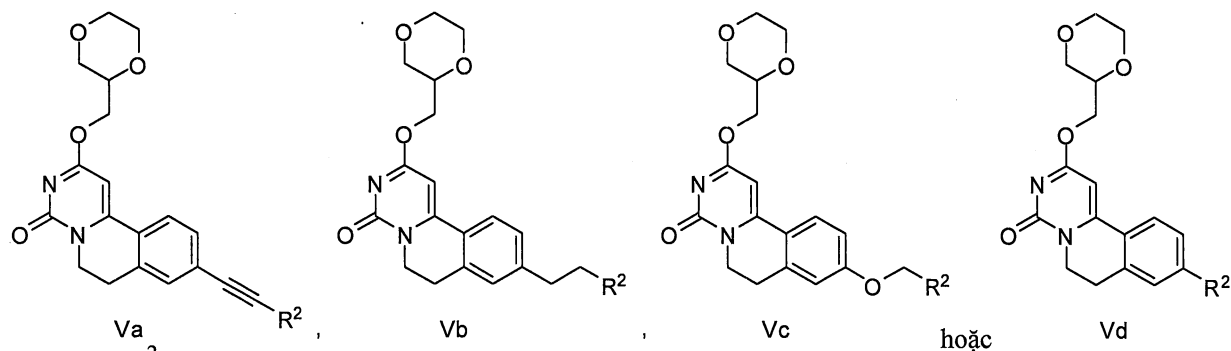
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, IVa, IVb, hoặc IVc, trong đó R^3 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^7 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là pyridyl, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^7 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên khác, R^3 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^7 được chọn từ Me, Et, F, và Cl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^3 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^7 được chọn từ Me, Et, F, và Cl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^3 là pyridyl được thế bằng một nhóm R^7 được chọn từ Me, Et, F, và Cl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, IVa, IVb, hoặc IVc, trong đó R^3 là C_{6-10} aryl. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là phenyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức Ia-Ic, IVa, IVb, hoặc IVc, trong đó R^3 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^7 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là phenyl, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^7 là như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên khác, R^3 là

C₆₋₁₀ aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R⁷ được chọn từ Me, Et, F, và Cl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R³ là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R⁷ được chọn từ Me, Et, F, và Cl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R³ là phenyl được thế bằng một nhóm R⁷ được chọn từ Me, Et, F, và Cl.

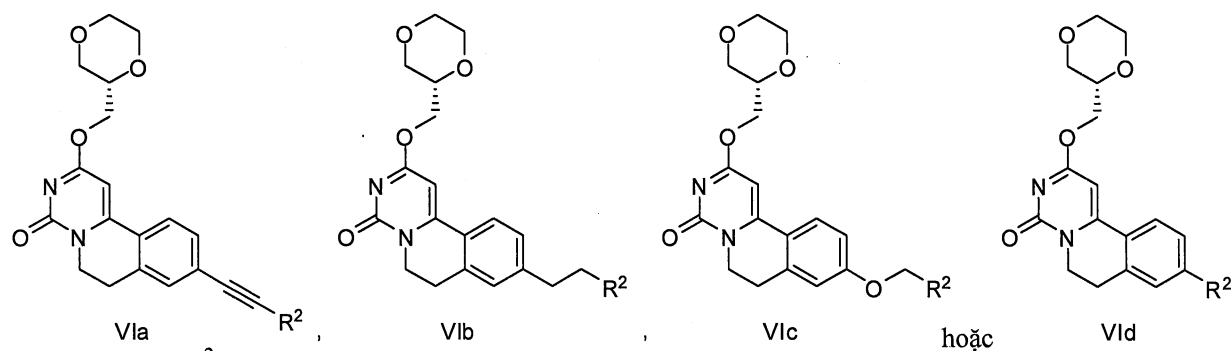
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Va, Vb, Vc hoặc Vd:



trong đó R² là như được mô tả ở trên.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế không có công thức Va, Vb, Vc hoặc Vd.

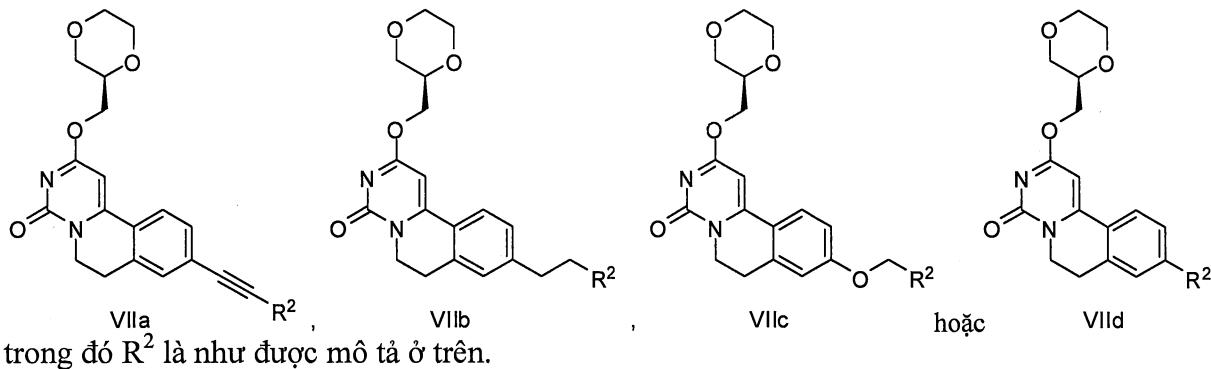
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức VIa, VIb, VIc hoặc VIId:



trong đó R² là như được mô tả ở trên.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế không có công thức VIa, VIb, VIc hoặc VIId.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức VIIa, VIIb, VIIc hoặc VIId:



Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, hoặc VIIb, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là xyclopropyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, hoặc VIIb, trong đó R^2 không phải là C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 không phải là xyclopropyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, hoặc VIIb, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một đến ba nhóm R^5 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, và C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là OH.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, hoặc VIIb, trong đó R^2 không phải là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một đến ba nhóm R^5 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 không phải là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 . Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 không phải là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một

nhóm R^5 , trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, và C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, và C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm R^5 , trong đó R^5 là OH.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc, VId, VIIc hoặc VIId, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc, VId, VIIc hoặc VIId, trong đó R^2 không phải là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O. Theo phương án được ưu tiên, R^2 không phải là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc, VId, VIIc hoặc VIId, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một đến ba nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl, mỗi trong chúng được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn,

trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, Oi-Pr, -CN, xyclopropyl, pyrrolidiny, morpholiny, piperidiny, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridiny, pyraziny, pyrimidiny, indanyl, hoặc indazolyl, mỗi trong chúng được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, -CN, xyclopropyl, pyrrolidiny, morpholiny, piperidiny, và phenyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc, VId, VIIc hoặc VIId, trong đó R^2 không phải là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một đến ba nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 không phải là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 không phải là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridiny, pyraziny, pyrimidiny, indanyl, hoặc indazolyl, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 không phải là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 không phải là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridiny, pyraziny, pyrimidiny, indanyl, hoặc indazolyl, mỗi trong chúng được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 không phải là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập

được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, $-CF_3$, $-OMe$, $-OEt$, Oi-Pr, $-CN$, xyclopropyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, và phenyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 không phải là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl, mỗi trong chúng được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, $-CF_3$, $-OMe$, $-OEt$, $-Oi-Pr$, $-CN$, xyclopropyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, và phenyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc, VId, VIIc hoặc VIId, trong đó R^2 là C_{6-10} aryl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là phenyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc hoặc VId, trong đó R^2 không phải là C_{6-10} aryl. Theo phương án được ưu tiên, R^2 không phải là phenyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc, VId, VIIc hoặc VIId, trong đó R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $-C(=O)NR^9R^{10}$, và mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $-C(=O)NR^9R^{10}$, và mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ F, Cl, CN, Me, $-OMe$, $-OEt$, - và $-NHC(=O)Me$. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $C(=O)NH_2$, và $-C(=O)NHMe$.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức Vc, Vd, VIc, VId, VIIc hoặc VIId, trong đó R^2 không phải là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 độc

lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên, R^2 không phải là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên hơn, R^2 không phải là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 không phải là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $-C(=O)NR^9R^{10}$, và mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo phương án được ưu tiên hơn khác, R^2 không phải là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 không phải là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa, R^2 không phải là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $-C(=O)NR^9R^{10}$, và mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa R^2 không phải là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - và $-NHC(=O)Me$. Theo phương án được ưu tiên nhất khác nữa R^2 không phải là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn, trong đó mỗi nhóm R^6 được chọn từ $C(=O)NH_2$, và $-C(=O)NHMe$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được chọn từ:

9-Alyloxy-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,
 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,
 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,
 [2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-axetonitril,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxazol-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(pyridin-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(3,5-Diclo-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Benzofuran-2-yl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

tert-butyl este của axit 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-indol-1-carboxylic,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indol-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-metyl-3H-imidazol-4-yletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(5-tert-Butyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

metylami của axit 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-carboxylic,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pent-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyridin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyrazin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indazol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzamid,

5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-2-flo-benzamid,

N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-phenyl}-acetamid,

9-Xyclopropyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-hydroxy-xyclopentyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyrimidin-5-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclohex-1-enyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-methyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-2-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pent-4-ynitril,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxy-phenyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-3-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-N-metyl-benzamit,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2-Clo-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-3-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-4-flo-benzamit,
- 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-5-flo-benzamit,
- 9-(3,3-Dimetyl-but-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-4-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-isoxazol-5-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-metyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-cacbonitril,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-etoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2,3-Dimetoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3-Clo-2-metoxy-pyridin-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-isonicotinonitril,
- 9-(2,5-Dimetoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(2,6-Dimetoxy-pyridin-3-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-nicotinonitril,

9-tert-Butoxymetyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-phenyl-oxazol-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(5-tert-Butyl-oxazol-2-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(5-Xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclopentyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclohexyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-hex-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-[3-(Benzyl-metyl-amino)-prop-1-ynyl]-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-5-metyl-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclopropyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-phenyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(3-Benzylamino-prop-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[(furan-2-ylmetyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[1-(3-metyl-butyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methyl-furan-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,
- 2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,
- 9-(5-Xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-etylnyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyrimidin-2-yletylnyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopentylloxymetyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopropyletylnyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2-Xyclopropyl-ethyl)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopentylloxymethyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Alyloxy-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Alyloxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-yloxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-prop-1-ynyl}-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pentyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2-Xyclopropyl-ethyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxetan-3-yloxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2,2-Dimethyl-butylamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-ethyl-hexylamino)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metoxo-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-etoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopropylmetoxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-flo-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-metoxo-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-etoxy-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-flo-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2,2-Dimetyl-propoxymetyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclohexyloxymetyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopropylmetoxymetyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(4,4-Dimetyl-pentyloxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3-Xcyclopropyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xcyclohexylamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xcyclopentylmethoxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(Xcyclohexyl-methyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(Xcyclohexylmethyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-ethyl-3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2,2-Dimetyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmetoxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-metoxy-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(oxetan-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3-Xyclopropyl-propoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[2-(1-hydroxy-xyclopentyl)-etyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được chọn từ:

- 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[2-(1-hydroxy-xyclopentyl)-etyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-propoxy-etoxyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-propoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on, và

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là 9-xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế không phải là 9-xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế không phải là biến thể đồng vị.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế được thể hiện dưới dạng bazơ tự do.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế là muối được dụng.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế được thể hiện dưới dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế là solvat.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế là solvat của muối được dụng của hợp chất.

Theo một số khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất tiền được chất và dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế có công thức nêu trên. Các tiền được chất là các dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, mà có các nhóm có thể phân cắt được bằng cách chuyển hóa và trở thành hợp chất theo sáng chế mà có hoạt tính dược lý in vivo nhờ sự dung môi phân hoặc trong các điều kiện sinh lý. Các ví dụ như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất cholin este và dạng tương tự, các N-alkylmorpholin este và dạng tương tự.

Các dẫn xuất khác của các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ở cả dạng axit và dẫn xuất axit của chúng, nhưng dạng nhạy axit thường mang lại các ưu điểm về độ tan, tính tương thích với mô, hoặc sự giải phóng trễ ở động vật có vú (xem ấn phẩm Bundgard, H. Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Các tiền được chất bao

gồm các dẫn xuất axit đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, các este được điều chế bằng phản ứng của axit gốc với rượu thích hợp, hoặc các amit được điều chế bằng phản ứng của hợp chất axit gốc với amin được thế hoặc không được thế, hoặc các anhydrit axit, hoặc các anhydrit hỗn hợp. Các este, các amit và các anhydrit béo hoặc thơm đơn giản có nguồn gốc từ các nhóm axit nằm trên các hợp chất theo sáng chế là các tiền được chất được ưu tiên. Trong một số trường hợp, mong muốn điều chế các tiền được chất dạng este kép như các (axyloxy)alkyl este hoặc các ((alkoxycacbonyl)oxy)alkyleste. Đặc biệt hữu dụng là $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl, aryl, aryl được thế $C_7 - C_{12}$, và các $C_7 - C_{12}$ arylalkyl este của các hợp chất theo sáng chế.

Mặc dù các nhóm được định rõ cho mỗi phương án đã được liệt kê tổng quát ở trên một cách riêng biệt, hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó một vài hoặc mỗi phương án trong công thức nêu trên, cũng như các công thức khác được trình bày trong bản mô tả này, được chọn từ một hoặc nhiều thành viên hoặc nhóm trong số các thành viên hoặc nhóm cụ thể được chỉ định một cách tương ứng, cho mỗi giá trị biến đổi. Vì vậy, sáng chế được dự định là bao gồm tất cả các tổ hợp của các phương án như vậy trong phạm vi của nó.

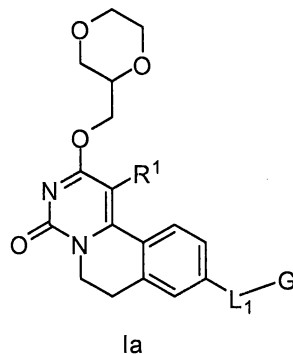
Mặc dù các nhóm được định rõ cho mỗi phương án đã được liệt kê tổng quát ở trên một cách riêng biệt, hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất mà một hoặc nhiều giá trị biến đổi (ví dụ, các nhóm R) cho nó được chọn từ một hoặc nhiều phương án theo công thức bất kỳ trong số các công thức được liệt kê ở trên. Vì vậy, sáng chế được dự định là bao gồm tất cả các tổ hợp của các giá trị biến đổi từ phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong phạm vi của nó.

Theo cách khác, việc loại trừ một hoặc nhiều giá trị biến đổi trong số các giá trị biến đổi được định rõ ra khỏi một nhóm hoặc phương án, hoặc các tổ hợp của chúng cũng được dự định bởi sáng chế.

THEO MỘT SỐ PHƯƠNG ÁN, SÁNG CHẾ ĐỀ CẬP ĐẾN:

1. Hợp chất có công thức Ia:

21572



trong đó:

R^1 là H, Me, hoặc halo;

L_1 không có mặt hoặc là -O-, -S-, hoặc -NR^{4a}-;

G là:

R^2 ,
 -W- L_2 - R^2 , hoặc
 -W- L_3 - R^3 ;

W là C₁₋₄ alkylen, C₂₋₄ alkenylen có một liên kết đôi, hoặc C₂₋₄ alkynylen có một liên kết ba;

L_2 không có mặt hoặc là -O-;

R^2 là:

- H,
- C₁₋₈ alkyl, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ:
 - o OH,
 - o halo,
 - o CN,
 - o C₁₋₆ alkoxy,
 - o C₃₋₇ xycloalkyl,
 - o heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O,
 - o heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, và
 - o phenyl,
- C₄₋₇ xycloalkenyl chứa một liên kết đôi,

- heteroxycloalkenyl có từ 5 đến 7 cạnh chứa một liên kết đôi, và một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S,
- C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁶ độc lập được chọn, hoặc
- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁶ độc lập được chọn;

L₃ là -NR^{4b}-;

R³ là:

- C₁₋₄ alkyl được thế bằng:
 - o C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, hoặc
 - o heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn,
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, hoặc
- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn;

Mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và C₃₋₇ xycloalkyl;

R⁵ là oxo hoặc R⁶;

R⁶ là:

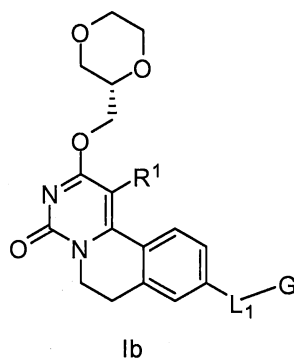
- OH,
- halo,
- -NO₂,
- C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,

- C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,
- C_{3-7} xycloalkyl,
- $-C(=O)OR^8$,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl,
- $-CN$,
- phenyl,
- $-O$ -phenyl,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, hoặc
- heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo), và $-C(=O)OR^{11}$ độc lập được chọn;

R^7 là C_{1-4} alkyl, hoặc halo; và

mỗi nhóm trong số các nhóm R^8 , R^9 , R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl, hoặc muối được dụng, hoặc solvat, hoặc solvat của muối được dụng.

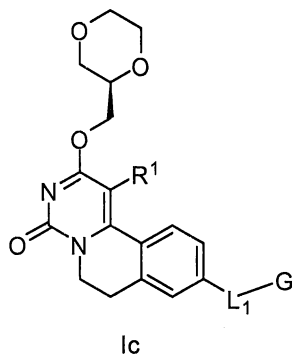
2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Ib:



trong đó R^1 , L_1 và G là như được mô tả ở trên.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Ic:

21572

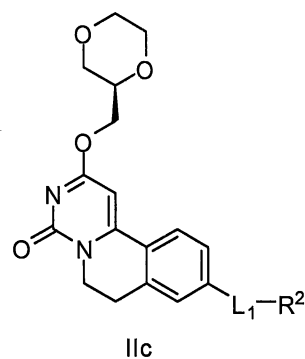
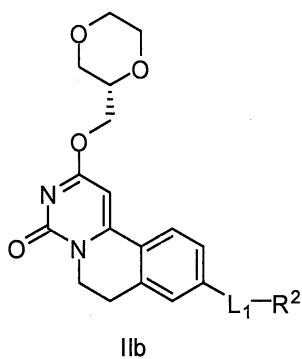
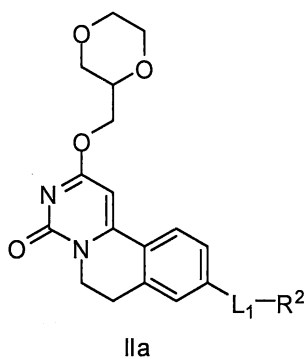


trong đó R^1 , L_1 và G là như được mô tả ở trên.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là Me, F, hoặc Cl.

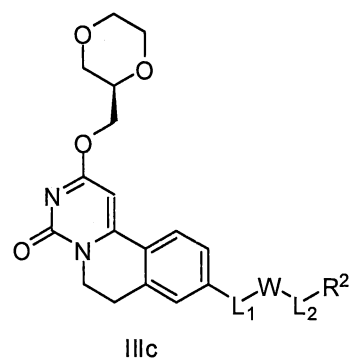
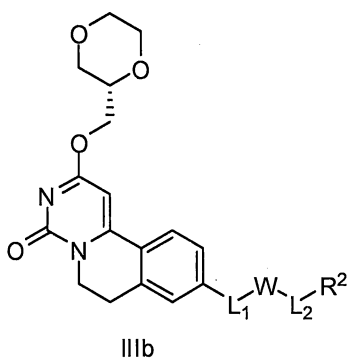
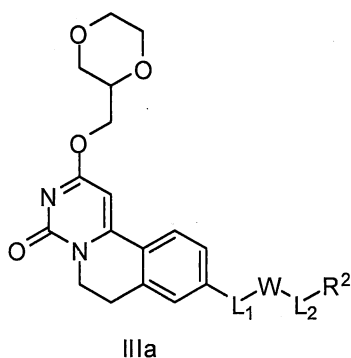
5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là H.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức IIa, IIb hoặc IIc:



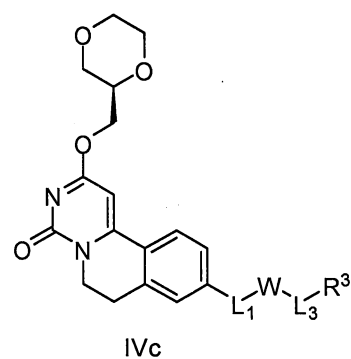
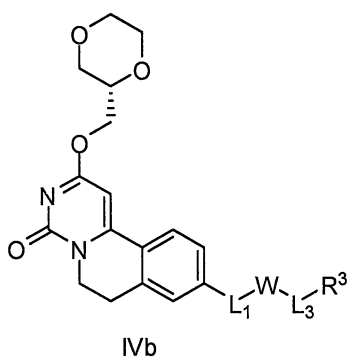
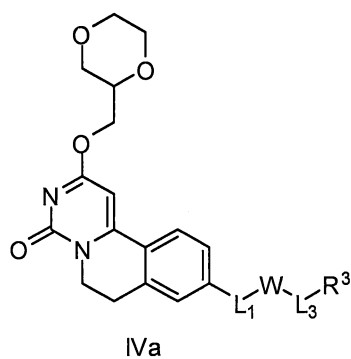
trong đó L_1 , và R^2 là như được xác định trong điểm 1.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức IIIa, IIIb, hoặc IIIc:



trong đó L_1 , W , L_2 , và R^2 là như được mô tả ở trên.

8. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức IVa, IVb, hoặc IVc:



trong đó L_1 , W , L_3 , và R^3 là như được xác định trong điểm 1.

9. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó L_1 không có mặt.

10. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó L_1 is-O-.

11. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó L_1 là $-NR^{4a}-$, và R^{4a} là H, Me, Et, hoặc xyclopropyl.

12. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó L_1 là $-NR^{4a}-$, và R^{4a} là H.

13. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 7 đến 11, trong đó W là C_{1-4} alkylen.

14. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 13, trong đó W là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

15. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 14, trong đó W là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

16. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 7 đến 11, trong đó W là C_{2-4} alkenylen có một liên kết đôi.

17. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 16, trong đó W là $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

18. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 17, trong đó W là $-\text{CH}=\text{CH}-$.

19. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 7 đến 11, trong đó W là C_{2-4} alkynylen có một liên kết ba.

20. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 19, trong đó W là $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, hoặc $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$.

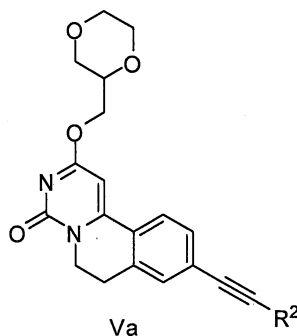
21. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 20, trong đó W là $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

22. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 7, hoặc từ 9 đến 21, trong đó L_2 là $-O-$.
23. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 7, hoặc từ 9 đến 21, trong đó L_2 không có mặt.
24. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 7, hoặc từ 9 đến 21, trong đó L_1 và L_2 không có mặt, và W là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$.
25. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm từ 1 đến 5, 7, hoặc từ 9 đến 21, trong đó L_1 và L_2 không có mặt, và W là $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, hoặc $-CH=CH-CH_2-$.
26. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm từ 1 đến 5, 7, hoặc từ 9 đến 21, trong đó L_1 và L_2 không có mặt, và W là $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, hoặc $-C\equiv C-CH_2-$.
27. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là H.
28. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl.
29. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 28, trong đó R^2 là Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, hoặc t-Bu.
30. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl được thế bằng một nhóm được chọn từ OH, halo, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O), heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O), và phenyl.
31. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, hoặc t-Bu, mỗi trong chúng được thế bằng một nhóm được chọn từ OH, halo, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O), heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh (chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O), và phenyl.
32. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 30, trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl được thế bằng một nhóm được chọn từ OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, xyclopropyl, xyclobutyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyralolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và phenyl.

33. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là C_{4-7} xycloalkenyl chứa một liên kết đôi.
34. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 33, trong đó R^2 là xyclohexenyl.
35. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là heteroxycloalkenyl có từ 5 đến 7 cạnh chứa một liên kết đôi, và một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S.
36. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 35, trong đó R^2 là dihydropyranyl.
37. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl.
38. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một nhóm R^5 .
39. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 38, trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, và C_{1-6} alkyl.
40. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 37, 38 hoặc 39, trong đó R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.
41. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O.
42. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O, được thế bằng một nhóm R^5 .
43. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 42, trong đó R^5 được chọn từ oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 được chọn từ OH, và C_{1-6} alkyl.
44. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 41, 42 hoặc 43, trong đó R^2 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl.
45. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O.
46. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn.

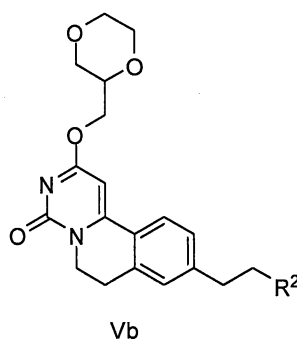
47. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 46, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl.
48. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 45, 46 hoặc 47, trong đó R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl.
49. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là C_{6-10} aryl.
50. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc từ 9 đến 25, trong đó R^2 là C_{6-10} aryl, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn.
51. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 50, trong đó R^6 được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, -NHC(=O)- C_{1-4} alkyl, và -C(=O)NR⁹R¹⁰, trong đó mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.
52. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 49, 50 hoặc 51, trong đó R^2 là phenyl.
53. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 8 đến 21, trong đó L_3 là -NR^{4b}-, và R^{4b} là H, Me, Et, hoặc xyclopropyl.
54. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 8 đến 21, trong đó R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng phenyl, hoặc pyridyl.
55. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 8 đến 21, trong đó R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng phenyl, hoặc pyridyl, mỗi trong chúng được thế bằng Me, Et, F, hoặc Cl.
56. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 8 đến 21, trong đó R^3 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O.
57. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 8 đến 21, trong đó R^3 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn.
58. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 57 trong đó R^7 được chọn từ Me, Et, F, và Cl.

59. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 56, 57, hoặc 58, trong đó R^3 là pyridyl.
60. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 8 đến 21, trong đó R^3 là C_{6-10} aryl.
61. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc từ 8 đến 21, trong đó R^3 là C_{6-10} aryl, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^7 độc lập được chọn.
62. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 61, trong đó R^7 được chọn từ Me, Et, F, và Cl.
63. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 60, 61, hoặc 62, trong đó R^3 là phenyl.
64. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Va:



trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

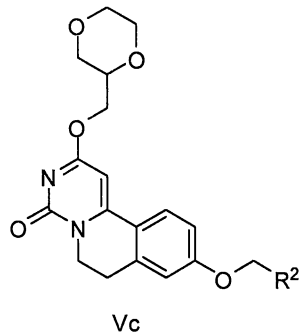
65. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Vb:



trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

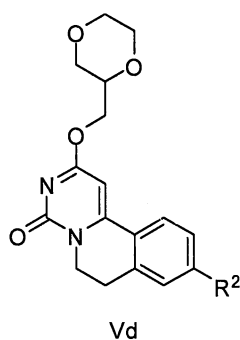
66. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Vc:

21572



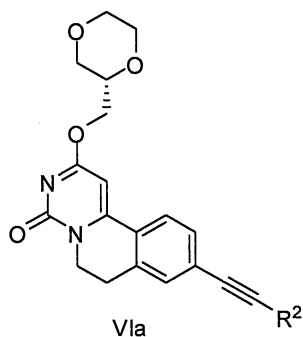
trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

67. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Vd:



trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

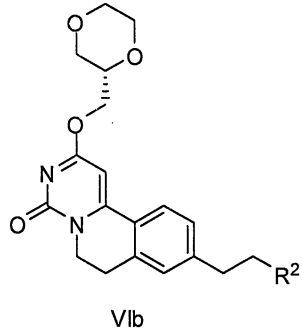
68. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIa:



trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

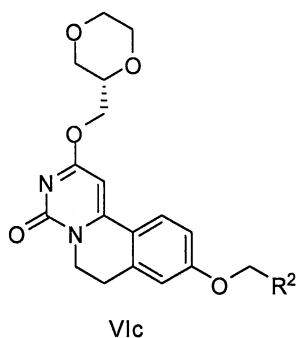
69. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIb:

21572



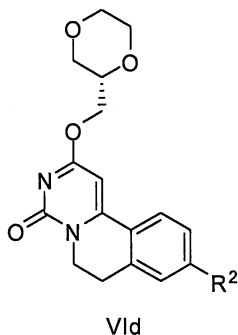
trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

70. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIc:



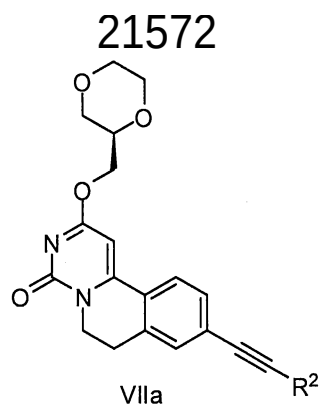
trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

71. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIId:



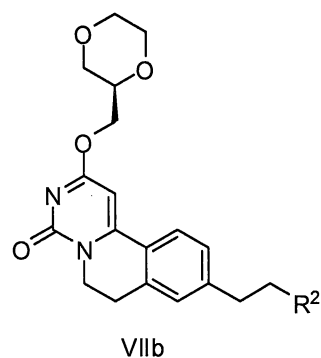
trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

72. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIIa:



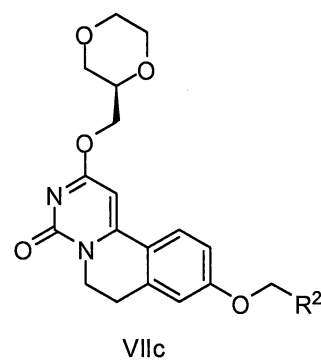
trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

73. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIIb:



trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

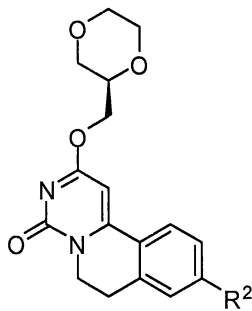
74. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIIc:



trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

75. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIId:

21572



VIIId

trong đó R^2 là như được mô tả ở trên.

76. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 64, 65, 68, 69, 72, hoặc 73, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl.

77. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 64, 65, 68, 69, 72, hoặc 73, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl được thế bằng một nhóm R^5 .

78. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 77, trong đó R^5 là oxo, hoặc R^6 trong đó R^6 is OH, hoặc C_{1-6} alkyl.

79. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 76, 77 hoặc 78, trong đó R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

80. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 66, 67, 70, 71, 74, hoặc 75, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O.

81. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 66, 67, 70, 71, 74, hoặc 75, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn.

82. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 81, trong đó R^6 được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl.

83. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 80, 81 hoặc 82, trong đó R^2 là furanyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indanyl, hoặc indazolyl.

84. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 66, 67, 70, 71, 74, hoặc 75, trong đó R^2 là C_{6-10} aryl.

85. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 66, 67, 70, 71, 74, hoặc 75, trong đó R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 độc lập được chọn.

86. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 85, trong đó R^6 được chọn từ halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkyl, và $-C(=O)NR^9R^{10}$, và mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.

87. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 84, 85 hoặc 86, trong đó R^2 là phenyl.

88. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 9-xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

89. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này không phải là 9-xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

DƯỢC PHẨM

Khi được sử dụng làm thuốc, hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được điều chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược học và chứa ít nhất một hoạt chất. Thông thường, hợp chất theo sáng chế được sử dụng với lượng có tác dụng về mặt dược học. Lượng hợp chất thực sự được sử dụng thường sẽ được xác định bởi bác sĩ điều trị, theo các trường hợp có liên quan, bao gồm tình trạng bệnh lý cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất thực sự được sử dụng, độ tuổi, cân nặng, và đáp ứng của bệnh nhân riêng lẻ, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân, và dạng tương tự.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng nhiều đường khác nhau bao gồm qua đường miệng, trực tràng, qua da, dưới da, trong khớp, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong mũi và xông hít. Tùy thuộc vào đường phân phối được dự định, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được bào chế dưới dạng chế phẩm tiêm được hoặc dùng qua đường miệng hoặc dưới dạng pomat đặc, dưới dạng kem lỏng hoặc dưới dạng miếng dán, tất cả đều để sử dụng qua da.

Các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể có dạng dung dịch hoặc huyền phù lỏng thể tích, hoặc bột khối. Tuy nhiên, phổ biến hơn là các chế phẩm này được trình bày ở dạng liều lượng đơn vị để tạo thuận lợi cho việc dùng liều chính xác. Thuật ngữ “dạng liều lượng đơn vị” chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm liều lượng nguyên khối cho đối tượng người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng đã định của vật liệu hoạt tính đã được tính toán để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn, kết hợp với tá dược, chất dẫn thuốc hoặc chất mang được dụng thích hợp. Các dạng liều lượng đơn vị điển

hình bao gồm các ống thuốc tiêm hoặc các bơm tiêm đã được làm đầy trước và được định lượng trước chứa các chế phẩm lỏng hoặc các viên tròn, viên nén, viên nang hoặc dạng tương tự trong trường hợp của các chế phẩm rắn. Trong các chế phẩm này, hợp chất theo sáng chế thường là thành phần có lượng rất nhỏ (từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% khối lượng hoặc tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 40% khối lượng) với phần còn lại là các chất dẫn thuốc hoặc các chất mang khác nhau và các chất hỗ trợ chế biến hữu ích cho việc tạo thành dạng liều mong muốn.

Các dạng lỏng thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm chất dẫn thuốc dạng nước hoặc không phải dạng nước thích hợp với các chất đệm, các chất tạo huyền phù và làm phân tán, các chất tạo màu, các hương liệu và các chất tương tự. Các dạng rắn có thể bao gồm, ví dụ, thành phần bất kỳ trong số các thành phần nêu dưới đây, hoặc các hợp chất có bản chất tương tự: chất kết dính như xenluloza vi tinh thể, gôm tragacan hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất gây rã như axit alginic, Primogel, hoặc tinh bột ngô; chất bôi trơn như magie stearat; chất gây trượt như silic dioxit dạng keo; chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin; hoặc chất tạo hương vị như bạc hà, metyl salixylat, hoặc hương vị cam.

Các chế phẩm có thể tiêm được thường dựa trên nước muối vô khuẩn hoặc nước muối đệm phosphat có thể tiêm được hoặc các chất mang có thể tiêm được đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Như nêu trên, hoạt chất trong các chế phẩm này thường là thành phần có lượng rất nhỏ, thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đến 10% khối lượng với phần còn lại là chất mang có thể tiêm được và các chất tương tự.

Các chế phẩm dùng qua da thường được bào chế dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem dùng cục bộ chứa (các) thành phần hoạt tính, thường là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 20% khối lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 20% khối lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng, và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% khối lượng. Khi được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, các thành phần hoạt tính sẽ thường được kết hợp với nền mỡ dạng parafin hoặc nền mỡ có thể trộn lẫn với nước. Theo cách khác, các thành phần hoạt tính có thể được bào chế ở dạng kem với, ví dụ nền kem dầu trong nước. Các chế phẩm dùng qua da như vậy là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường bao gồm các thành phần bổ sung để tăng cường tính thấm qua da và độ ổn định của các thành phần hoạt tính hoặc chế phẩm. Tất cả các chế phẩm và thành phần dùng qua da đã biết này đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng dụng cụ dùng qua da. Theo đó, việc sử dụng qua da có thể được thực hiện bằng cách sử dụng miếng dán có dạng tích trữ hoặc có dạng màng xốp, hoặc có các dạng nền rắn khác nhau.

Các thành phần được mô tả ở trên để dùng cho các chế phẩm có thể sử dụng qua đường miệng, có thể tiêm được hoặc có thể sử dụng cục bộ chỉ mang tính minh họa. Các vật liệu cũng như kỹ thuật chế biến khác và dạng tương tự được nêu trong phần 8 của ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng giải phóng duy trì liên tục hoặc từ các hệ phân phối thuốc giải phóng duy trì liên tục. Phần mô tả về các vật liệu giải phóng duy trì liên tục tiêu biểu có thể được tìm thấy trong ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences.

Các ví dụ về chế phẩm nêu dưới đây minh họa cho các dược phẩm tiêu biểu có thể được bào chế theo sáng chế. Tuy nhiên, sáng chế, không bị giới hạn ở các dược phẩm nêu dưới đây.

Chế phẩm 1 - Viên nén

Hợp chất theo sáng chế có thể được trộn lẫn ở dạng bột khô với chất kết dính gelatin khô với tỷ lệ khối lượng khoảng 1:2. Lượng magie stearat rất nhỏ có thể được thêm vào làm chất bôi trơn. Hỗn hợp này có thể được tạo thành các viên nén loại 240-270mg (80-90mg hoạt chất amit trong mỗi viên nén) trong thiết bị ép viên nén.

Chế phẩm 2 - Viên nang

Hợp chất theo sáng chế có thể được trộn lẫn ở dạng bột khô với chất pha loãng tinh bột với tỷ lệ khối lượng khoảng 1:1. Hỗn hợp này có thể được nhồi vào trong viên nang loại 250mg (125mg hoạt chất amit trong mỗi viên nang).

Chế phẩm 3 - Chất lỏng

Hợp chất theo sáng chế (125mg), có thể được trộn lẫn với sucroza (1,75g) và gồm xanthan (4mg) và hỗn hợp thu được có thể được hòa trộn, được cho đi qua rây Mỹ loại mắt lưới số 10, và tiếp đó được trộn với dung dịch chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza (11:89, 50mg) trong nước đã được tạo ra trước đó. Natri benzoat (10mg), hương liệu, và chất màu có thể được pha loãng bằng nước và được thêm vào trong

điều kiện khuấy. Tiếp đó, lượng nước đủ có thể được thêm vào trong điều kiện khuấy. Tiếp đó, lượng nước đủ có thể được thêm vào để tạo ra tổng thể tích là 5mL.

Chế phẩm 4 - Viên nén

Hợp chất theo sáng chế có thể được trộn lẫn ở dạng bột khô với chất kết dính gelatin khô với tỷ lệ khối lượng khoảng 1:2. Lượng magie stearat rất nhỏ có thể được thêm vào làm chất bôi trơn. Hỗn hợp này được tạo thành các viên nén loại 450-900mg (150-300mg hoạt chất amit) trong thiết bị ép viên nén.

Chế phẩm 5 - Chế phẩm tiêm

Hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong môi trường nước có thể tiêm được chứa nước muối đệm vô khuẩn đến nồng độ khoảng 5mg/mL.

Chế phẩm 6 – Chế phẩm dùng cục bộ

Rượu stearyllic (250g) và vazolin trắng (250g) có thể được làm nóng chảy ở khoảng 75°C và tiếp đó, hỗn hợp chứa hợp chất theo sáng chế (50g), metylparaben (0,25g), propylparaben (0,15g), natri lauryl sulfat (10g), và propylen glycol (120g) hòa tan trong nước (khoảng 370g) có thể được thêm vào và hỗn hợp thu được có thể được khuấy cho đến khi nó đông lại.

Phương pháp điều trị

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất trị liệu để điều trị các tình trạng bệnh lý ở động vật có vú mà có liên quan về mặt nhân quả hoặc có thể quy cho hoạt tính khác thường của GPR84 và/hoặc sự biểu hiện khác thường của GPR84 và/hoặc sự phân bố khác thường của GPR84.

Theo đó, hợp chất và dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất trị liệu để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch, ở động vật có vú bao gồm người.

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong bào chế thuốc.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị động vật có vú mắc, hoặc có nguy cơ mắc bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo khía cạnh cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị động vật có vú mắc, hoặc có nguy cơ mắc các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch, ở động vật có vú bao gồm người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng viêm. Theo phương án cụ thể, tình trạng viêm được chọn từ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong bào chế thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng viêm. Theo phương án cụ thể, tình trạng viêm được chọn từ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF).

Theo các khía cạnh về phương pháp điều trị khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa động vật có vú dễ mắc hoặc đã mắc các tình trạng viêm, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, hoặc một hoặc nhiều dược phẩm trong số các dược phẩm được nêu trong bản mô tả này. Theo phương án cụ thể, tình trạng viêm được chọn từ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF).

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị động vật có vú mắc, hoặc có nguy cơ mắc bệnh được chọn từ các tình trạng viêm (ví dụ bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch, các bệnh về phổi (ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và các bệnh kẽ phổi (ví dụ bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF))), các tình trạng viêm dây thần kinh, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng viêm dây thần kinh, hội chứng Guillain-Barré (GBS), bệnh xơ cứng rải rác, sự thoái hóa trục thần kinh, bệnh viêm não-tủy tủy miễn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong bào chế thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng viêm dây thần kinh, hội chứng Guillain-Barré (GBS), bệnh xơ cứng rải rác, sự thoái hóa trục thần kinh, bệnh viêm não-tủy tủy miễn.

Theo các khía cạnh về phương pháp điều trị khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa động vật có vú dễ mắc hoặc đã mắc các tình trạng viêm dây thần kinh, hội chứng Guillain-Barré (GBS), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh thoái hóa trục thần kinh, bệnh viêm não-tủy tủy miễn, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, hoặc một hoặc nhiều dược phẩm trong số các dược phẩm được nêu trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm trùng. Theo phương án cụ thể, các bệnh nhiễm trùng được chọn từ bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm khuẩn huyết, chứng nhiễm nội độc tố huyết, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non-kết, bệnh lao, và các bệnh nhiễm trùng khác bao gồm, ví dụ, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, các loài vi khuẩn ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong bào chế thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm trùng. Theo phương án cụ thể, các bệnh nhiễm trùng được chọn từ bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm khuẩn huyết, chứng nhiễm nội độc tố huyết, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non-kết, bệnh lao, và các bệnh nhiễm trùng khác bao gồm, ví dụ, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, các loài vi khuẩn ruột.

Theo các khía cạnh về phương pháp điều trị khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa động vật có vú dễ mắc hoặc đã mắc bệnh nhiễm trùng, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng có tác dụng của hợp chất theo sáng chế, hoặc một hoặc nhiều dược phẩm trong số các dược phẩm được nêu trong bản mô tả này. Theo phương án

cụ thể, các bệnh nhiễm trùng được chọn từ bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm khuẩn huyết, chứng nhiễm nội độc tố huyết, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non-kết, bệnh lao, và các bệnh nhiễm trùng khác bao gồm, ví dụ, *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella*, các loài vi khuẩn ruột.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh tự miễn, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch. Theo phương án cụ thể, các bệnh tự miễn và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch được chọn từ COPD, bệnh hen, bệnh vẩy nến, luput ban đỏ toàn thân, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm mạch và bệnh viêm ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong bào chế thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh tự miễn và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch. Theo phương án cụ thể, các bệnh tự miễn và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch được chọn từ COPD, bệnh hen, bệnh vẩy nến, luput ban đỏ toàn thân, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm mạch và bệnh viêm ruột.

Theo các khía cạnh về phương pháp điều trị khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa động vật có vú dễ mắc hoặc đã mắc các bệnh tự miễn và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, hoặc một hoặc nhiều được phẩm trong số các được phẩm được nêu trong bản mô tả này. Theo phương án cụ thể, các bệnh tự miễn và/hoặc các bệnh liên quan đến sự suy yếu các chức năng của tế bào miễn dịch được chọn từ COPD, bệnh hen, bệnh vẩy nến, luput ban đỏ toàn thân, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm mạch và bệnh viêm ruột.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa. Theo phương án cụ thể, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa được chọn từ chứng giảm năng tuyến giáp, chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh, các bệnh về tuyến cận giáp, bệnh đái tháo đường, các bệnh về tuyến thượng thận (bao gồm hội chứng Cushing và bệnh Addison), chứng loạn chức năng buồng trứng (bao gồm hội chứng buồng trứng đa u nang), bệnh xơ nang, chứng axit phenylpyruvic-niệu (PKU), bệnh đái đường, chứng tăng lipid huyết, bệnh gút, và bệnh còi xương.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong bào chế thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa. Theo phương án cụ thể, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa được chọn từ chứng giảm năng tuyến giáp, chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh, các bệnh về tuyến cận giáp, bệnh đái tháo đường, các bệnh về tuyến thượng thận (bao gồm hội chứng Cushing và bệnh Addison), chứng loạn chức năng buồng trứng (bao gồm hội chứng buồng trứng đa u nang), bệnh xơ nang, chứng axit phenylpyruvic-niệu (PKU), bệnh đái đường, chứng tăng lipid huyết, bệnh gút, và bệnh còi xương.

Theo các khía cạnh về phương pháp điều trị khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa động vật có vú dễ mắc hoặc đã mắc các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, hoặc một hoặc nhiều dược phẩm trong số các dược phẩm được nêu trong bản mô tả này. Theo phương án cụ thể, các bệnh về nội tiết và/hoặc chuyển hóa được chọn từ chứng giảm năng tuyến giáp, chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh, các bệnh về tuyến cận giáp, bệnh đái tháo đường, các bệnh về tuyến thượng thận (bao gồm hội chứng Cushing và bệnh Addison), chứng loạn chức năng buồng trứng (bao gồm hội chứng buồng trứng đa u nang), bệnh xơ nang, chứng axit phenylpyruvic-niệu (PKU), bệnh đái đường, chứng tăng lipid huyết, bệnh gút, và bệnh còi xương.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc, đặc biệt trong điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh lý và các bệnh nêu trên. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất này trong bào chế thuốc dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa một trong số các tình trạng bệnh lý và các bệnh nêu trên.

Chế độ cụ thể của phương pháp được mô tả theo sáng chế bao gồm việc sử dụng cho đối tượng mắc tình trạng viêm, lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế trong một khoảng thời gian đủ để làm giảm và tốt hơn là làm chấm dứt mức độ viêm ở đối tượng, các quá trình chịu trách nhiệm cho tình trạng viêm này. Phương án đặc biệt của phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế cho đối tượng mắc hoặc dễ mắc sự phát triển của tình trạng viêm, trong một khoảng thời gian đủ để làm giảm hoặc ngăn ngừa, một cách tương ứng, bệnh viêm của bệnh nhân này, và tốt hơn là làm chấm dứt, các quá trình chịu trách nhiệm cho tình trạng viêm này.

Các mức liều tiêm nằm trong khoảng từ khoảng 0,1mg/kg/giờ đến ít nhất 10mg/kg/giờ, tất cả đều trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 120 giờ và đặc biệt là từ 24

đến 96 giờ. Liều lớn nạp trước với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 10mg/kg hoặc hơn cũng có thể được sử dụng để đạt được mức thích đáng ở trạng thái ổn định. Tổng liều tối đa không được dự kiến là vượt quá khoảng 2g/ngày đối với bệnh nhân từ 40 đến 80kg.

Các liều dùng qua da thường được chọn để tạo ra các mức trong máu tương tự hoặc thấp hơn so với các mức đạt được bằng cách sử dụng các liều tiêm.

Khi được sử dụng để ngăn ngừa sự bắt đầu khởi phát của một tình trạng bệnh lý, hợp chất theo sáng chế sẽ được sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển tình trạng bệnh lý này, thường là theo lời khuyên và dưới sự giám sát của bác sĩ điều trị, với mức liều lượng được mô tả ở trên. Các bệnh nhân có nguy cơ phát triển tình trạng bệnh lý cụ thể thường bao gồm các bệnh nhân mà có tiền sử gia đình về tình trạng bệnh lý này, hoặc các bệnh nhân mà được xác định bằng cách xét nghiệm hoặc sàng lọc di truyền là đặc biệt dễ mắc sự phát triển của tình trạng bệnh lý này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất hoặc nó có thể được sử dụng kết hợp với các chất trị liệu khác, bao gồm các hợp chất khác mà chứng tỏ được hoạt tính trị liệu giống hoặc tương tự, và được xác định là an toàn và có hiệu quả đối với việc sử dụng kết hợp này. Theo phương án cụ thể, việc sử dụng đồng thời hai (hoặc nhiều) chất cho phép làm giảm đáng kể liều của mỗi chất cần được sử dụng, nhờ đó làm giảm các tác dụng phụ có thể thấy.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng viêm; các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất điều hòa miễn dịch, ví dụ, azathioprin, các corticosteroid (ví dụ prednisolon hoặc dexametason), cyclophosphamid, cyclosporin A, tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, muromonab-CD3 (OKT3, ví dụ Orthocolone®), ATG, aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen, và piroxicam.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp (ví dụ bệnh viêm khớp dạng thấp); các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thuốc giảm đau, các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), các steroid, các DMARDs tổng hợp (ví dụ, nhưng không giới hạn ở, metotrexat, leflunomit, sulfasalazin, auranofin, natri aurothiomalat, penixillamin, chloroquin, hydroxychloroquin, azathioprin, và cyclosporin), và các DMARDs sinh học (ví

dự, nhưng không giới hạn ở, Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, Golimumab, Certolizumab pegol, Tocilizumab, các chất phong bế Interleukin 1 và Abatacept).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh tự miễn; các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các glucocorticoit, các tác nhân kim hãm tế bào (ví dụ, các chất tương tự purin), các tác nhân alkyl hóa, (ví dụ, các mù tạc cay nitơ (xyclophosphamit), các nitrosoure, các hợp chất platin, và các chất khác), các chất chống chuyển hóa (ví dụ metotrexat, azathioprin và mercaptopurin), các thuốc kháng sinh gây độc tế bào (ví dụ dactinomycin anthraxyclin, mitomycin C, bleomycin, và mithramycin), các kháng thể (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng CD25 hoặc kháng CD3 (OTK3), Atgam® và Thymoglobuline®), xyclosporin, tacrolimus, rapamycin (sirolimus), các interferon (ví dụ IFN-β), các protein gắn kết TNF (ví dụ infliximab (Remicade™), etanercept (Enbrel™), hoặc adalimumab (Humira™)), mycophenolat, Fingolimod, và Myriocin.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh nhiễm trùng; các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thuốc kháng sinh. Theo phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh nhiễm trùng cơ quan bất kỳ của cơ thể người; các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở: aminoglycosit, ansamycin, carbaxephem, carbapenem, xephalosporin, glycopeptit, lincosamit, macrolit, monobactam, nitrofurantoin, penicillin, polypeptit, quinolon, sulfonamid, tetracyclin, chất chống Mycobacteria, cũng như chloramphenicol, fosfomycin, linezolid, metronidazol, mupirocin, rifampicin, thiamphenicol và tinidazol.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa viêm mạch, các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các steroid (ví dụ prednison, prednisolon), xyclophosphamit và cuối cùng là các thuốc kháng sinh trong trường hợp các bệnh nhiễm trùng da (ví dụ xephalexin).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa IPF, các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pirfenidon và bosentan.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hen và/hoặc bệnh viêm mũi và/hoặc COPD; các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các chất chủ vận thụ thể beta₂-adrenalin (ví

dự salbutamol, levalbuterol, terbutalin và bitolterol), epinephrin (dạng xông hít hoặc viên nén), các chất chống tiết cholin (ví dụ ipratropi bromua), các glucocorticoit (qua đường miệng hoặc dạng xông hít), các chất chủ vận β_2 tác động kéo dài (ví dụ salmeterol, formoterol, bambuterol, và albuterol dùng qua đường miệng giải phóng duy trì liên tục), các tổ hợp của các steroid dạng xông hít và các chất gây giãn phế quản tác động kéo dài (ví dụ fluticason/salmeterol, budesonit/formoterol), và các chất ức chế tổng hợp và các chất đối kháng leukotrien (ví dụ montelukast, zafirlukast và zileuton), các chất ức chế sự giải phóng chất điều tiết (ví dụ cromoglycat và ketotifen), các chất ức chế phosphodiesteraza-4 (ví dụ Roflumilast), các chất điều hòa sinh học của đáp ứng IgE (ví dụ omalizumab), các chất kháng histamin (ví dụ xeterizin, xinnarizin, fexofenadin), và các chất gây co mạch (ví dụ oxymethazolin, xylomethazolin, nafazolin và tramazolin).

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp trị liệu khẩn cấp cho bệnh hen và/hoặc COPD, các liệu pháp trị liệu như vậy bao gồm việc sử dụng oxy hoặc heliox, salbutamol hoặc terbutalin dạng phun sương (được kết hợp tùy ý với chất chống tiết cholin (ví dụ ipratropi), các steroid dùng toàn thân (qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch, ví dụ prednison, prednisolon, metylprednisolon, dexametason, hoặc hydrocortison), salbutamol dùng trong tĩnh mạch, các chất chủ vận beta không đặc hiệu, dạng tiêm hoặc dạng xông hít (ví dụ epinephrin, isoetharin, isoproterenol, metaproterenol), các chất chống tiết cholin (IV hoặc dạng phun sương, ví dụ glycopyrolat, atropin, ipratropi), các metylxanthin (theophylin, aminophylin, bamiphylin), các thuốc gây tê dạng xông hít mà có tác dụng gây giãn phế quản (ví dụ isofluran, halothan, enfluran), ketamin, và magie sulfat dùng trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh viêm ruột (IBD); các chất cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các glucocorticoit (ví dụ prednison, budesonit), các chất tổng hợp điều biến miễn dịch, làm biến đổi bệnh (ví dụ metotrexat, leflunomit, sulfasalazin, mesalazin, azathioprin, 6-mercaptopurin và xiclosporin) và các chất sinh học điều biến miễn dịch, làm biến đổi bệnh (infliximab, adalimumab, rituximab, và abatacept).

Thuật ngữ đồng sử dụng bao gồm cách thức bất kỳ để phân phối hai hoặc nhiều chất trị liệu đến bệnh nhân với tư cách là một phần của cùng chế độ điều trị, như sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù hai hoặc nhiều chất có thể được đồng sử dụng trong chế phẩm đơn lẻ, song điều này không phải là thiết yếu.

Các chất này có thể được sử dụng trong các chế phẩm khác nhau và tại các thời điểm khác nhau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình điều chế tổng quát

Tổng quát

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn bằng cách sử dụng các quy trình và phương pháp tổng quát nêu dưới đây. Cần phải hiểu rằng khi các điều kiện xử lý điển hình hoặc được ưu tiên (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được nêu, các điều kiện xử lý khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi với các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng các quy trình tối ưu hóa thông dụng.

Ngoài ra, như sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, các nhóm bảo vệ thông dụng có thể là cần thiết để ngăn không cho các nhóm chức nhất định trải qua các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm chức cụ thể cũng như điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ, và việc đưa vào và loại bỏ chúng, được mô tả trong ấn phẩm T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition edition (2006), và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó.

Các phương pháp nêu dưới đây được trình bày chi tiết về việc điều chế 6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on tiêu biểu mà được liệt kê ở trên. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng đã biết hoặc có bán trên thị trường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ.

Tất cả các chất phản ứng đều đạt cấp độ thương mại và được sử dụng như khi nhận được mà không cần tinh chế thêm, trừ khi có quy định khác. Các dung môi khan có bán trên thị trường được sử dụng cho các phản ứng được tiến hành trong môi trường khí trơ. Các dung môi đạt cấp độ chất phản ứng được sử dụng trong tất cả các trường hợp khác, trừ khi có quy định khác. Kỹ thuật sắc ký cột được thực hiện trên silic oxit chuẩn (30-70 μ m). Kỹ thuật sắc ký lớp mỏng được tiến hành bằng cách sử dụng các đĩa silicagel 60 F-254 đã được

phủ trước (độ dày 0,25mm). Các phổ ^1H NMR được ghi lại trên thiết bị đo phổ NMR Bruker Advance 400 (400MHz) hoặc thiết bị đo phổ NMR Bruker Advance 300 (300MHz). Các dịch chuyển hóa học (δ) đối với các phổ ^1H NMR được trình bày ở đơn vị phần triệu (ppm) so với tetrametylsilan (δ 0,00) hoặc đỉnh dung môi còn dư thích hợp dưới dạng tham chiếu trong. Các độ bội được nêu dưới dạng vạch đơn (s), vạch kép (d), vạch kép đôi (dd), vạch ba (t), vạch bốn (q), đa vạch (m) và rộng (br). Các phổ MS phun điện tử được thu nhận trên thiết bị đo phổ Waters platform LC/MS hoặc trên Agilent 1100 Series LC/MSD. LCMS phân tích: Các cột được sử dụng, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1mm ID x 50mm L hoặc Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1mm ID x 30mm L hoặc Waters XBridge C18 3,5 μm , 2,1mm ID x 50mm L. Tất cả các phương pháp này đều sử dụng gradien MeCN/H₂O. MeCN và H₂O chứa 0,1% axit formic hoặc NH₃ (10mM). LCMS điều chế: Cột được sử dụng, Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 30mm ID x 100mm L. Tất cả các phương pháp này đều sử dụng gradien MeOH/H₂O hoặc MeCN/H₂O. MeOH, MeCN và H₂O chứa 0,1% axit formic hoặc 0,1% diethylamin. LC phân tích không đối xứng: Cột được sử dụng, Chiralpak IA 5 μm 250 x 4,6mm. Việc làm nóng bằng vi sóng được thực hiện bằng Biotage Initiator.

Bảng I: Danh sách các chữ viết tắt được sử dụng trong phần thí nghiệm:

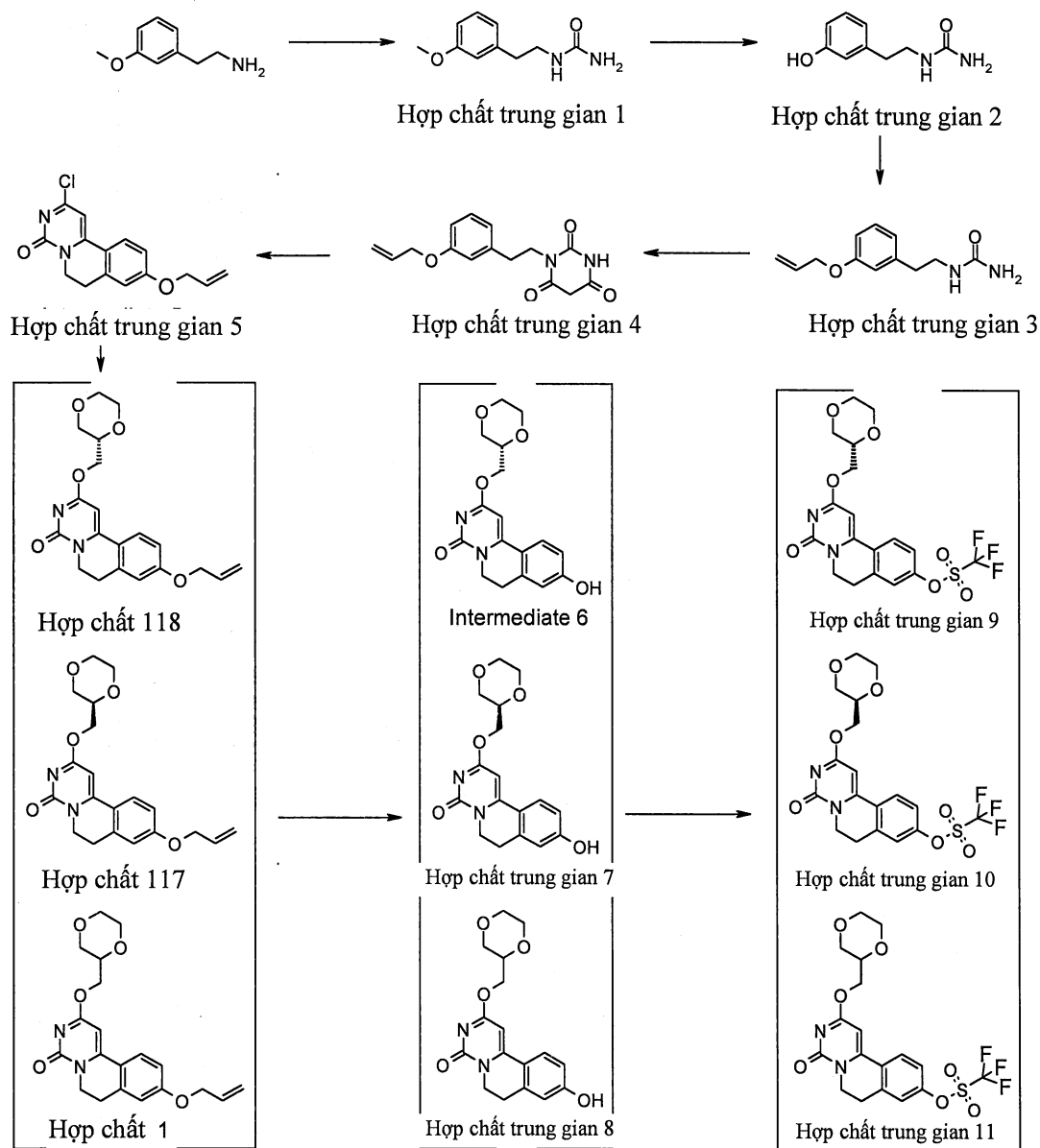
μL	microlit
AcOH	Axit axetic
Aq.	Dung dịch nước
ATP	Adenosin 5'-Triphosphat
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Boc	tert-Butyloxy-cacbonyl
Boc ₂ O	Di-tert-butyl dicacbonat
br s	Vạch đơn rộng
Calcd	tính toán được
Cat.	Lượng xúc tác
D	Vạch kép
Dd	Vạch kép đôi
DCC	N,N'-Dixyclohexylcarbodiimit
DCE	1,2-Dicloetan
DCM	Diclometan
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DME	Dimetoxyetan
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
DPBS	Nước muối đệm phosphat Dulbecco
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen
EtOAc	Etyl axetat
Et ₂ O	Dietyl ete
eq.	Đương lượng
g	gam
GTP γ S	guanosin 5'-O-[gamma-thio]triphosphat
h	giờ
H	Heptan
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
iPrOH	isopropanol
iPr ₂ O	Diisopropyl ete
KHMDS	Kali hexametyldisilazan
LCMS	Sắc ký lỏng- Khối phổ
L	Lít
M	đa vạch
MeOH	Metanol
MeCN	Axetonitril
MeI	Metyl iodua
MEK	Metyl etyl keton
Mg	miligam

Min	phút
mL	mililit
Mmol	milimol
MS	khối phổ
MW	Phân tử lượng
MW (calc)	Phân tử lượng tính toán được
MW (obs)	Phân tử lượng quan sát được
NADP	Nicotinamit adenin dinucleotit phosphat
NEAA	Axit amin không thiết yếu
NMP	N-Metyl-2-pyrolidon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
obsd	quan sát được
Pd(OAc) ₂	Paladi(II) axetat
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)
Pd/C	Paladi trên Cacbon 10%
ppm	Phần triệu
q	Vạch bốn
vòng/phút	Số vòng trong mỗi phút
RT	Nhiệt độ trong phòng
Rt	Thời gian lưu
RuPhos	2-Dixyclohexylphosphino-2',6'-di- i-propoxy-1,1'-biphenyl
s	Vạch đơn
SM	Nguyên liệu ban đầu
spA	Thử nghiệm nhấp nháy gần đúng
SPE	Chiết pha rắn
STAB	natritriaxetoxylborohydrua
t	Vạch ba
TBAF	Tetra-n-butylamoni florua
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng

Phương pháp tổng hợp tổng quát

Các hợp chất trung gian

Các hợp chất trung gian dùng để điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra theo các sơ đồ nêu dưới đây.



Hợp chất trung gian 1: [2-(3-metoxi-phenyl)-etyl]-ure

Dung dịch chứa 3-metoxyphenetylamin (100g, 661,3mmol, 1 đương lượng), ure (157,3g, 2619,0mmol, 4 đương lượng), AcOH (36mL) và dung dịch nước HCl (12mL) trong H₂O (800mL) được đun hồi lưu trong 5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến

RT, chất rắn được lọc ra, được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 1.

(^1H , CDCl_3) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,82-6,77 (3H, m), 5,10 (1H, br s), 4,52 (2H, br), 3,81 (1H, s), 3,42 (2H, br t), 2,80 (2H, t)

Hợp chất trung gian 2: [2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl]-ure

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 1 (72g, 370,7mmol) trong HBr đặc (500mL) được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được nâng lên độ pH bazơ bằng cách bổ sung NaHCO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 2.

(^1H , MeOD-d_4) δ (ppm): 7,15 (1H, t), 6,76-6,68 (3H, m), 3,40-3,36 (2H, t), 2,77-2,74 (2H, t)

Hợp chất trung gian 3: [2-(3-allyloxy-phenyl)-ethyl]-ure

Alylbromua (50,5mL, 499,4mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 2 (45g, 249,7mmol, 1 đương lượng) và K_2CO_3 (103,5g, 749,1mmol, 3 đương lượng) trong DMF khan (300mL) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 ngày, tiếp đó, DMF được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa, nước muối, được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 3.

(^1H , MeOD-d_4) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,87-6,81 (3H, m), 6,16-6,06 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,29 (1H, dd), 4,59-4,57 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,80 (2H, t)

Hợp chất trung gian 4: 1-[2-(3-allyloxy-phenyl)-ethyl]-pyrimidin-2,4,6-trion

Natri (20,06g, 872mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong EtOH (1,4L). Diethyl malonat (132,4mL, 872mmol, 1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 1 giờ. Hợp chất trung gian 3 (96g, 436mmol, 0,5 đương lượng) trong EtOH (300mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 12 giờ. Phản ứng được làm nguội đến RT, dung dịch nước HCl 1N được bổ sung và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 4.

(^1H , CDCl_3) δ (ppm): 8,40 (1H, br s), 7,25 (1H, t), 6,88-6,82 (3H, m), 6,14-6,04 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,32 (1H, dd), 4,58-4,56 (2H, m), 4,13 (2H, t), 3,64 (2H, s), 2,92 (2H, t)

MW (tính toán được): 288,3; MW (quan sát được): 289,3 (M + 1)

Hợp chất trung gian 5: 9-allyloxy-2-clo-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

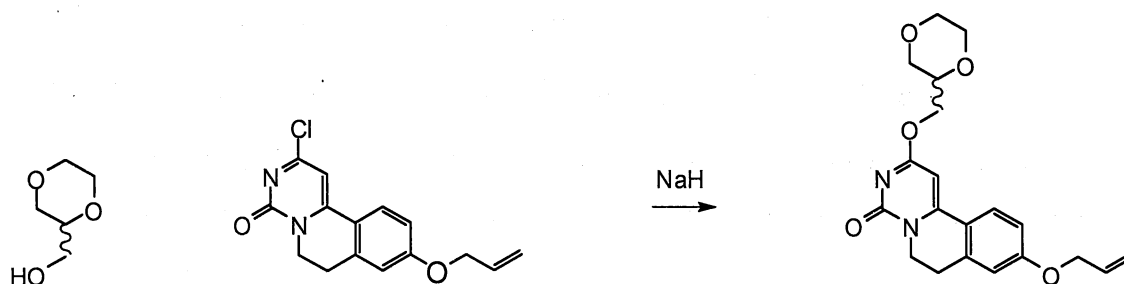
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 4 (20g, 69,4mmol, 1 đương lượng) trong POCl₃ (150mL) được khuấy ở 50°C trong 3 ngày. POCl₃ được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong DCM và được làm dừng bằng NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO₄ và được cô để tạo ra hợp chất trung gian 5.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,71 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,71 (1H, s), 6,13-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,67-4,65 (2H, m), 4,27 (2H, t), 3,05 (2H, t)

MW (tính toán được): 288,7; MW (quan sát được): 289,3 (M+1)

Các phương pháp tổng quát

Phương pháp tổng quát A:



2-hydroxymethyl-[1,4]dioxan (2 đương lượng) với tính không đối xứng gương thích hợp được bổ sung vào dung dịch chứa NaH (2 đương lượng, 60% trong dầu khoáng) trong DCM khan ở 0°C, sau 15 phút, hợp chất trung gian 5 (1 đương lượng) được bổ sung ở 0°C, và phản ứng này được khuấy ở RT đến khi kết thúc. NH₄Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO₄ và được cô. Sản phẩm mong muốn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel.

2-Hydroxymethyl-[1,4]dioxan, (R) 2-hydroxymethyl-[1,4]dioxan và (S) 2-hydroxymethyl-[1,4]dioxan có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế dễ dàng [Young Kim et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2667–2679].

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát A:

Hợp chất 118: 9-allyloxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

Dung dịch chứa (R) 2-hydroxymethyl-[1,4]dioxan (56,6g, 479mmol, 2 đương lượng) và NaH (19,9g, 479mmol, 2 đương lượng, 60% trong dầu khoáng) trong DCM khan (300mL) được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Hợp chất trung gian 5 (69,2g, 240mmol, 1 đương lượng) ở dạng dung dịch trong DCM khan (700mL) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. NH₄Cl bão hòa được bổ sung, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel (MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất 118.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,15-6,03 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,37 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,51-4,39 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,06-3,98 (1H, m), 3,92-3,47 (6H, m), 3,01 (2H, t)

Hợp chất 1: 9-allyloxy-2-((-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

Hợp chất 1 được điều chế bằng phương pháp tổng quát A bắt đầu từ 2-hydroxymethyl-[1,4]dioxan.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,11-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,35 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,491-4,40 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,02-3,99 (1H, m), 3,90-3,46 (6H, m), 3,00 (2H, t)

MW (tính toán được): 370,4; MW (quan sát được): 371,4 (M+1)

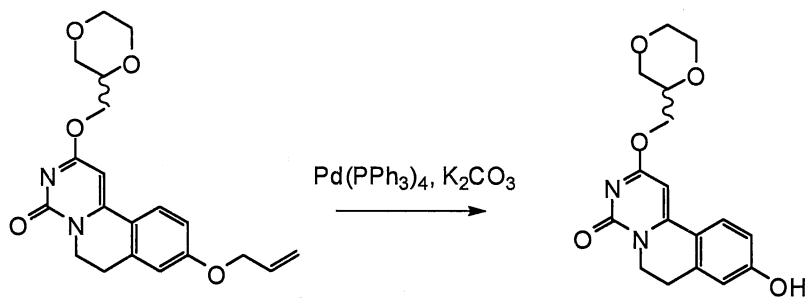
Hợp chất 117: 9-allyloxy-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

Hợp chất 117 được điều chế bằng phương pháp tổng quát A bắt đầu từ (S) 2-hydroxymethyl-[1,4]dioxan.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,31 (1H, s), 6,12-6,04 (1H, m), 5,49 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,50-4,42 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,04-4,00 (1H, m), 3,91-3,50 (6H, m), 3,01 (2H, t)

MW (tính toán được): 370,4; MW (quan sát được): 371,2 (M+1)

Phương pháp tổng quát B:



K_2CO_3 (2 đương lượng) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất 1, 117 hoặc 118 (1 đương lượng) trong hỗn hợp chứa DCM/MeOH (1/1). Hỗn hợp phản ứng được loại khí trước khi khuấy ở RT. Sau khi kết thúc, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và lớp nước được tách. Độ pH của dung dịch nước được điều chỉnh đến pH 1 bằng dung dịch nước HCl 2M. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 6, 7 hoặc 8.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát B:

Hợp chất trung gian 6: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-hydroxy-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

K_2CO_3 (23,2g, 138,2mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (4,86g, 4,21mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất 118 (31,15g, 84,2mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp chứa DCM/MeOH (1/1, 800mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Nước (800mL) được bổ sung, và lớp nước được tách. Độ pH của dung dịch nước được điều chỉnh đến pH 1 bằng dung dịch nước HCl 2M. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 6.

^1H , DMSO- d_6) δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,25-4,23 (2H, m), 3,99 (2H, t), 3,87-3,75 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,30 (1H, m), 2,91 (2H, t)

MW (tính toán được): 330,4; MW (quan sát được): 331,3 (M+1)

Hợp chất trung gian 7: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-hydroxy-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

Hợp chất trung gian 7 được điều chế bằng phương pháp tổng quát B bắt đầu từ hợp chất 117.

(^1H , DMSO- d_6) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,44 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m), 3,98 (2H, t), 3,87-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

Hợp chất trung gian 8: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-hydroxy-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

Hợp chất trung gian 8 được điều chế bằng phương pháp tổng quát B bắt đầu từ hợp chất 1.

(^1H , DMSO- d_6) δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m); 3,99 (2H, t), 3,88-3,73 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

MW (tính toán được): 330,4; MW (quan sát được): 331,0 (M+1)

Phương pháp tổng quát C:

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 6, 7 hoặc 8 (1 đương lượng), N-phenyl-bis(triflometansulfonimit) (1,2 đương lượng) và Et_3N (1,3 đương lượng) trong DCM trong môi trường khí nitơ được khuấy ở RT đến khi kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách kết tinh từ iPrOH để tạo ra hợp chất trung gian 9, 10 hoặc 11.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát C:

Hợp chất trung gian 9: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl este của axit triflo-metansulfonic

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 6, (24g, 72,7mmol, 1 đương lượng), N-phenyl-bis(triflometansulfonimit) (31,15g, 87,2mmol, 1,2 đương lượng) và Et_3N (13,2mL, 94,4mmol, 1,3 đương lượng) trong DCM (700mL) trong môi trường khí nitơ được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô. Sản phẩm thô được hấp thu trong iPrOH (75mL) được đun hồi lưu và làm nguội đến RT. Sau hai ngày ở RT, chất rắn được lọc ra và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 9.

(^1H , CDCl_3) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,42 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,06-4,01 (1H, m), 3,89-3,69 (5H, m), 3,52 (1H, m), 3,11 (2H, t)

Hợp chất trung gian 10: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl este của axit triflo-metansulfonic

Hợp chất trung gian 10 được điều chế bằng phương pháp tổng quát C bắt đầu từ hợp chất trung gian 7.

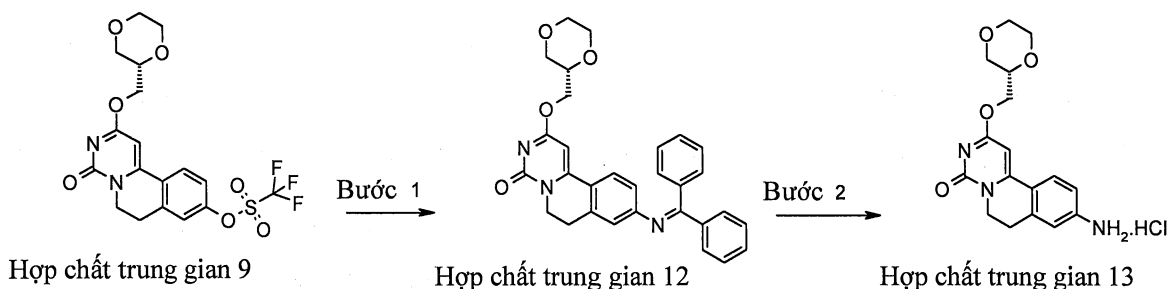
(^1H , CDCl_3) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,41 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,05-4,00 (1H, m), 3,91-3,66 (5H, m), 3,52 (1H, t), 3,11 (2H, t)

Hợp chất trung gian 11: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl este của axit triflo-metansulfonic

Hợp chất trung gian 11 được điều chế bằng phương pháp tổng quát C bắt đầu từ hợp chất trung gian 8.

(^1H , DMSO-d_6) δ (ppm): 8,21 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 6,75 (1H, s), 4,28-4,26 (2H, m), 4,04 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,81-3,75 (2H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,53-3,47 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 3,10 (t, 2H)

MW (tính toán được): 462,4; MW (quan sát được): 463,3 ($\text{M}+1$)



Hợp chất trung gian 13: 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on hydroclorua

Bước 1: 9-(Benzhydryliden-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 12)

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 9 (1g, 2,16mmol, 1 đương lượng), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24mg, 0,11mmol, 0,05 đương lượng), Cs_2CO_3 (2,11g, 6,48mmol, 3 đương lượng) BINAP (134mg, 0,21mmol, 0,1 đương lượng) và benzophenonimin (587mg, 3,24mmol, 1,5 đương lượng) trong toluen (20mL) được làm nóng ở 150°C trong lò vi sóng trong 45 phút. Dung môi được làm bay hơi đến khô và hỗn hợp sản phẩm thô được hấp thu trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không.

Hợp chất trung gian 12 9-(Benzhydryliden-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on được thu nhận sau khi tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel và được sử dụng ngay ở bước tiếp theo.

Bước 2: 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on hydroclorua (Hợp chất trung gian 13)

HCl 2N trong Et₂O (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 12 với lượng tối thiểu của DCM/ Et₂O. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 13.

(¹H, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,82 (1H, d), 7,45 (3H, br), 6,68 (1H, d), 6,67 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,32 (2H, d), 3,99 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,82-3,35 (6H, m), 2,88 (2H, t)

MW (tính toán được): 329,4; MW (quan sát được): 330,2 (M+1)

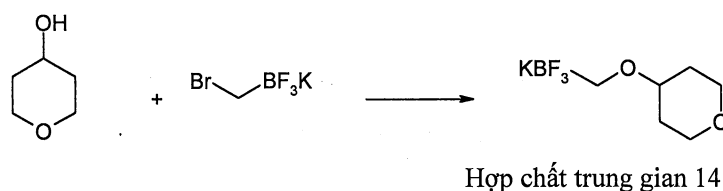
Phương pháp tổng quát D:



Rượu tương ứng (2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa NaH (2 đương lượng, 60% trong dầu khoáng) trong THF ở 0°C. Phản ứng này được làm ấm đến RT trong 30 phút, tiếp đó được làm nguội lần nữa ở 0°C. Bromo metyltrifloborat (1 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng này theo một phần và hỗn hợp này được khuấy ở RT từ một vài giờ đến 3 ngày (theo dõi bằng ¹⁹F-NMR). Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa KHF₂ (1,5M, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong axeton, các chất vô cơ được lọc ra và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong lượng tối thiểu của axeton, Et₂O được bổ sung và sản phẩm được thu nhận bằng cách lọc.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát D:

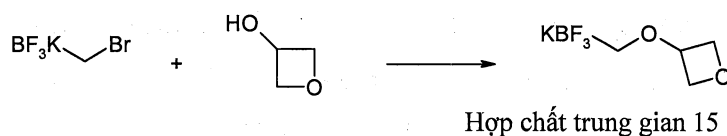
Hợp chất trung gian 14: tetrahydro-2H-pyran-4-ol-metyl trifloborat



Tetrahydro-pyran-4-ol (152mg, 1,49mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa NaH (60mg, 1,49mmol, 2 đương lượng, 60% trong dầu khoáng) trong THF (4mL) ở 0°C. Phản ứng này được làm ấm đến RT trong 30 phút, tiếp đó, được làm nguội lần nữa ở 0°C. Bromo metyltrifloborat (150mg, 0,75mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng này theo một phần và hỗn hợp này được khuấy ở RT trong 1 ngày (theo dõi bằng ^{19}F -NMR). Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa KHF_2 (1,5mL, 1,5M, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong axeton, các chất vô cơ được lọc ra và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong lượng tối thiểu của axeton (1,5mL), và Et_2O (6mL) được bổ sung. Hợp chất trung gian 14 được thu nhận bằng cách lọc.

(^1H , DMSO-d_6) δ ppm 3,78 (2 H, d), 3,31 - 3,21 (2 H, m), 3,18 - 3,08 (1 H, m), 2,50 - 2,45 (2 H, m), 1,86 - 1,74 (2 H, m), 1,34 - 1,19 (2 H, m)

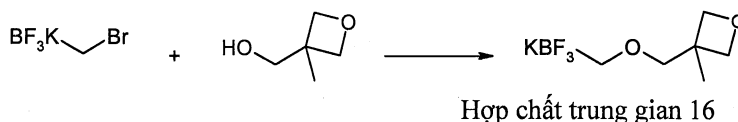
Hợp chất trung gian 15: kali 3-oxy-oxetanmetyltrifloborat



Hợp chất trung gian 15 được điều chế bằng phương pháp tổng quát D với oxetan-3-ol (chất phản ứng trifloborat được thu hồi với các chất vô cơ chứ không phải là dịch lọc).

(^1H , DMSO-d_6) δ ppm 4,56 (2 H, s), 4,32 (3 H, d), 2,40 (2 H, d)

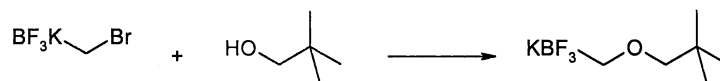
Hợp chất trung gian 16: kali (3-metyl-3-metyloxy-oxetan-metyltrifloborat



Hợp chất trung gian 16 được điều chế bằng phương pháp tổng quát D với (3-metyloxetan-3-yl) metanol (chất phản ứng trifloborat được thu hồi với các chất vô cơ chứ không phải là dịch lọc).

(^1H , DMSO-d_6) δ ppm 4,34 (2 H, d), 4,14 (2 H, d), 3,26 (2 H, s), 2,59 - 2,52 (2 H, m), 1,19 (3 H, s)

Hợp chất trung gian 17: kali 2,2-dimetyl-propyloxy-metyltrifloborat

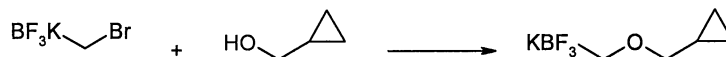


Hợp chất trung gian 17

Hợp chất trung gian 17 được điều chế bằng phương pháp tổng quát D với 2,2-dimetyl-propan-1-ol.

(¹H, DMSO-d₆) δ ppm 2,88 (2 H, s), 2,51 - 2,45 (2 H, m), 0,83 (9 H, s)

Hợp chất trung gian 18: kali xyclopropylmetoxy-metyltrifloborat

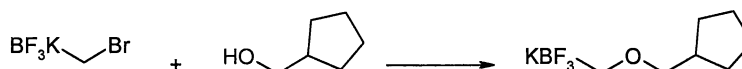


Hợp chất trung gian 18

Hợp chất trung gian 18 được điều chế bằng phương pháp tổng quát D với xyclopropyl-metanol.

(¹H, DMSO-d₆) δ ppm 3,00 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 1,00 - 0,82 (1 H, m), 0,46 - 0,31 (2 H, m), 0,13 - 0,00 (2 H, m)

Hợp chất trung gian 19: xyclopentylmetoxy-metyltrifloborat

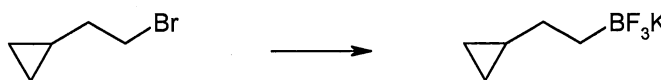


Hợp chất trung gian 19

Hợp chất trung gian 19 được điều chế bằng phương pháp tổng quát D với xyclopentyl-metanol.

(¹H, DMSO-d₆) δ ppm 3,04 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 2,08 - 1,94 (1 H, m), 1,47 (6 H, br. s.), 1,07 - 1,22 (2 H, m)

Hợp chất trung gian 20: kali 2-xyclopropyl-etyl-trifloborat



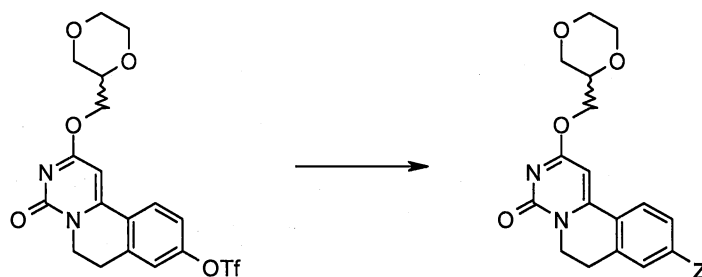
Hợp chất trung gian 20

Bình đáy tròn loại 2 cổ có trang bị bộ phận ngưng tụ hồi lưu và phễu bổ sung được nạp Mg (193mg, 8,05mmol, 3 đương lượng) và Et₂O (1mL) trong môi trường khí N₂. Một giọt (2-bromo-etyl)-xyclopropan nguyên chất được bổ sung, sau đó là hai giọt dibromoetan. Khi các bọt bong bóng đầu tiên xuất hiện, (2-bromo-etyl)-xyclopropan (400mg, 2,68mmol,

1 đương lượng) trong Et_2O (5mL) được bổ sung từng giọt. Khi kết thúc việc bổ sung, huyền phù thu được được khuấy ở RT trong 1 giờ. Trong bình riêng biệt, được sục khí N_2 , dung dịch chứa $\text{B}(\text{OMe})_3$ (0,45mL, 4,02mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (6mL) được làm nguội đến -78°C . Huyền phù chứa 2-xyclopropyl-etyl magie bromua được bổ sung từng giọt vào dung dịch này thông qua kim có đầu kép. Hỗn hợp này được để khuấy trong 1 giờ ở -78°C và sau đó được làm ấm đến RT trong 1 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp này đến 0°C , dung dịch nước KHF_2 bão hòa (2,5mL, 4,5M, 4,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến RT. Sau 30 phút, dung dịch này được cô trong chân không. Các chất rắn đã được làm khô được nghiền thành bột với axeton nóng và được lọc để loại bỏ các muối vô cơ. Dịch lọc thu được được cô và phần cặn rắn được nghiền thành bột với Et_2O . Kali 2-xyclopropyl-etyl-trifloborat được lọc và được làm khô trong chân không.

(^1H , DMSO-d_6) δ , ppm 1,07 – 0,92 (2 H, m), 0,66 - 0,53 (1 H, m), 0,27 - 0,21 (2 H, m), 0,067 - -0,07 (2 H, m), -0,117 - -0,17 (2 H, m)

Phương pháp tổng quát E:

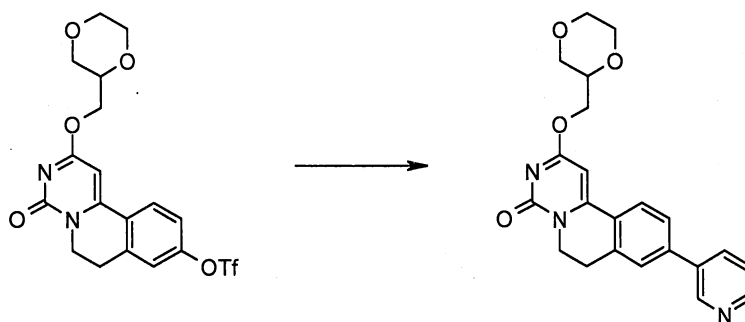


Hợp chất trung gian 9, 10, 11

Lọ được nạp hợp chất trung gian 9, 10 hoặc 11 (1 đương lượng), axit boronic, este boronic hoặc kali trifloborat thích hợp (4,4 đương lượng), Cs_2CO_3 (2,6 đương lượng), $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,05 đương lượng), trong 1,4-dioxan/ H_2O (10/1, theo thể tích), và hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 . Lọ được đóng kín và được làm nóng ở 80°C . Khi phản ứng kết thúc, lọ này được làm nguội đến RT và phản ứng này được xử lý sau phản ứng hoặc các chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong chân không. Tiếp đó, sản phẩm được thu nhận sau khi tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, TLC điều chế hoặc HPLC-MS điều chế.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát E:

Hợp chất 2: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



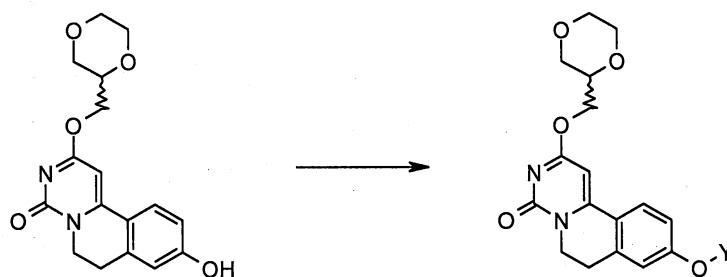
Hợp chất trung gian 11

Hợp chất 2

Lọ được nạp hợp chất trung gian 11 (84mg, 0,074mmol, 1 đương lượng), axit pyridin-3-boronic (40mg, 0,327mmol, 4,4 đương lượng), Cs_2CO_3 (62mg, 0,190mmol, 2,6 đương lượng), $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2\cdot\text{DCM}$ (3,3mg, 0,004mmol, 0,05 đương lượng), trong 1,4-dioxan (1mL) và H_2O (0,1mL), và hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 . Lọ được đóng kín và được làm nóng ở 80°C . Sau 1 giờ, lọ này được làm nguội đến RT và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong chân không. Tiếp đó, phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 7,5% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất 2.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)

Phương pháp tổng quát F:



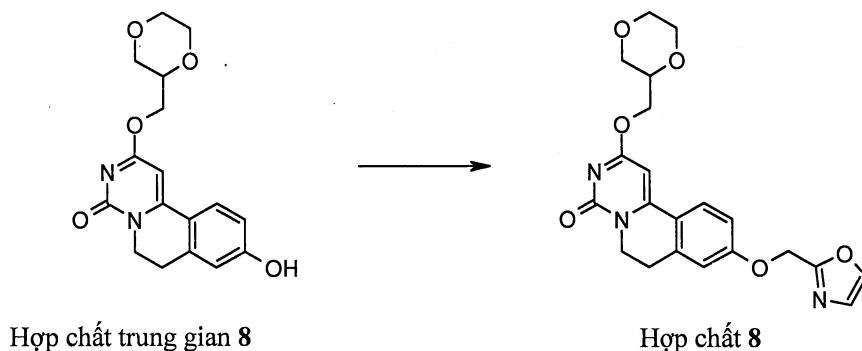
Hợp chất trung gian 6, 7, 8

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 6, 7, hoặc 8 (1 đương lượng), tác nhân alkyl hóa thích hợp (1,5 đương lượng), K_2CO_3 (2 đương lượng), KI (1 đương lượng) trong MEK được làm nóng ở 80°C . Khi phản ứng kết thúc, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi đến khô và

phần cần được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát F:

Hợp chất 8: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(oxazol-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

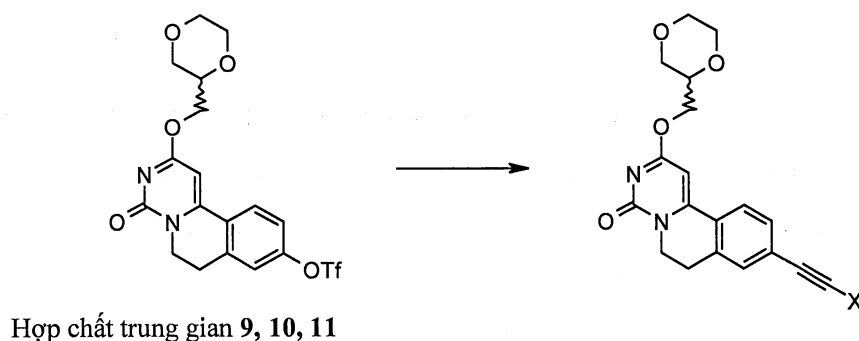


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 8 (40mg, 0,12mmol, 1 đương lượng), 2-clometyloxazol (21mg, 0,18mmol, 1,5 đương lượng), K_2CO_3 (33mg, 0,24mmol, 2 đương lượng), KI (20mg, 0,12mmol, 1 đương lượng) trong MEK (2mL) được làm nóng ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm bay hơi đến khô và phần cần được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 4% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất 8.

(1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 - 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)

MW (tính toán được): 411,4; MW (quan sát được): 412,4 (M+1)

Phương pháp tổng quát G:

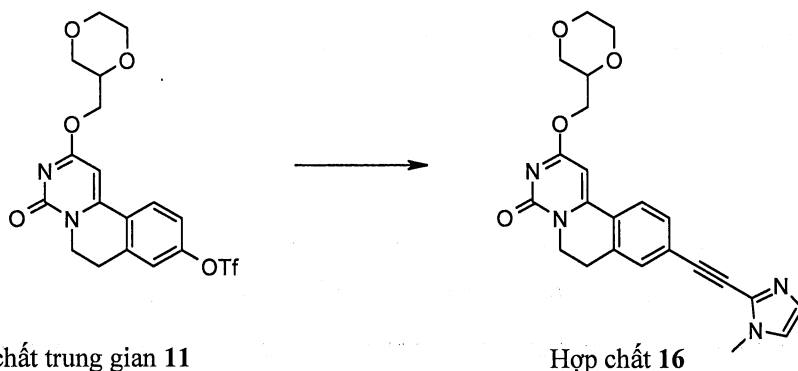


Hợp chất trung gian 9, 10, 11 (1 đương lượng) được hòa tan trong DMF, alkyne thích hợp (3 đương lượng) được bổ sung, sau đó là TEA (3,5 đương lượng), và hỗn hợp này được

loại khí. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung với CuI (0,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C . Khi phản ứng đi đến kết thúc, nó được làm nguội đến RT và được xử lý sau phản ứng hoặc các chất dễ bay hơi được làm bay hơi đến khô. Tiếp đó, sản phẩm được thu nhận sau khi tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, TLC điều chế hoặc HPLC-MS điều chế.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát G:

Hợp chất 16: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

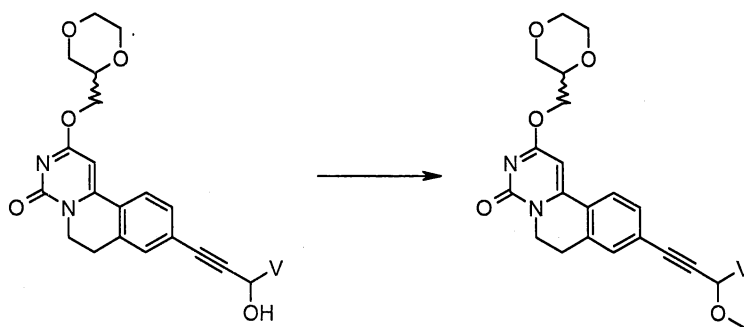


Hợp chất trung gian 11 (1,4g, 3,03mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (20mL), 5-etylnyl-1-metyl-1H-imidazol (0,92mL, 9,09mmol, 3 đương lượng) được bổ sung, sau đó là TEA (1,48mL, 10,61mmol, 3,5 đương lượng). Hỗn hợp này được loại khí và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (106mg, 0,15mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung với CuI (115mg, 0,61mmol, 0,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến RT và được làm dừng bằng nước muối, tiếp đó hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Tiếp đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 0 đến 5% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất 16.

^1H , CDCl_3) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)

MW (tính toán được): 418,4; MW (quan sát được): 419,4 (M+1)

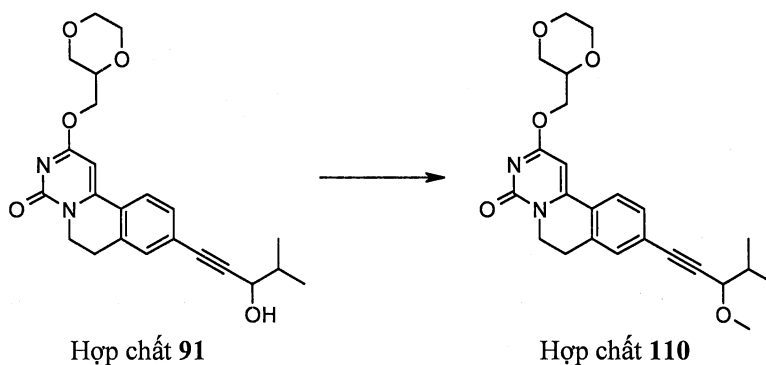
Phương pháp tổng quát H:



tBuOK (3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa rượu axetylenic tương ứng (1 đương lượng) trong THF, tiếp đó MeI (10 đương lượng) được bổ sung và phản ứng này được khuấy ở RT. Khi phản ứng đi đến kết thúc, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được thu nhận sau khi tinh chế bằng kỹ thuật TLC điều chế.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát H:

Hợp chất 110: 2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

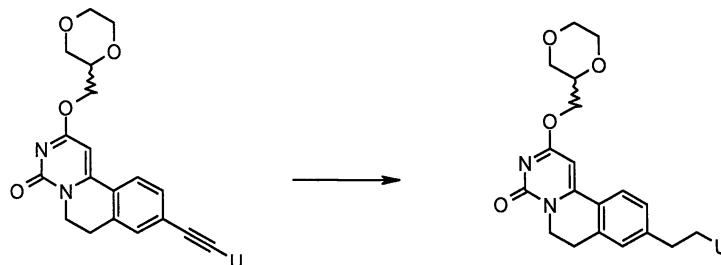


tBuOK (5,19mg, 0,046mmol, 0,95 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 90 (20mg, 0,049mmol, 1 đương lượng) trong THF (2mL), tiếp đó MeI (0,030mL, 0,487mmol, 10 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. Một ít tBuOK nữa (11mg, 0,097mmol, 2 đương lượng) được bổ sung và phản ứng này được khuấy trong một ngày nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật TLC điều chế rửa giải bằng 2% MeOH/DCM để thu được hợp chất 110.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)

MW (tính toán được): 424,5; MW (quan sát được): 425,2 (M+1)

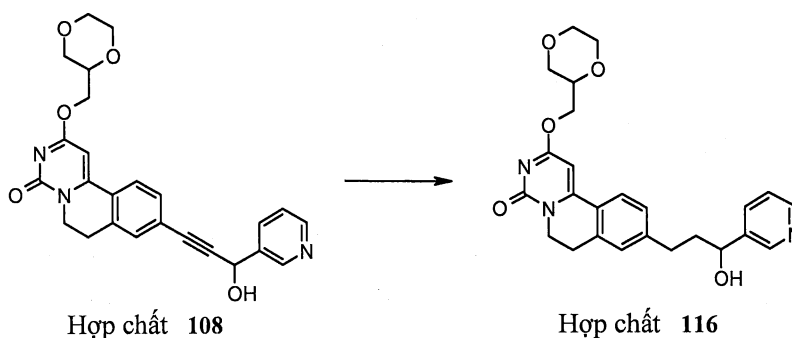
Phương pháp tổng quát I:



Lọ được nạp Pd/C (10% khối lượng) và dung dịch chứa alkyn thích hợp (1 đương lượng) trong MeOH được bổ sung. Hệ này được sục khí N_2 trước khi chứa đầy khí H_2 , tiếp đó, phản ứng được khuấy ở RT đến khi kết thúc. Phản ứng này được lọc qua Celite và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm sạch được thu nhận sau khi tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, TLC điều chế hoặc HPLC-MS điều chế.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát I:

Hợp chất 116: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

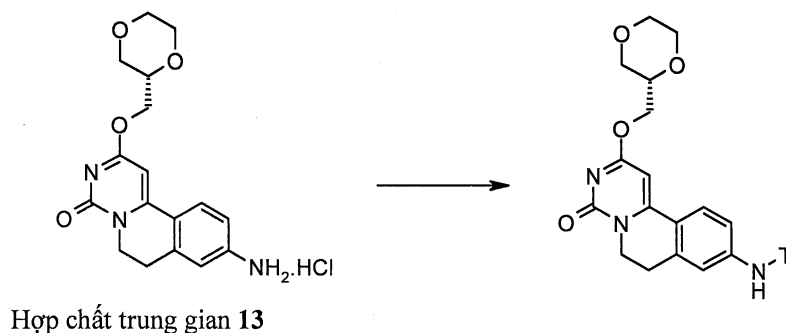


Lọ được nạp Pd/C (9mg, 10% khối lượng) và dung dịch chứa hợp chất 108 (87mg, 0,20mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (10mL) được bổ sung. Hệ này được sục khí N_2 trước khi chứa đầy khí H_2 , tiếp đó, phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở RT. Phản ứng này được lọc qua Celite và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất 116.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,60 - 8,48 (2 H, m), 7,73 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,77 (1 H, dd), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 2,90 - 2,70 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 2,10 - 1,98 (1 H, m), 1,38 (1 H, t)

MW (tính toán được): 449,5; MW (quan sát được): 450,1 ($\text{M}+1$)

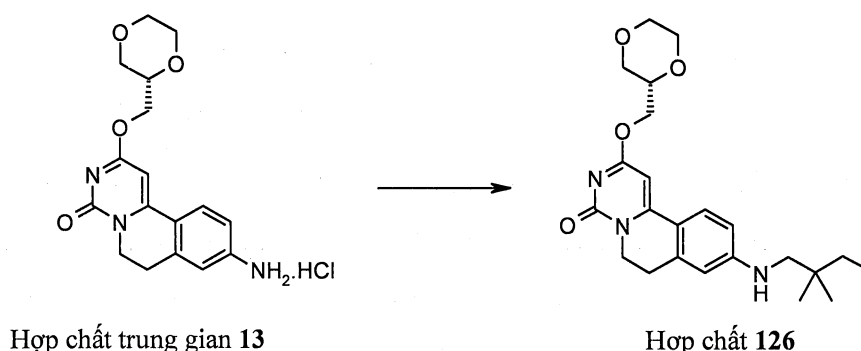
Phương pháp tổng quát J:



Hợp chất trung gian 13 (1 đương lượng) được hòa tan trong DMF, aldehyt thích hợp (4 đương lượng) được bổ sung, sau đó là KOH (1 đương lượng). Phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở RT trước khi STAB (10 đương lượng) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp này được khuấy ở RT đến khi kết thúc phản ứng. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm dừng bằng nước muối, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi đến khô. Việc tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế tạo ra sản phẩm tương ứng.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát J:

Hợp chất 126: 9-(2,2-dimethyl-butylamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



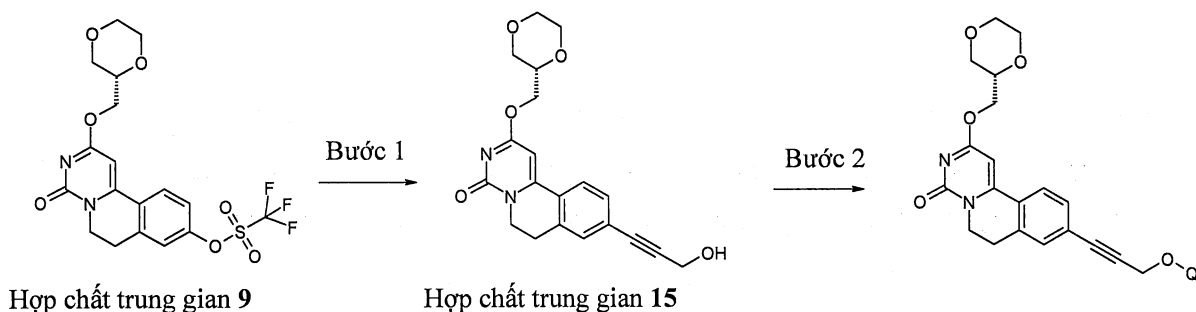
Hợp chất trung gian 13 (50mg, 0,14mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (2mL), 2,2-dimetylbutanal (56mg, 0,56mmol, 4 đương lượng) được bổ sung, sau đó là KOH

(8mg, 0,14mmol, 1 đương lượng). Phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở RT trước khi STAB (297mg, 1,40mmol, 10 đương lượng) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày ở RT. Phản ứng này được làm dừng bằng nước muối và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất 126.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)

MW (tính toán được): 413,5; MW (quan sát được): 414,4 ($\text{M}+1$)

Phương pháp tổng quát K:



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 15)

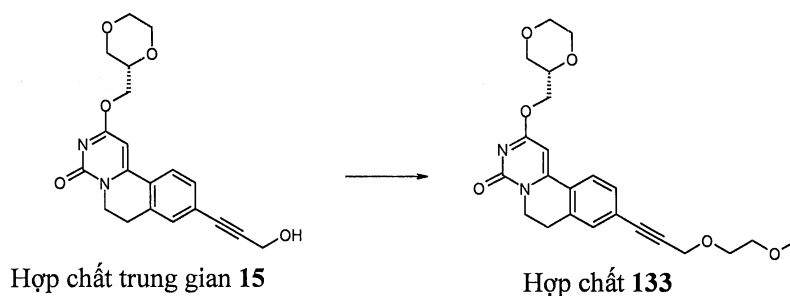
Hợp chất trung gian 15 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on được tổng hợp bằng phương pháp tổng quát E với hợp chất trung gian 9 và prop-2-yn-1-ol.

Bước 2:

Hợp chất trung gian 15 (1 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF/DMF (1/1), NaH (1,1 đương lượng, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung, sau đó là tác nhân alkyl hóa thích hợp (1 đương lượng) và phản ứng này được khuấy ở 70°C . Khi phản ứng đi đến kết thúc, hỗn hợp này được xử lý sau phản ứng bằng nước muối và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi đến khô. Việc tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế tạo ra sản phẩm tương ứng.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát K:

Hợp chất 133: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-metoxi-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

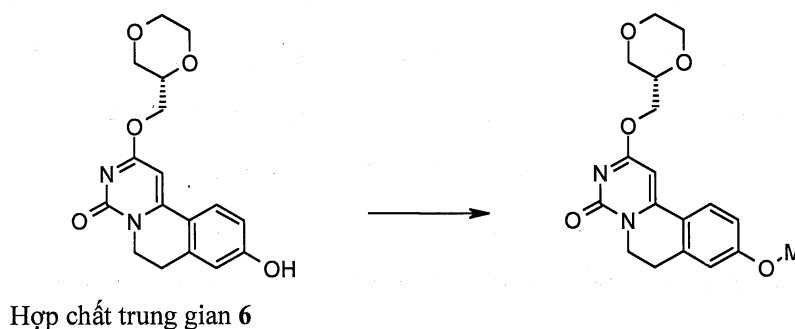


Hợp chất trung gian 15 (92mg, 0,25mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF/DMF (6mL, 1/1), NaH (11mg, 0,275mmol, 1,1 đương lượng, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung, sau đó là 1-bromo-2-metoxi-etan (35mg, 0,25mmol, 1 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ, tiếp đó ở 70°C trong 1 ngày. Hỗn hợp này được xử lý sau phản ứng bằng nước muối và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất 133.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,40 - 7,35 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 4,47 (4 H, s), 4,28 - 4,15 (1 H, m), 3,93 - 3,56 (10 H, m), 3,43 (5 H, s), 3,06 - 2,95 (2 H, m)

MW (tính toán được): 426,5; MW (quan sát được): 427,4 (M+1)

Phương pháp tổng quát L:

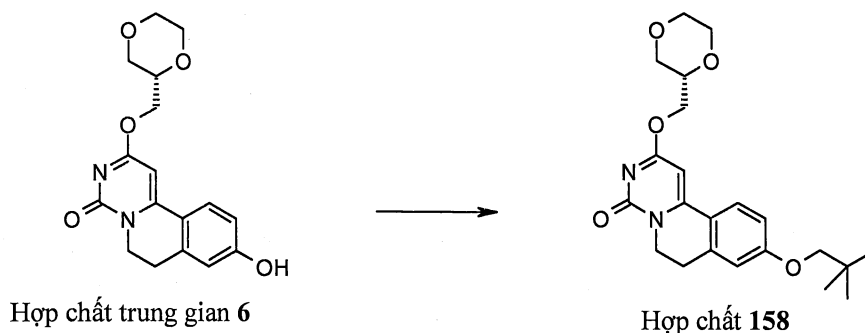


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 6 (1 đương lượng) trong DMF ở 0°C được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tBuOK (2,2 đương lượng) trong DMF và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa tác nhân alkyl hóa thích hợp (10 đương lượng)

trong DMF được bổ sung từng giọt vào dung dịch trước đó ở 0°C, tiếp theo phản ứng này được khuấy ở 80°C. Khi phản ứng đi đến kết thúc, hỗn hợp này được làm nguội đến RT, được làm dừng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được tách bằng cách tinh chế bằng kỹ thuật TLC điều chế.

Quy trình tổng hợp minh họa của phương pháp tổng quát L:

Hợp chất 158: 9-(2,2-dimethyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 6 (50mg, 0,151mmol, 1 đương lượng) trong DMF (2mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tBuOK (19mg, 0,166mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (2mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa 1-iodo-2,2-dimethyl-propan (0,021mL, 0,159mmol, 1,05 đương lượng) trong DMF (2mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch trước đó ở 0°C, sau đó phản ứng được khuấy ở 80°C trong 1 ngày. Các chất phản ứng bổ sung được bổ sung, 1-iodo-2,2-dimethyl-propan (0,4mL, 10 đương lượng) và tBuOK (19mg, 0,166mmol, 1,1 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở 80°C trong một ngày nữa. Hỗn hợp này được làm nguội đến RT, được làm dừng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi đến khô. Hợp chất 158 được thu nhận bằng cách tinh chế bằng kỹ thuật TLC điều chế [DCM/MeOH, 98/2].

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,56 (1 H, d), 6,95 - 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,10 - 3,57 (8 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 1,05 (9H, s).

MW (tính toán được): 400,5; MW (quan sát được): 401,2 (M+1)

Các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra như được mô tả dưới đây.

Hợp chất 1: 9-Alyloxy-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 2: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 3: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit pyridin-4-boronic.

Hợp chất 4: 2-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2-xyanophenylboronic.

Hợp chất 5: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3-xyanophenylboronic.

Hợp chất 6: 4-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 4-xyanophenylboronic.

Hợp chất 7: [2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-axetonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và bromo-axetonitril, KI không được sử dụng trong thí nghiệm này.

Hợp chất 8: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(oxazol-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 9: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(pyridin-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và pyridin-2-yl-metanol hydroclorua.

Hợp chất 10: 9-(3,5-diclo-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3,5-diclophenylboronic.

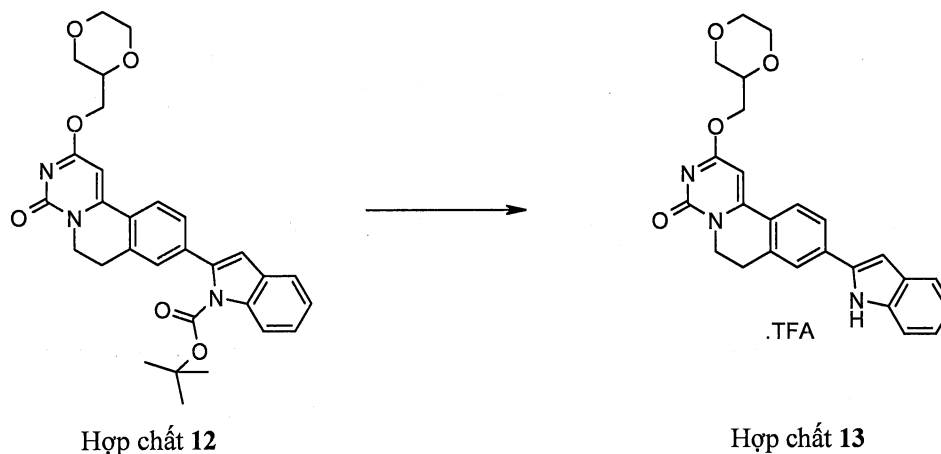
Hợp chất 11: 9-benzofuran-2-yl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 1-benzofuran-2-ylboronic.

Hợp chất 12: tert-butyl este của axit 2-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-indol-1-carboxylic.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-ylboronic.

Hợp chất 13: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-indol-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Hợp chất 12 (57mg, 0,11mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa DCM/TFA (1/1, 2mL) và phản ứng được khuấy ở RT trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô để thu hồi hợp chất 13 ở dạng muối TFA.

(¹H DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)

MW (tính toán được): 429,5 MW (quan sát được): 430,5 (M+1)

Hợp chất 14: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-metoxypyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2-metoxypyridinboronic.

Hợp chất 15: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-triflometylpyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2-(triflometyl)pyridin-5-boronic.

Hợp chất 16: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-3H-imidazol-4-yletyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 17: 9-(5-tert-butyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 5-(tert-butyl)-3-(clometyl)-1,2,4-oxadiazol.

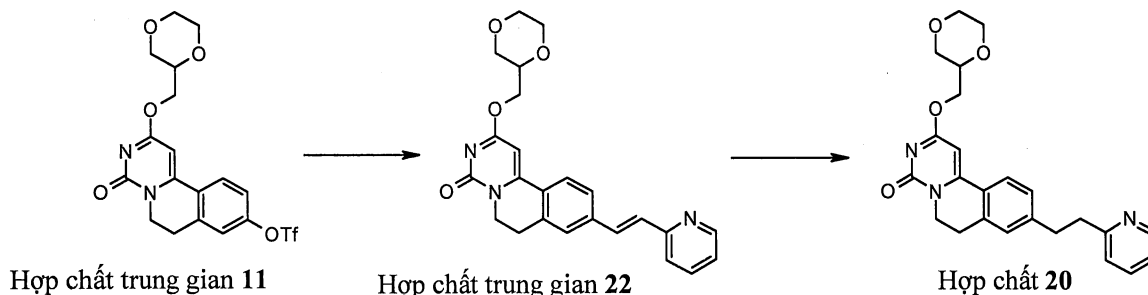
Hợp chất 18: metylamit của axit 5-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-carboxylic.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 2-(N-metylaminocacbonyl)pyridin-5-boronic.

Hợp chất 19: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pent-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và pent-1-yn.

Hợp chất 20: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyridin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-((E)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (hợp chất trung gian 22).

Bình đáy tròn được nạp hợp chất trung gian 11 (50mg, 0,11mmol, 1 đương lượng), 2-vinyl-pyridin (0,014mL, 0,13mmol, 1,2 đương lượng), (DPPF)PdCl₂.DCM (4,4mg, 0,0054mmol, 0,05 đương lượng) và TEA (0,03mL, 0,22mmol, 2 đương lượng) trong môi trường khí N₂, tiếp đó bình này được loại khí. Tiếp đó, DMF (2mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến RT và được làm bay hơi đến khô, tiếp đó, phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 0 đến 3% MeOH/DCM, tạo ra hợp chất trung gian 22 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-((E)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 8,66 - 8,59 (1 H, m), 7,74 - 7,53 (4 H, m), 7,46 (1 H, s), 7,39 (1 H, d), 7,30 - 7,15 (2 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,53 - 3,42 (1 H, m), 3,03 (2 H, m)

MW (tính toán được): 417,5; MW (quan sát được): 418,4 (M+1)

Bước 2: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyridin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 20).

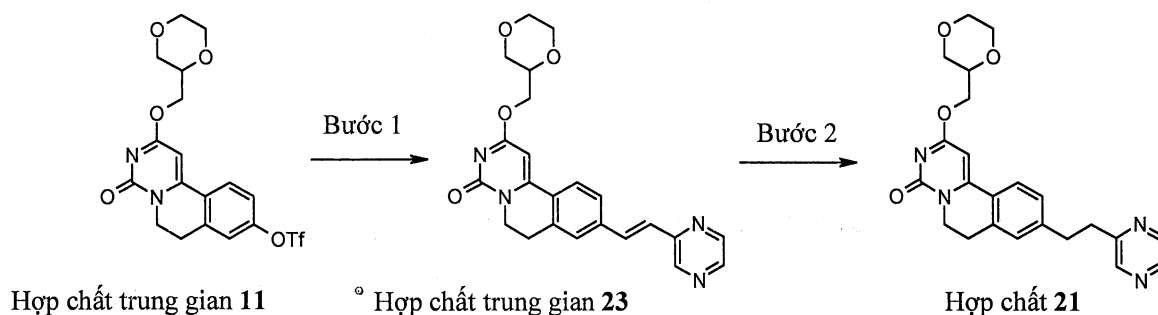
Bình đáy tròn được nạp hợp chất trung gian 22 (45mg, 0,11mmol, 1 đương lượng), PtO₂ (6mg, 0,025mmol, 0,23 đương lượng) và THF (2mL) được bổ sung. Hệ này được sục khí N₂ trước khi chứa đầy khí H₂, tiếp đó, phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua hộp SPE guanidin và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được thu được là hợp chất 20.

phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 1 đến 10% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất 20.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)

MW (tính toán được): 419,5; MW (quan sát được): 420,5 ($\text{M}+1$)

Hợp chất 21: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyrazin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-((E)-2-pyrazin-2-yl-vinyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (hợp chất trung gian 23).

Bình đáy tròn được nạp hợp chất trung gian 11 (50mg, 0,11mmol, 1 đương lượng), 2-vinyl-pyridin (0,014mL, 0,13mmol, 1,2 đương lượng), (DPPF) PdCl_2 .DCM (4,4mg, 0,0054mmol, 0,05 đương lượng) và TEA (0,03mL, 0,22mmol, 2 đương lượng) trong môi trường khí N_2 , tiếp đó bình này được loại khí. Tiếp đó, DMF (2mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến RT và được làm bay hơi đến khô, tiếp đó, phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 0 đến 4% MeOH/DCM, tạo ra hợp chất trung gian 23 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-((E)-2-pyrazin-2-yl-vinyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,69 (1 H, m), 8,63 - 8,58 (1 H, m), 8,49 (1 H, m), 7,84 - 7,71 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,30 - 4,22 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, m)

MW (tính toán được): 418,5; MW (quan sát được): 419,4 ($\text{M}+1$)

Bước 2: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyrazin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 21).

Bình đáy tròn được nạp hợp chất trung gian 23 (38mg, 0,09mmol, 1 đương lượng), PtO_2 (5mg, 0,021mmol, 0,23 đương lượng) và THF (2mL) được bổ sung. Hệ này được sục khí N_2 trước khi chứa đầy khí H_2 , tiếp đó, phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua hộp SPE guanidin và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 1 đến 10% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất 21.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,36 - 4,53 (2 H, m), 4,17 - 4,26 (2 H, m), 3,95 - 4,07 (1 H, m), 3,61 - 3,93 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)

MW (tính toán được): 420,5; MW (quan sát được): 421,5 ($\text{M}+1$)

Hợp chất 22: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 5-indolylboronic.

Hợp chất 23: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2-metoxyphenylboronic.

Hợp chất 24: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 3-metoxy-5-pyridinboronic.

Hợp chất 25: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-indazol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 1H-indazol-5-boronic.

Hợp chất 26: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 4-metoxyphenylboronic.

Hợp chất 27: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzamid.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3-aminocacbonylphenylboronic.

Hợp chất 28: 5-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-2-flo-benzamid.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3-(aminocacbonyl)-4-flobenzenboronic.

Hợp chất 29: N-{3-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-phenyl}-axetamid.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3-axetamidophenylboronic.

Hợp chất 30: 9-xyclopropyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và etynyl-xyclopropan.

Hợp chất 31: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-hydroxy-xyclopentyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 1-etynyl-xyclopentanol.

Hợp chất 32: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyrimidin-5-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 5-pyrimidinylboronic.

Hợp chất 33: 9-xyclohex-1-enyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit xyclohexen-1-boronic.

Hợp chất 34: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 1-metylindol-5-boronic.

Hợp chất 35: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-metyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 6-metylpyridin-3-ylboronic.

Hợp chất 36: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-2-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 2-etylnyl-pyridin.

Hợp chất 37: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 3-metoxi-propyn.

Hợp chất 38: 5-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pent-4-ynnitrit.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và pent-4-ynnitrit.

Hợp chất 39: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và prop-2-yn-1-ol.

Hợp chất 40: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxi-phenyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 1-ethynyl-4-methoxy-benzen.

Hợp chất 41: 2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-3-ylethynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 3-ethynyl-pyridin

Hợp chất 42: 4-[2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-N-methyl-benzamit.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 4-(N-metylaminocacbonyl)phenylboronic.

Hợp chất 43: 2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3-methoxyphenylboronic.

Hợp chất 44: 9-(2-clo-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2-clophenylboronic.

Hợp chất 45: 2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và but-3-yn-1-ol.

Hợp chất 46: 9-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 3-clometyl-1,5-dimetyl-1H-pyrazol.

Hợp chất 47: 2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 3-clometyl-1-metyl-1H-pyrazol.

Hợp chất 48: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 5-clometyl-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol.

Hợp chất 49: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 4-morpholinophenylboronic, với CsF làm bazơ và DMF làm dung môi.

Hợp chất 50: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-4-flo-benzamit.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 5-carbamoyl-2-flobenzenboronic, với CsF làm bazơ và DMF làm dung môi.

Hợp chất 51: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-5-flo-benzamit.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3-(aminocacbonyl)-5-flobenzenboronic, với CsF làm bazơ và DMF làm dung môi.

Hợp chất 52: 9-(3,3-Dimetyl-but-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 3,3-dimetyl-but-1-yn.

Hợp chất 53: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-4-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 4-etynyl-pyridin.

Hợp chất 54: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-isoxazol-5-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 5-clometyl-3-metyl-isoxazol.

Hợp chất 55: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-metyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 2-metyl-but-3-yn-2-ol.

Hợp chất 56: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metoxypyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2-metoxypyridin-3-boronic.

Hợp chất 57: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và kali (xyanometyl) trifloborat.

Hợp chất 58: 9-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic.

Hợp chất 59: 5-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-carbonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 2-xyanopyridin-5-boronic.

Hợp chất 60: 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 6-isopropoxypyridin-3-boronic.

Hợp chất 61: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-etoxypyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 6-etoxypyridin-3-boronic.

Hợp chất 62: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridinyl]morpholin.

Hợp chất 63: 9-(2,3-dimethoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2,3-dimethoxyphenylboronic.

Hợp chất 64: 9-(3-clo-2-methoxy-pyridin-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 3-clo-2-methoxypyridin-4-boronic.

Hợp chất 65: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 2-metylpyridin-4-boronic.

Hợp chất 66: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-isonicotinonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 4-xyanopyridin-3-boronic.

Hợp chất 67: 9-(2,5-dimethoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2,5-dimethoxyphenylboronic.

Hợp chất 68: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và 1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridinyl]piperidin.

Hợp chất 69: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2-etoxy-pyridin-3-boronic.

Hợp chất 70: 9-(2,6-dimetoxy-pyridin-3-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và axit 2,6-dimetoxy-3-pyridinboronic.

Hợp chất 71: 4-[2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-nicotinonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 3-xyanopyridin-4-boronic.

Hợp chất 72: 9-tert-butoxymetyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và kali tert-butoxymetyltrifloborat.

Hợp chất 73: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và 2-(pyrrolidin-1-yl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin.

Hợp chất 74: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và 2-(1-pyrrolidinyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin.

Hợp chất 75: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-phenyl-oxazol-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 2-clometyl-5-phenyl-oxazol.

Hợp chất 76: 9-(5-tert-butyl-oxazol-2-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 5-tert-butyl-2-clometyl-oxazol.

Hợp chất 77: 9-(5-xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 3-clometyl-5-xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol.

Hợp chất 78: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 3-clometyl-5-etyl-[1,2,4]oxadiazol.

Hợp chất 79: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 3-clometyl-5-metyl-[1,2,4]oxadiazol.

Hợp chất 80: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 8 và 3-clometyl-5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol.

Hợp chất 81: 9-xyclopentyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và etynyl-xyclopentan.

Hợp chất 82: 9-xyclohexyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và etynyl-xyclohexan.

Hợp chất 83: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 3-metyl-but-1-yn.

Hợp chất 84: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-hex-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và hex-1-yn.

Hợp chất 85: 9-[3-(benzyl-metyl-amino)-prop-1-ynyl]-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và benzyl-metyl-prop-2-ynyl-amin.

Hợp chất 86: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-5-metyl-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 5-metyl-hex-1-yn-3-ol, với iPr_2NH làm bazơ và THF làm dung môi.

Hợp chất 87: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và but-3-yn-2-ol, với iPr_2NH làm bazơ và THF làm dung môi.

Hợp chất 88: 9-xyclopropyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và kali xyclopropyltrifloborat.

Hợp chất 89: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và pent-1-yn-3-ol với iPr_2NH làm bazơ và THF làm dung môi.

Hợp chất 90: 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 4-metyl-pent-1-yn-3-ol với iPr_2NH làm bazơ và THF làm dung môi.

Hợp chất 91: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 3-etyl-pent-1-yn-3-ol với iPr_2NH làm bazơ và THF làm dung môi.

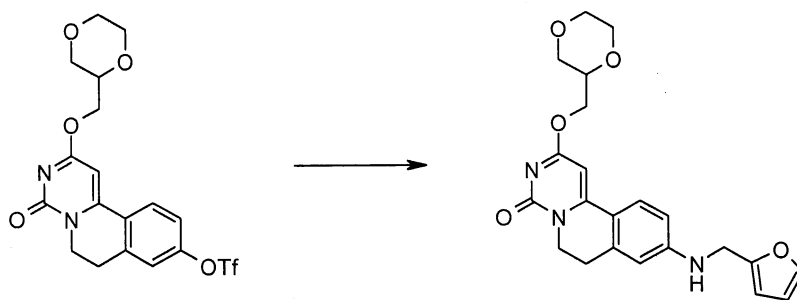
Hợp chất 92: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-phenyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 2-phenyl-but-3-yn-2-ol với Cs_2CO_3 làm bazơ và MeCN làm dung môi trong điều kiện hồi lưu.

Hợp chất 93: 9-(3-benzylamino-prop-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và benzyl-prop-2-ynyl-amin với Cs_2CO_3 làm bazơ và MeCN làm dung môi trong điều kiện hồi lưu.

Hợp chất 94: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[(furan-2-ylmetyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Hợp chất trung gian 11

Hợp chất 94

Huyền phù chứa hợp chất trung gian 11 (200mg, 0,433mmol, 1 đương lượng), furan-2-ylmetanamin (0,038mL, 0,433mmol, 1 đương lượng) và Cs_2CO_3 (0,17g, 0,519mmol, 1,2 đương lượng) trong toluen (4mL) được loại khí bằng Ar trong 30 phút trước khi BINAP (+/-

) (16mg, 0,026mmol, 0,06 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88mg, 0,017mmol, 0,04 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng này được làm nóng đến 65°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến RT, BINAP (+/-) (16mg, 0,026mmol, 0,06 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88mg, 0,017mmol, 0,04 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được loại khí. Phản ứng được làm nóng đến 80°C trong 1 ngày nữa. Phản ứng được làm nguội đến RT, BINAP (+/-) (16mg, 0,026mmol, 0,06 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88mg, 0,017mmol, 0,04 đương lượng) được bổ sung và phản ứng này được loại khí. Phản ứng này được làm nóng đến 80°C trong 1 ngày nữa. Phản ứng được làm nguội đến RT và được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch nước KHSO_4 0,5N. Lớp nước được chiết bằng DCM, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế [H_2O (98 $\rightarrow$ 2): MeCN (2 $\rightarrow$ 98) / 0,1% HCO_2H] để tạo ra hợp chất 94.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m)

MW (tính toán được): 409,4; MW (quan sát được): 410,2 ($\text{M}+1$)

Hợp chất 95: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 1-etyl-1H-pyrazol-4-boronic.

Hợp chất 96: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[1-(3-metyl-butyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 1-(3-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-boronic.

Hợp chất 97: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-metyl-furan-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 2-metylfuran-5-boronic.

Hợp chất 98: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và hex-1-yn-3-ol, Cs_2CO_3 làm bazơ và MeCN làm dung môi trong điều kiện hồi lưu.

Hợp chất 99: 9-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 3,5-dimetylpyrazol-4-boronic.

Hợp chất 100: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit pyrazol-4-boronic.

Hợp chất 101: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và pinacol este của axit 1-propyl-1H-pyrazol-4-boronic.

Hợp chất 102: 2-[2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 10 và pinacol este của axit 2-xyanophenylboronic.

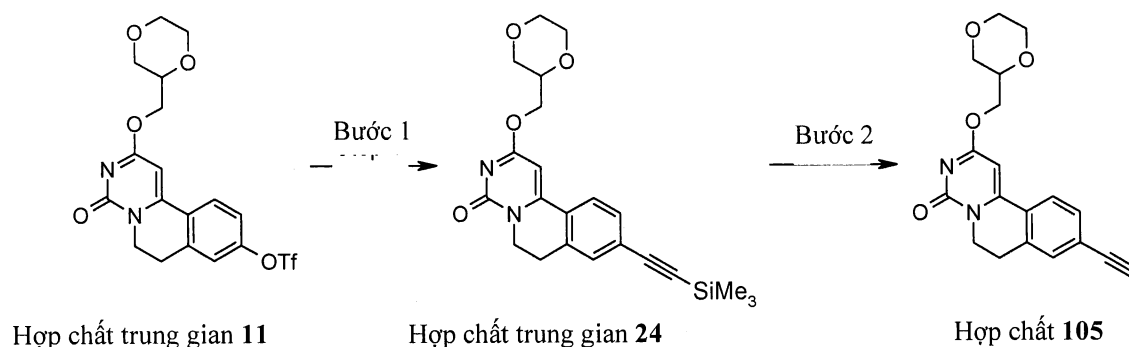
Hợp chất 103: 2-[2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9 và pinacol este của axit 2-xyanophenylboronic.

Hợp chất 104: 9-(5-xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 7 và 3-clometyl-5-xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol.

Hợp chất 105: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-etynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-prop-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 24).

Hợp chất trung gian 24 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-prop-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on được tổng hợp bằng phương pháp tổng quát E với hợp chất trung gian 11 và etynyl-trimetyl-silan.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 - 7,61 (1 H, m), 7,47 - 7,43 (1 H, m), 7,42 - 7,38 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,23 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (4 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,02 - 2,97 (1 H, m), 0,27 (7 H, s)

MW (tính toán được): 410,5; MW (quan sát được): 411,4 (M+1)

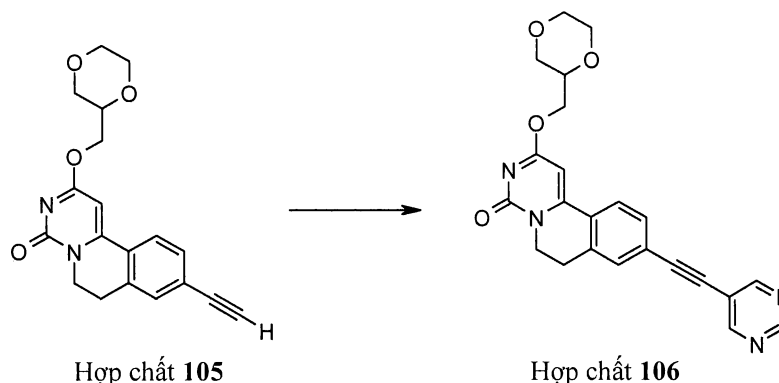
Bước 2: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-etynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 105).

TBAF (4,06mL, 4,06mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 24 (1,39g, 3,39mmol, 1 đương lượng) trong THF (40mL) ở 0°C và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở 0°C . Tiếp đó, phản ứng được làm bay hơi đến khô, và phần cặn được hòa tan lại trong HCl 1N. Pha nước được chiết bằng DCM, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 0 đến 5% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất 105.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s)

MW (tính toán được): 330,3; MW (quan sát được): 331

Hợp chất 106: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyrimidin-2-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Hợp chất 105 (50mg, 0,15mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (3mL), 5-bromo-pyrimidin (47mg, 0,30mmol, 2 đương lượng) được bổ sung, sau đó là TEA (0,062mL, 0,44mmol, 3 đương lượng), và hỗn hợp này được loại khí. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (5mg, 0,0074mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung với CuI (6mg, 0,029mmol, 0,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi đến khô và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 0 đến 5% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất 106.

Hợp chất 107: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-phenylamino-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và phenyl-prop-2-ynyl-amin với $i\text{Pr}_2\text{NH}$ làm bazơ và THF làm dung môi.

Hợp chất 108: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 1-pyridin-3-yl-prop-2-yn-1-ol.

Hợp chất 109: 9-xyclopentyloxymetyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 11 và kali xyclopentoxymetyltrifloborat.

Hợp chất 110: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxo-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 111: 9-xyclopropyletynyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 10 và etynyl-xyclopropan.

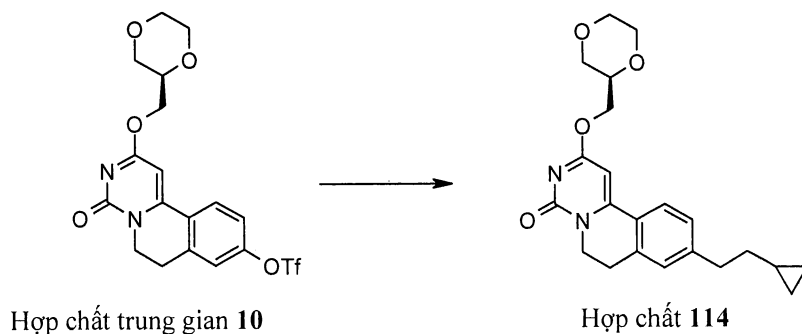
Hợp chất 112: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và 3-metyl-but-1-yn.

Hợp chất 113: 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và 1-prop-2-ynyl-1H-imidazol.

Hợp chất 114: 9-(2-xyclopropyl-etyl)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bình đáy tròn được nạp hợp chất trung gian 10 (2g, 4,33mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 20 (1,1g, 6,5mmol, 1,5 đương lượng), K_2CO_3 (1,8g, 13mmol, 3 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (19mg, 0,087mmol, 0,02 đương lượng), RuPhos (81mg, 0,173mmol, 0,04 đương lượng), toluen (30mL) và H_2O (3mL). Hỗn hợp được loại khí bằng N_2 và được làm nóng ở $80^\circ C$ trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến RT, được làm dừng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và được làm bay

hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 70 đến 90% EtOAc/H để tạo ra hợp chất 114.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m)

MW (tính toán được): 382,5; MW (quan sát được): 383,4 (M+1)

Hợp chất 115: 9-xyclopentyloxymetyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 10 và kali xyclopentoxymetyltrifloborat.

Hợp chất 116: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 117: 9-alyloxy-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 118: 9-alyloxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 119: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-yloxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 10 và hợp chất trung gian 14.

Hợp chất 120: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-{3-[(pyridin-3-ylmetyl)-amino]-prop-1-ynyl}-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 11 và prop-2-yn-1-yl(pyridin-3-ylmetyl)amin.

Hợp chất 121: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-pentyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất 111.

Hợp chất 122: 9-xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

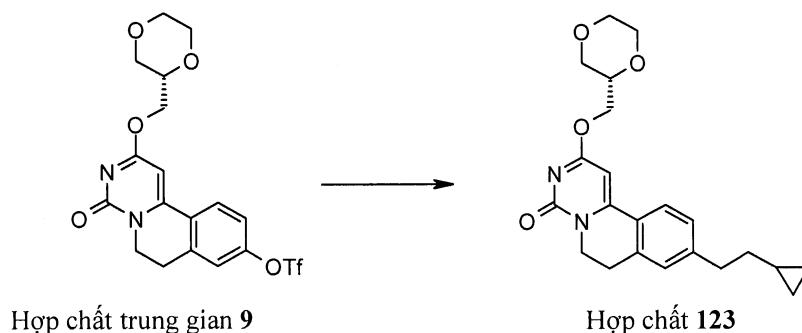
Hợp chất trung gian 9 (13,5g, 29,20mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF đã được loại khí (1000mL) trong môi trường khí nitơ, etynyl xyclopropan (3,5g, 53,00mmol, 1,8 đương lượng) được bổ sung, sau đó là Pd(PPh₃)₃Cl₂ (1,11g, 1,58mmol, 0,05 đương lượng), CuI (1,9g, 9,98mmol, 0,34 đương lượng) và TEA (12,5mL, 89,7mmol, 3,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở 80°C và 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô trong chân không. Tiếp đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền thành bột trong iPrOH nóng để tạo ra hợp chất 122.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)

MW (tính toán được): 378,4; MW (quan sát được): 379,4

ee = 98,3%

Hợp chất 123: 9-(2-xyclopropyl-etyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bình đáy tròn được nạp hợp chất trung gian 9 (2,08g, 4,51mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 20 (1,35g, 7,67mmol, 1,7 đương lượng), K₂CO₃ (1,87g, 13,53mmol, 3 đương lượng), Pd(OAc)₂ (20mg, 0,09mmol, 0,02 đương lượng), RuPhos (84mg, 0,18mmol, 0,04 đương lượng), toluen (30mL) và H₂O (3mL). Hỗn hợp này được loại khí bằng N₂ và

được làm nóng ở 80°C trong 1,5 ngày. Phản ứng được làm nguội đến RT và một ít chất phản ứng nữa được bổ sung, kali 2-xyclopropyl-ethyl-trifloborat (0,3 đương lượng), Pd(OAc)₂ (0,02 đương lượng), RuPhos (0,04 đương lượng), phản ứng này được loại khí và phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến RT, được làm dừng bằng H₂O và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 80 đến 90% EtOAc/H để thu được hợp chất 123.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

MW (tính toán được): 382,5; MW (quan sát được): 383,4

Hợp chất 124: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(oxetan-3-yloxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9 và hợp chất trung gian 15.

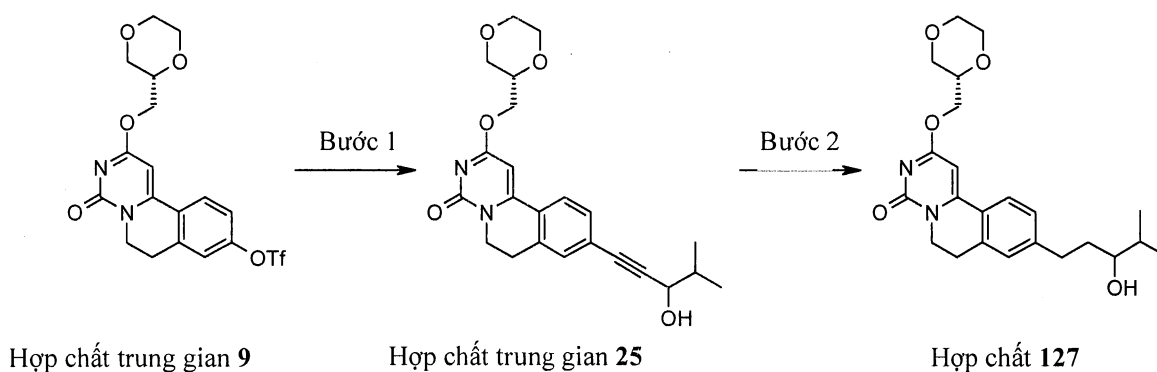
Hợp chất 125: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9 và hợp chất trung gian 16.

Hợp chất 126: 9-(2,2-dimetyl-butylamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 127: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 25)

Hợp chất trung gian 25 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9, 4-Metyl-pent-1-yn-3-ol, iPr_2NH làm bazơ và THF làm dung môi.

1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,65 - 7,60 (1 H, d), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,37 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,30 (3 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (6 H, m), 3,68 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 2,10 - 1,95 (1 H, m), 1,93 - 1,80 (1 H, m), 1,15 - 1,00 (6 H, m)

MW (tính toán được): 410,5; MW (quan sát được): 411,2 (M+1)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 127)

Hợp chất 127 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 25.

Hợp chất 128: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-etyl-hexylamino)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát J sử dụng hợp chất trung gian 13 và 2-etyl-hexanal.

Hợp chất 129: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-metoxi-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 6 và 1-bromo-2-metoxi-etan, KI không được sử dụng trong thí nghiệm này.

Hợp chất 130: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-etoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 6 và 1-bromo-2-etoxy-etan, KI không được sử dụng trong thí nghiệm này.

Hợp chất 131: 9-xyclopropylmetoxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 6 và bromometyl-xyclopropan, KI không được sử dụng trong thí nghiệm này.

Hợp chất 132: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-flo-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 6 và 1-bromo-2-flo-etan, KI không được sử dụng trong thí nghiệm này.

Hợp chất 133: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-metoxymetoxymethyl)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 134: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-etoxy-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát K sử dụng hợp chất trung gian 21 và 1-bromo-2-etoxy-etan.

Hợp chất 135: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-flo-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát K sử dụng hợp chất trung gian 21 và 1-bromo-2-flo-etan.

Hợp chất 136: 9-(2,2-dimethyl-propoxymethyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9, trong hỗn hợp chứa DME/H₂O (2/1), trong lò vi sóng ở 120°C trong 20 phút và hợp chất trung gian 17.

Hợp chất 137: 9-xyclohexyloxymetyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9 và kali xyclohexyloxymetyltriflorat trong hỗn hợp chứa DME/H₂O (2/1), trong lò vi sóng ở 120°C trong 20 phút.

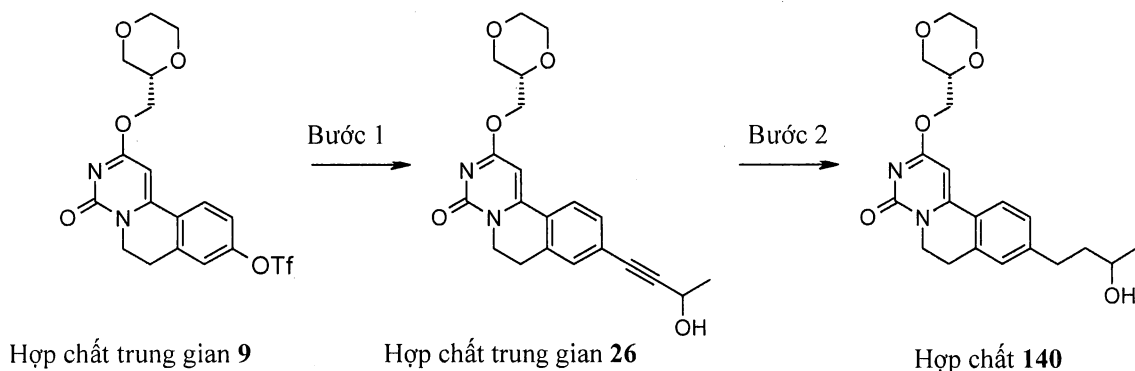
Hợp chất 138: 9-xyclopropylmetoxymetyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9, trong hỗn hợp chứa DME/H₂O (2/1), trong lò vi sóng ở 120°C trong 20 phút và hợp chất trung gian 18.

Hợp chất 139: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát F sử dụng hợp chất trung gian 6 và 2-bromometyl-tetrahydro-pyran, KI không được sử dụng trong thí nghiệm này.

Hợp chất 140: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



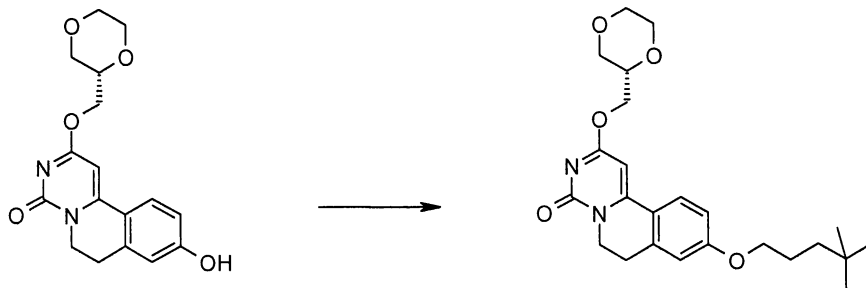
Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 26).

Hợp chất trung gian 26 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và but-3-yn-2-ol, sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc điểm.

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 140).

Hợp chất 140 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 26.

Hợp chất 141: 9-(4,4-dimethyl-pentyloxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Hợp chất trung gian 6

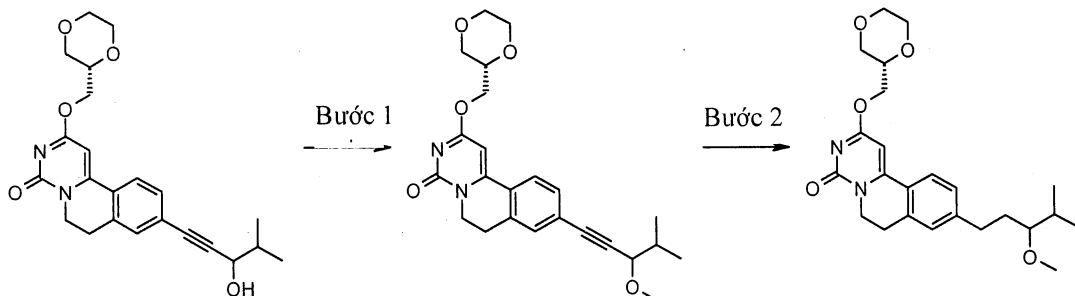
Hợp chất 141

Hợp chất trung gian 6 (0,1g, 0,303mmol, 1 đương lượng), 4,4-dimethyl-pentan-1-ol (35mg, 0,303mmol, 1 đương lượng) và PPh_3 (95mg, 0,363mmol, 1,2 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5mL) và hỗn hợp được loại khí bằng N_2 . DIAD (0,065mL, 0,333mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt và phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật TLC điều chế, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất 141.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)

MW (tính toán được): 428,5; MW (quan sát được): 429,2 ($\text{M}+1$)

Hợp chất 142: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Hợp chất trung gian 25

Hợp chất trung gian 27

Hợp chất 142

Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxo-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 27)

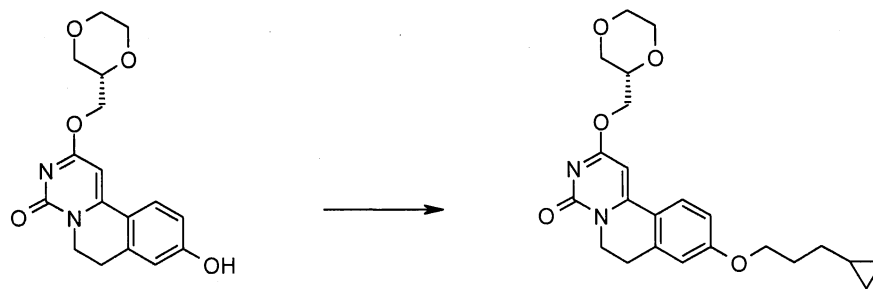
Hợp chất trung gian 27 được điều chế bằng phương pháp tổng quát H sử dụng hợp chất trung gian 25.

MW (tính toán được): 424,5; MW (quan sát được): 425,2 (M+1)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxo-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 142).

Hợp chất 142 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 27.

Hợp chất 143: 9-(3-xyclopropyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Hợp chất trung gian 6

Hợp chất 143

Hợp chất trung gian 6 (2,12g, 2,42mmol, 1 đương lượng), 4,4-dimetyl-pentan-1-ol (0,77g, 7,71mmol, 1,2 đương lượng) và PPh_3 (2,02g, 7,71mmol, 1,2 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (50mL) và hỗn hợp được loại khí bằng N_2 . DIAD (1,56mL, 7,71mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt và phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi đến khô. Hợp chất 143 được thu nhận bằng cách tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải từ 60 đến 100% EtOAc/H.

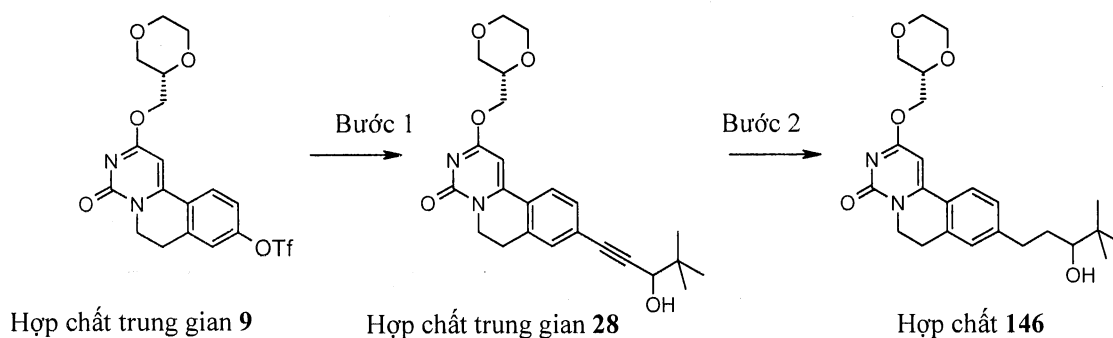
(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78 - 0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

MW (tính toán được): 412,5; MW (quan sát được): 413,5

Hợp chất 145: 9-xyclohexylamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát J sử dụng hợp chất trung gian 13 và xyclohexanon.

Hợp chất 146: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4,4-dimetyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4,4-dimetyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 28).

Hợp chất trung gian 28 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9.

MW (tính toán được): 424,5; MW (quan sát được): 425,4 (M+1)

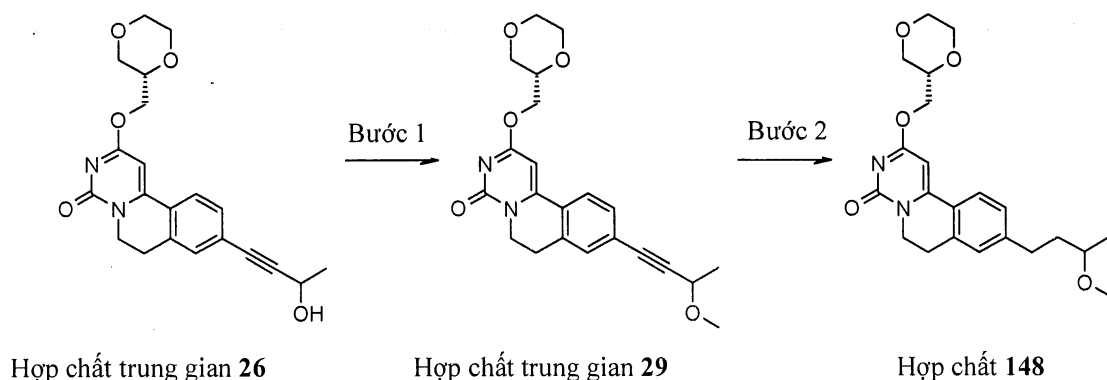
Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4,4-dimetyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 146).

Hợp chất 146 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 28.

Hợp chất 147: 9-xyclopentylmetoxymetyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9, trong hỗn hợp chứa DME/H₂O (2/1), trong lò vi sóng ở 120°C trong 20 phút và hợp chất trung gian 19.

Hợp chất 148: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 29)

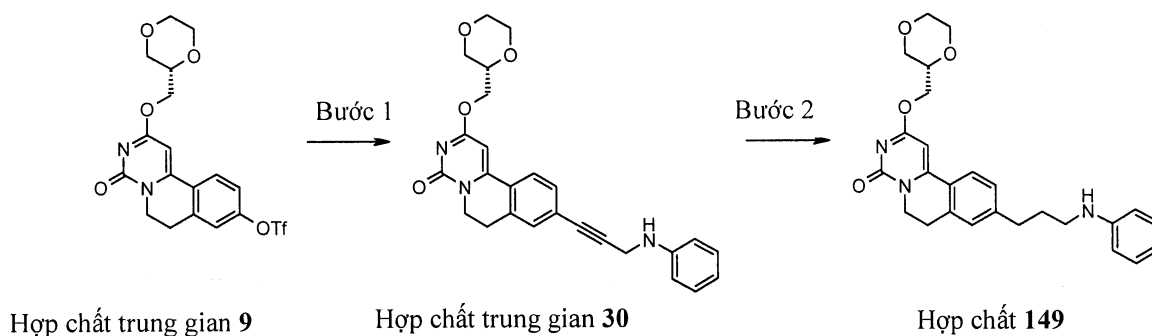
Hợp chất trung gian 29 được điều chế bằng phương pháp tổng quát H sử dụng hợp chất trung gian 26.

MW (tính toán được): 396,4; MW (quan sát được): 397,2 (M+1)

Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 148)

Hợp chất 148 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 29.

Hợp chất 149: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-phenylamino-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-phenylamino-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 30)

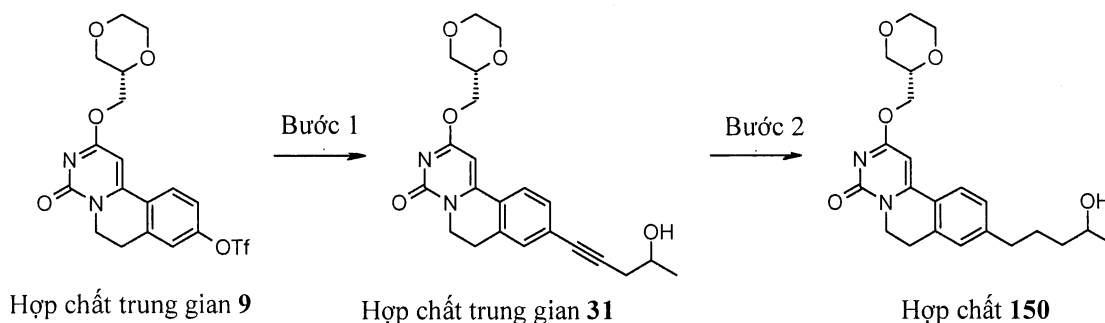
Hợp chất trung gian 30 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và phenyl-prop-2-ynyl-amin.

MW (tính toán được): 443,5; MW (quan sát được): 444,2 (M+1)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-phenylamino-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 149)

Hợp chất 149 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 30.

Hợp chất 150: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 31)

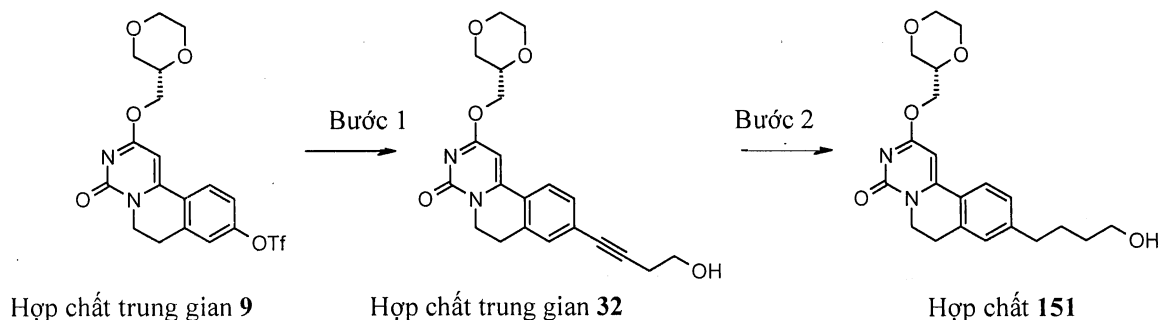
Hợp chất trung gian 31 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9, pent-4-yn-2-ol, iPr_2NH làm bazơ và THF làm dung môi.

MW (tính toán được): 396,4; MW (quan sát được): 397,2 (M+1)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 150)

Hợp chất 150 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 31.

Hợp chất 151: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 32)

Hợp chất trung gian 32 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9, but-3-yn-1-ol, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ làm bazơ và THF làm dung môi.

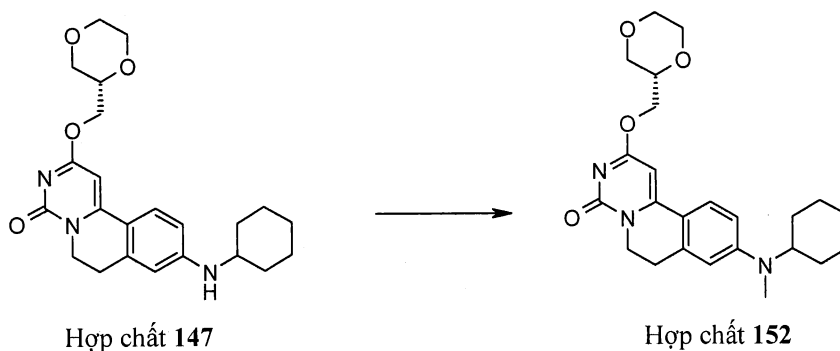
(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,65 (1 H, m), 7,45 - 7,35 (1 H, m), 7,34 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,28 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,90 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (7 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,80 - 2,65 (2 H, m), 2,00 - 1,80 (1 H, m)

MW (tính toán được): 382,4; MW (quan sát được): 383,2 ($M+1$)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 151).

Hợp chất 151 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 32.

Hợp chất 152: 9-(xyclohexyl-metyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



MeI (0,007mg, 0,11mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hợp chất 147 (38mg, 0,092mmol, 1 đương lượng) và NaH (6mg, 0,15mmol, 1,6 đương lượng) trong DMF (5mL) và phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. Một ít NaH nữa (6mg, 0,15mmol, 1,6 đương lượng) và MeI (0,07mg, 0,11mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được khuấy trong 2 ngày nữa. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất 152.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m),

3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60 - 1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)

MW (tính toán được): 425,5; MW (quan sát được): 426,4

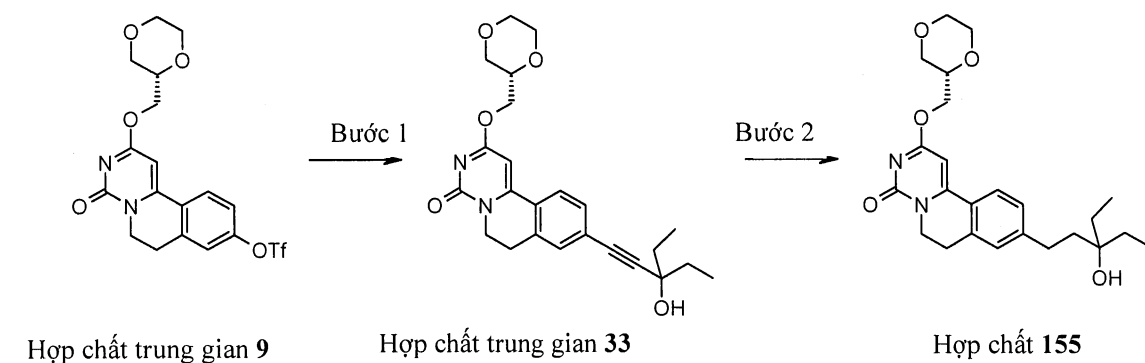
Hợp chất 153: 9-(xyclohexylmetyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát J sử dụng hợp chất trung gian 13 và xyclohexancarbaldehyt.

Hợp chất 154: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát J sử dụng hợp chất trung gian 13 và tetrahydro-pyran-4-carbaldehyt.

Hợp chất 155: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 33)

Hợp chất trung gian 33 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và 3-etyl-pent-1-yn-3-ol.

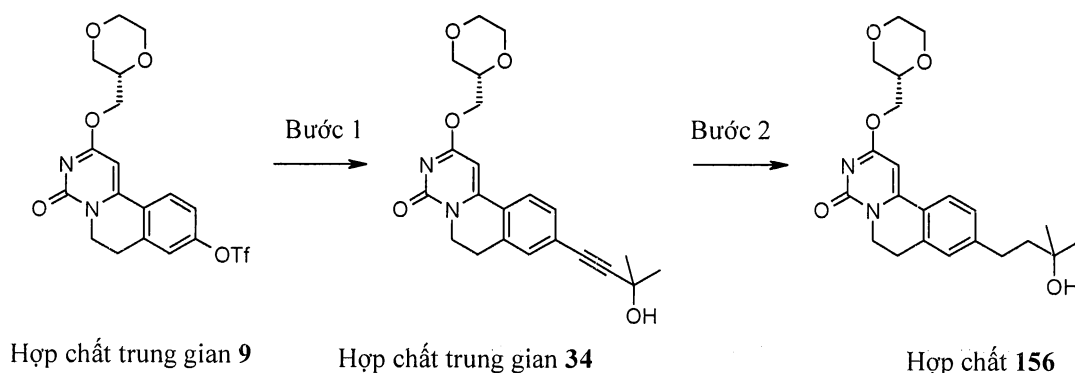
(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,28 - 7,24 (1 H, m), 7,22 - 7,19 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,08 - 4,00 (2 H, m), 3,87 - 3,79 (1 H, m), 3,75 - 3,47 (5 H, m), 3,39 - 3,30 (1 H, m), 3,03 (1 H, br. S), 2,88 - 2,80 (2 H, m), 1,746 - 1,56 (4 H, m), 0,97 (6 H, s)

MW (tính toán được): 424,5; MW (quan sát được): 425,5 (M+1)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 155).

Hợp chất 155 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 33.

Hợp chất 156: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-metyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 34)

Hợp chất trung gian 34 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và 2-metyl-but-3-yn-2-ol.

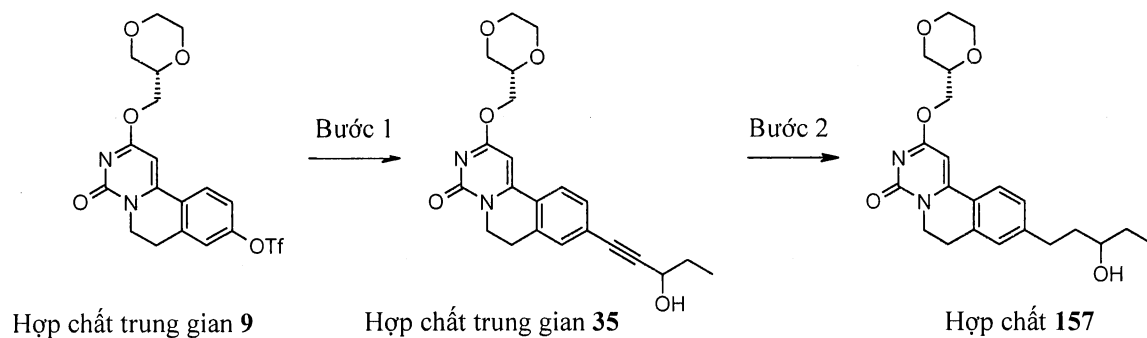
^1H , CDCl_3) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,38 - 7,33 (1 H, m), 7,32 - 7,29 (1 H, m), 6,32 (1 H, s), 4,43 - 4,32 (2 H, m), 4,18 - 4,12 (2 H, m), 3,99 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,58 (5 H, m), 3,50 - 3,42 (1 H, m), 2,97 - 2,90 (2 H, m), 1,60 (6 H, s)

MW (tính toán được): 396,4; MW (quan sát được): 397,3 (M+1)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 156)

Hợp chất 156 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 34.

Hợp chất 157: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 35)

Hợp chất trung gian 35 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và pent-1-yn-3-ol.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,62 - 7,57 (1 H, m), 7,41 - 7,35 (1 H, m), 7,33 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,60 - 4,53 (1 H, m), 4,45 - 4,33 (2 H, m), 4,20 - 4,14 (2 H, m), 4,00 - 3,92 (1 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,51 - 3,42 (1 H, m), 2,99 - 2,90 (2 H, m), 1,90 - 1,74 (2 H, m), 1,07 (3 H, t)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 157)

Hợp chất 157 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 35.

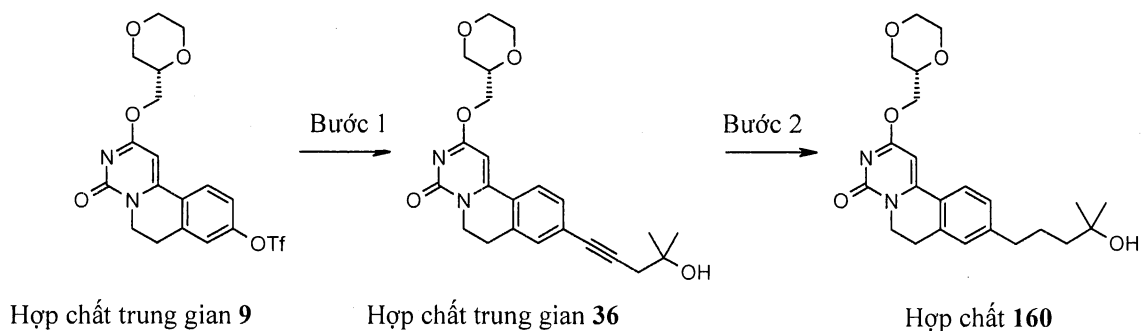
Hợp chất 158: 9-(2,2-dimetyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Quy trình tổng hợp được mô tả đầy đủ ở trên.

Hợp chất 159: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát L với hợp chất trung gian 6 và tetrahydro-pyran-4-ylmetyl este của axit metansulfonic.

Hợp chất 160: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (hợp chất trung gian 36)

Lọ được nạp hợp chất trung gian 9 (0,15g, 0,324mmol, 1 đương lượng), 2-metyl-5-trimetylsilanyl-pent-4-yn-2-ol (66mg, 0,389mmol, 1,2 eq), CuI (2,5mg, 0,013mmol, 0,04 đương lượng), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,41mL, 2,92mmol, 9 đương lượng) và THF (2mL). Dung dịch được sục khí Ar trong 15 phút, và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (11mg, 0,016mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung với TBAF (0,39mL, 0,39mmol, 1,2 đương lượng, 1M trong THF). Lọ được đóng kín và phản ứng này được làm nóng đến 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật TLC điều chế [DCM/MeOH, 98/2] để tạo ra hợp chất trung gian 36 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, m), 7,45 - 7,38 (1 H, m), 7,35 (1 H, s), 6,37 (1H, s), 4,50 - 4,30 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,55 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,95 (2 H, m), 2,62 (2 H, s), 1,39 (6 H, s)

MW (tính toán được): 410,5; MW (quan sát được): 411,4

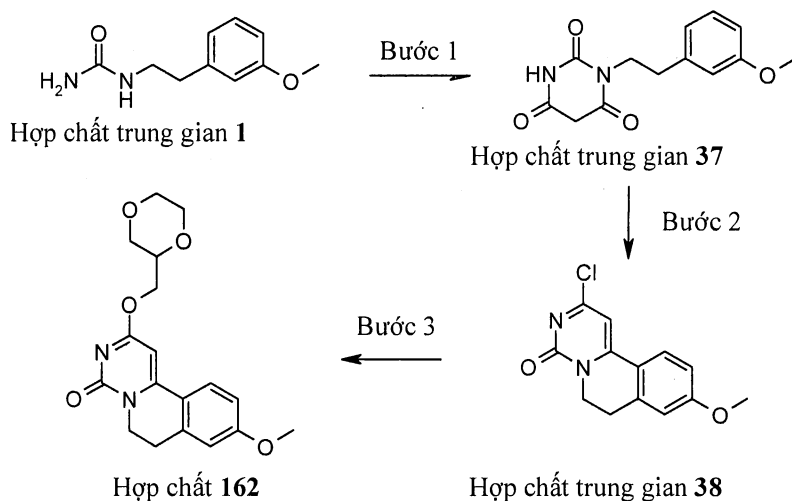
Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 160)

Hợp chất 160 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 36.

Hợp chất 161: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmetoxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng hợp chất trung gian 9 và kali 4-(tetrahydropyranylmethoxy)methyltrifloborat.

Hợp chất 162: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-metoxi-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 1-[2-(3-metoxi-phenyl)-etyl]-pyrimidin-2,4,6-trion (hợp chất trung gian 37)

Natri (236mg, 10,2mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào EtOH đã được loại khí (18mL), khi natri hòa tan hoàn toàn, etyl malonat (1,56mL, 10,2mmol, 2 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được đun hồi lưu trong 1 giờ. Tiếp theo, hợp chất trung gian 1 (995mg, 5,12mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (4mL) được bổ sung và phản ứng được đun hồi lưu trong 1 ngày. Hợp chất trung gian 37 mong muốn 1-[2-(3-metoxi-phenyl)-etyl]-pyrimidin-2,4,6-trion kết tủa sau khi bổ sung dung dịch nước HCl 2N, hợp chất này được lọc và được rửa bằng H₂O và cuối cùng được làm khô.

(¹H, DMSO-d₆) δ ppm 7,27 - 7,18 (1 H, m), 6,84 - 6,72 (3 H, m), 3,92 - 3,83 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,62 (2 H, s), 2,80 - 2,70 (2 H, m)

MW (tính toán được): 262,3; MW (quan sát được): 263,3 (M+1)

Bước 2: 2-clo-9-metoxi-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (hợp chất trung gian 38)

Hợp chất trung gian 37 (920mg, 3,51mmol, 1 đương lượng) được làm nóng trong POCl₃ (5mL) ở 50°C trong 2 ngày. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong chân không, phần cặn được hòa tan trong DCM và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, trước khi làm khô trên MgSO₄. Việc làm bay hơi pha hữu cơ tạo ra hợp chất trung gian 38 2-clo-9-metoxi-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on, hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,73 - 7,66 (1 H, m), 6,98 - 6,90 (1 H, m), 6,85 - 6,80 (1 H, m), 6,69 (1 H, s), 4,00 - 4,20 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,04 (2 H, m)

Bước 3: 2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-metoxo-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (hợp chất 162)

[1,4]Dioxan-2-yl-metanol (42mg, 0,36mmol, 2 đương lượng) được hòa tan trong DCM (3mL) với NaH (14mg, 0,36mmol, 2 đương lượng, 60% trong dầu khoáng). Sau 30 phút, hợp chất trung gian 38 (50mg, 0,18mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất 162.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)

MW (tính toán được): 344,4; MW (quan sát được): 345,0

Hợp chất 163: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(oxetan-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát L sử dụng hợp chất trung gian 6 và oxetan-3-ylmetyl este của axit metansulfonic.

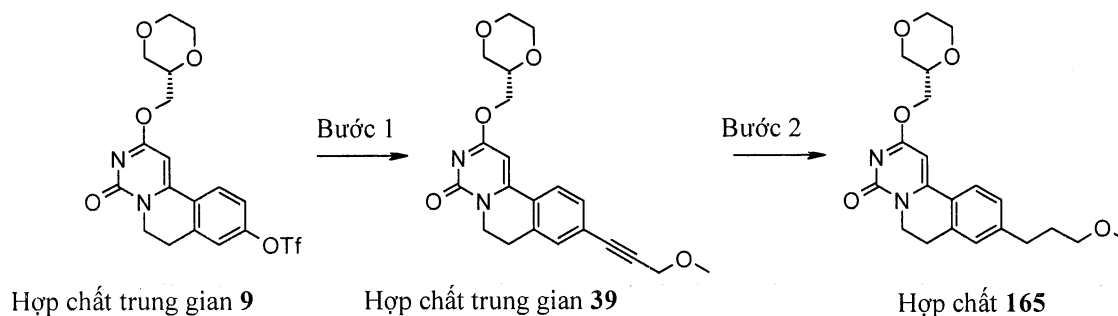
Hợp chất 164: 9-(3-xyclopropyl-propoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 6 (1,15g, 3,48mmol, 1 đương lượng) và 3-xyclopropan-1-ol (0,349g, 3,48mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan được loại khí bằng Argon trong 10 phút. PPh_3 (1,096g, 4,18mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng Argon trong 5 phút nữa. DIAD (0,745mL, 3,83mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. 3-Xyclopropylpropan-1-ol (0,150mg, 1,49mmol, 0,43 đương lượng) và PPh_3 (0,30g, 1,14mmol, 0,33 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và DIAD (0,350mL, 1,80mmol, 5,2 đương lượng) được bổ sung. Sau 1 giờ ở RT, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra hợp chất 164.

(^1H , DMSO- d_6) δ ppm 7,93 (1H, d), 6,97-6,92 (2 H, m), 6,53 (1H, s), 4,24-4,23 (2H, m), 4,08 (2H, t), 4,00 (2H, t), 3,98-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,51-3,48 (1H, m), 3,37 (1H, t), 2,96 (2H, t), 1,84-1,80 (2H, m), 1,36-1,30 (2H, m), 0,81-0,63 (1H, m), 0,42-0,39 (2H, m), 0,04-0,02 (2H, m)

MW (tính toán được): 412,5; MW (quan sát được): 413,0 (M+1)

Hợp chất 165: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 39)

Hợp chất trung gian 39 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và 3-metoxy-propyn.

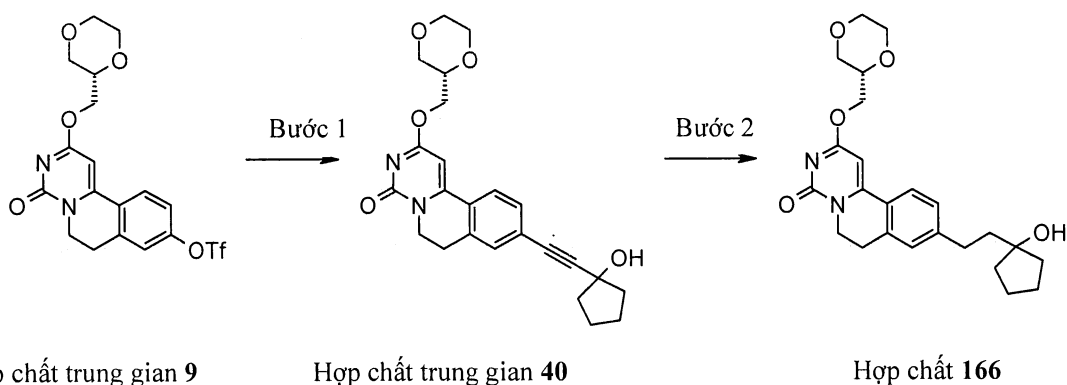
(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,50 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,70 (5 H, m), 3,55 - 3,50 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)

MW (tính toán được): 382,4; MW (quan sát được): 383,4 (M+1)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 165)

Hợp chất 165 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 39.

Hợp chất 166: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[2-(1-hydroxy-xyclopentyl)-etyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-hydroxy-xyclopentyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 40)

Hợp chất trung gian 40 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 9 và 3-metoxi-propyn.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,54 (1 H, d), 7,31 (1 H, d), 7,26 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,39 - 4,30 (2 H, m), 4,12 (2 H, t), 3,95 - 3,91 (1 H, m), 3,82 - 3,58 (5 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,16 (1 H, s), 2,89 (2 H, t), 2,05 - 1,98 (4 H, m), 1,90 - 1,70 (4H, m)

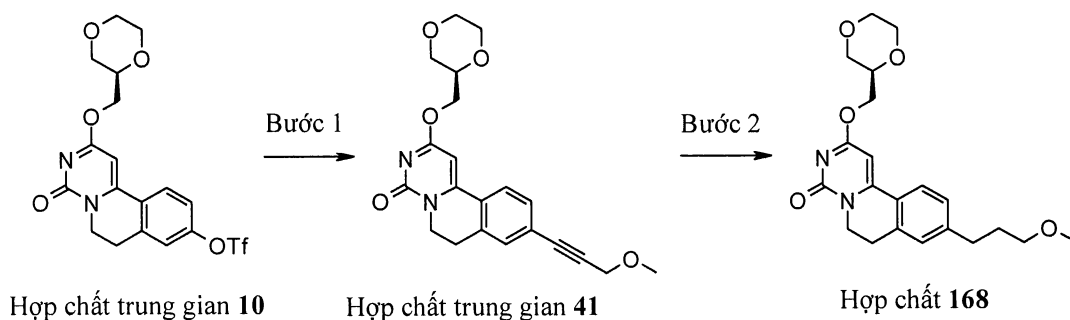
Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-[2-(1-hydroxy-xyclopentyl)-etyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 166)

Hợp chất 166 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 40.

Hợp chất 167: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 10 và 4-Etynyl-tetrahydro-pyran-4-ol.

Hợp chất 168: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



Bước 1: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 40)

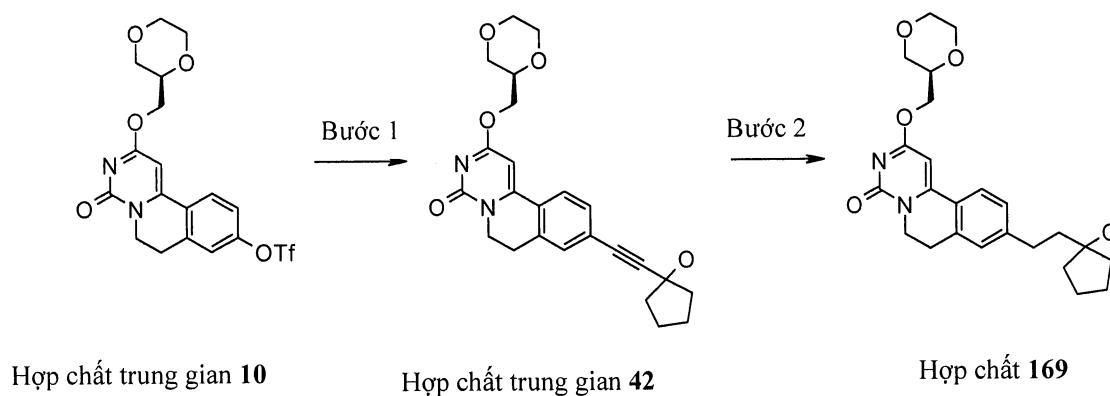
Hợp chất trung gian 41 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 10 và 3-metoxi-propyn.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,56 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,33 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,32 - 4,27 (2 H, m), 4,23 (2 H, s), 4,08 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1 H, m), 3,76 - 3,49 (5 H, m), 3,40 - 3,34 (4 H, m), 2,90 (2 H, t)

Bước 2: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 165)

Hợp chất 168 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 41.

Hợp chất 169: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[2-(1-hydroxy-xyclopentyl)-etyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



Bước 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-hydroxy-xyclopentyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất trung gian 42)

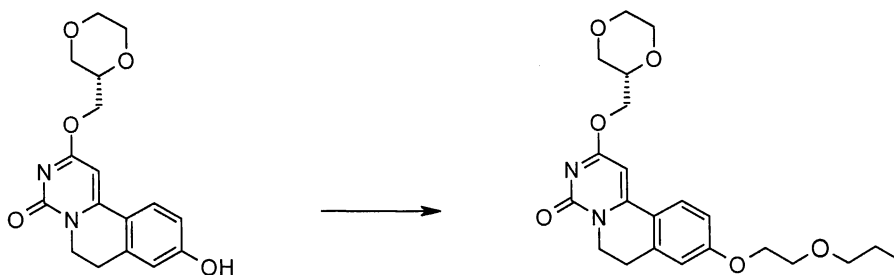
Hợp chất trung gian 42 được điều chế bằng phương pháp tổng quát G sử dụng hợp chất trung gian 10 và 1-Etynyl-xyclopentanol.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,47 (1 H, d), 7,25 (1 H, d), 7,20 (1 H, s), 6,22 (1 H, s), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1H, m), 3,77 - 3,52 (5 H, m), 3,38 (1H, t), 2,83 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (4H, m), 1,85 - 1,67 (4H, m)

Bước 2: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-hydroxy-xyclopentyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on (Hợp chất 169)

Hợp chất 169 được điều chế bằng phương pháp tổng quát I sử dụng hợp chất trung gian 42.

Hợp chất 170: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-propoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

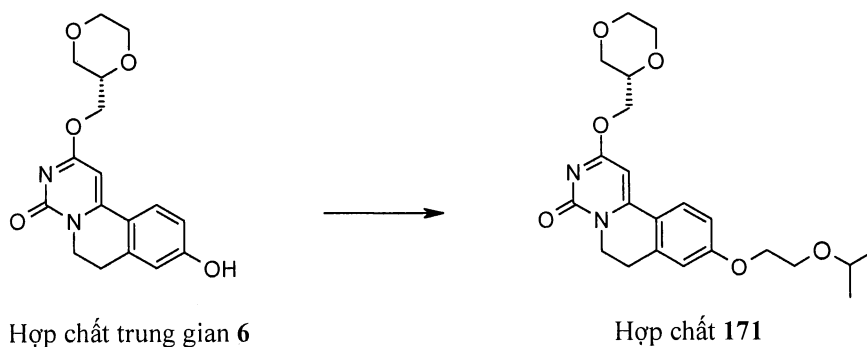


Hợp chất trung gian 6

Hợp chất 170

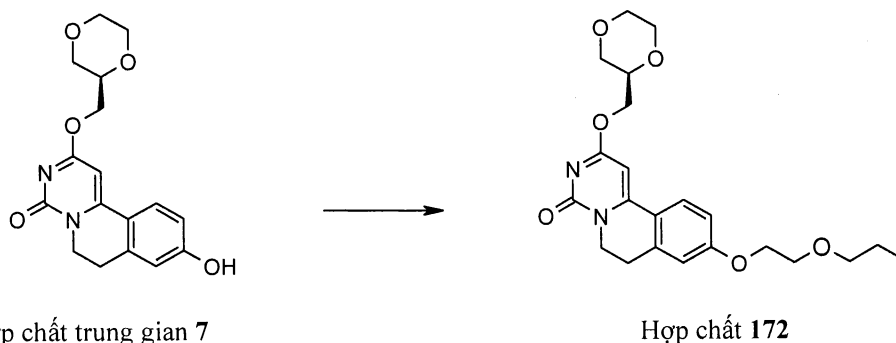
Hợp chất trung gian 6 (0,15g, 0,45mmol, 1 đương lượng), 2-Propoxy-etanol (63μL, 0,55mmol, 1,2 đương lượng) và PPh₃ (144mg, 0,55mmol, 1,2 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5mL) và hỗn hợp này được loại khí bằng N₂. DIAD (0,108mL, 0,55mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở RT qua đêm. 0,5 đương lượng DIAD và PPh₃ được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên MgSO₄ và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra hợp chất 170.

Hợp chất 171: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



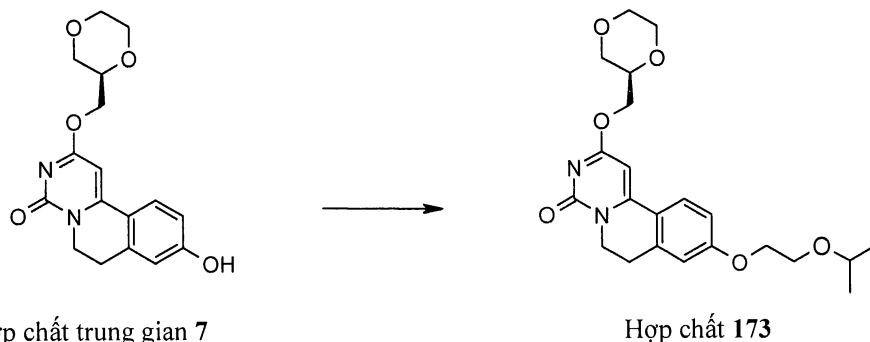
Hợp chất trung gian 6 (0,15g, 0,45mmol, 1 đương lượng), 2-isopropoxy-ethanol (63 μ L, 0,55mmol, 1,2 đương lượng) và PPh_3 (144mg, 0,55mmol, 1,2 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5mL) và hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 . DIAD (0,108mL, 0,55mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở RT trong 5 giờ. 0,5 đương lượng DIAD và PPh_3 được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên MgSO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra hợp chất 171.

Hợp chất 172: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-propoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



Hợp chất trung gian 7 (0,25g, 0,76mmol, 1 đương lượng), 2-Propoxy-ethanol (105 μ L, 0,91mmol, 1,2 đương lượng) và PPh_3 (238mg, 0,91mmol, 1,2 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10mL) và hỗn hợp được loại khí bằng N_2 . DIAD (0,180mL, 0,91mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở RT qua đêm. 0,3 đương lượng DIAD và PPh_3 được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên MgSO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra hợp chất 172.

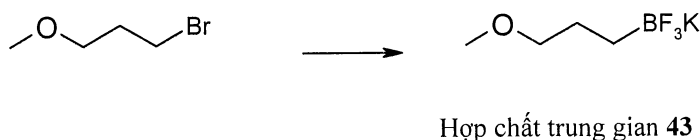
Hợp chất 173: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on



Hợp chất trung gian 7 (0,25g, 0,76mmol, 1 đương lượng), 2-isopropoxy-ethanol (105 μ L, 0,91mmol, 1,2 đương lượng) và PPh_3 (238mg, 0,91mmol, 1,2 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10mL) và hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 . DIAD (0,180mL, 0,91mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở RT trong 5 giờ. 0,3 đương lượng DIAD và PPh_3 được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên MgSO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra hợp chất 173.

Hợp chất 174: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxi-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

Bước 1: kali 3-metoxi-propyl-trifloborat



Mg (471mg, 19,20mmol, 3 đương lượng) và Et_2O (2mL) được nạp vào bình đáy tròn loại 2 cổ có trang bị bộ phận ngưng tụ hồi lưu và phễu bổ sung trong môi trường khí N_2 . Một giọt (2-bromo-etyl)-xyclopropan nguyên chất được bổ sung, sau đó là hai giọt dibromoetan. Khi các bọt bong bóng đầu tiên xuất hiện, 1-bromo-3-metoxi-propan (1g, 6,54mmol, 1 đương lượng) trong Et_2O (10mL) được bổ sung từng giọt. Khi kết thúc việc bổ sung, huyền phù thu được được khuấy ở RT trong 1 giờ. Trong bình riêng biệt, được sục khí N_2 , dung dịch chứa $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1,1mL, 9,81mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (12mL) được làm lạnh đến -78°C . Huyền phù chứa 3-metoxi-propyl magie bromua được bổ sung

từng giọt vào dung dịch này thông qua kim có đầu kép. Hỗn hợp này được để khuấy trong 1 giờ ở -78°C và sau đó được làm ấm đến RT trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C , dung dịch nước KHF_2 bão hòa (5,8mL, 4,5M, 4,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến RT. Sau 30 phút, dung dịch được cô trong chân không. Các chất rắn đã được làm khô được nghiền thành bột với axeton nóng và được lọc để loại bỏ các muối vô cơ. Dịch lọc thu được được cô và phần cặn rắn được nghiền thành bột với Et_2O . Kali 3-metoxi-propyl-trifloborat, hợp chất trung gian 43, được lọc và được làm khô trong chân không.

(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,19 – 3,13 (5 H, m), 1,38 – 1,29 (2 H, m), -0,1 - 0,19 (2 H, m)

Bước 2: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxi-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on

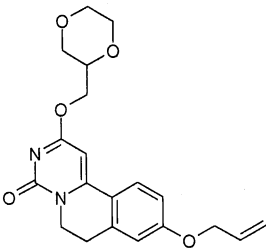
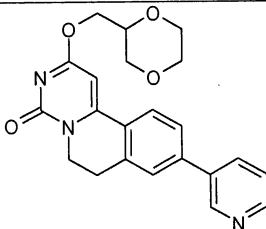
Hợp chất 174 được điều chế bằng phương pháp tổng quát E sử dụng các hợp chất trung gian 9 và 43.

Bảng II: Dữ liệu về khối phổ của các hợp chất theo sáng chế

MW: Phân tử lượng

calc: tính toán được

obs: quan sát được

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
1		9-Alyloxy-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	370	371
2		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	391	NA

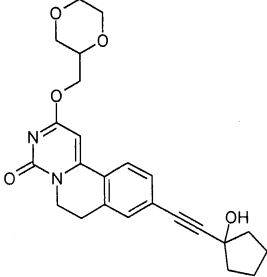
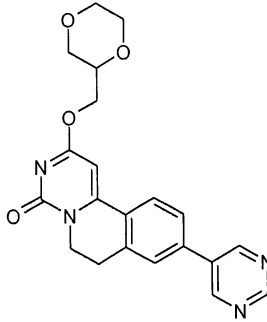
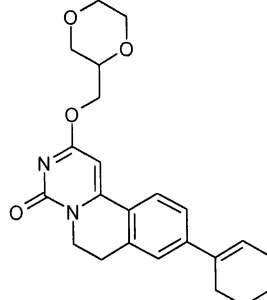
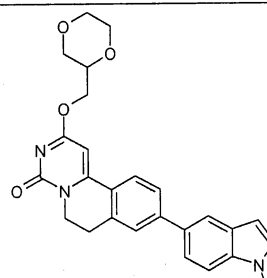
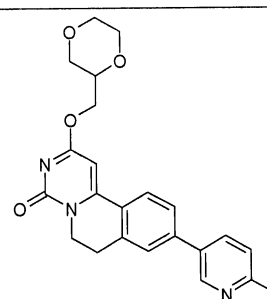
Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
3		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	391	392
4		2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril	415	416
5		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril	415	416
6		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril	415	416
7		[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]oxyacetone nitril	369	370
8		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxazol-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	411	412

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
9		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(pyridin-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	421	422
10		9-(3,5-Dichloro-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	458	459
11		9-Benzofuran-2-yl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	430	NA
12		tert-butyl este của axit 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-indol-1-carboxylic	529	530
13		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indol-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	429	430

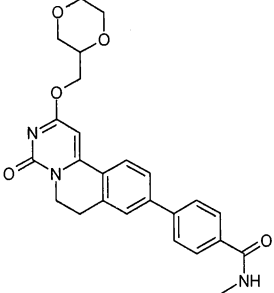
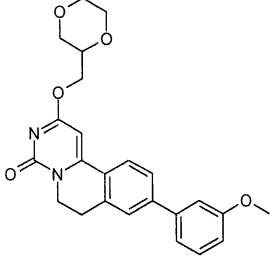
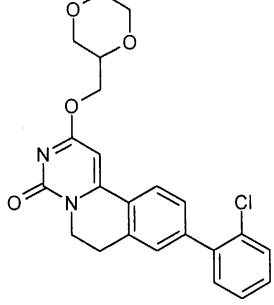
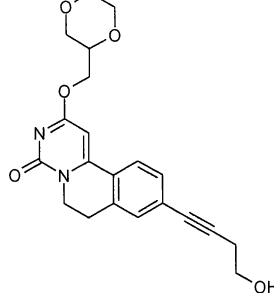
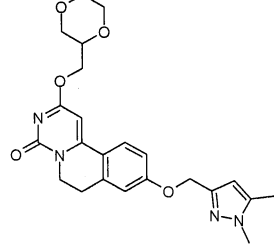
Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
14		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	421	422
15		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	459	460
16		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-3H-imidazol-4-ylethynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	418	419
17		9-(5-tert-Butyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	468	469
18		metylamin của axit 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-carboxylic	448	449
19		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pent-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	380	381

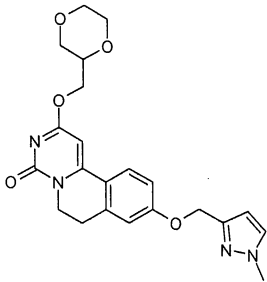
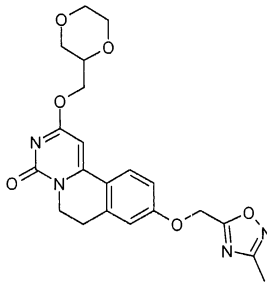
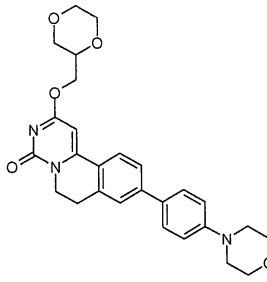
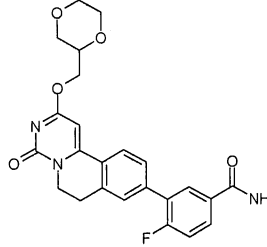
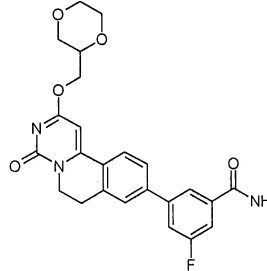
Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
20		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	419	420
21		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyrazin-2-yl-ethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	420	421
22		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	429	430
23		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	420	421
24		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	421	422

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
25		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indazol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	430	431
26		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	420	421
27		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzamid	433	434
28		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-2-flo-benzamid	451	452
29		N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-phenyl}-axetamid	447	448
30		9-Xyclopropyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	378	379

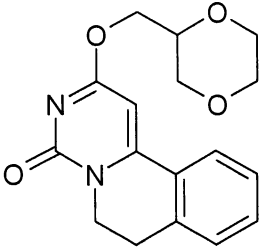
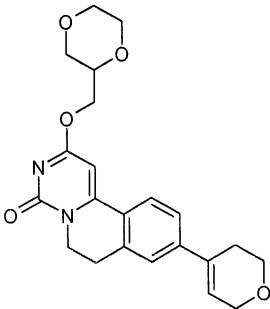
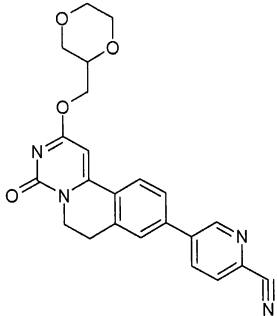
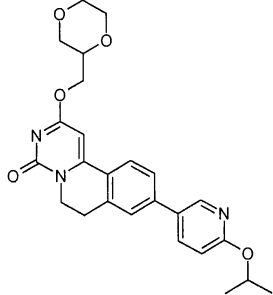
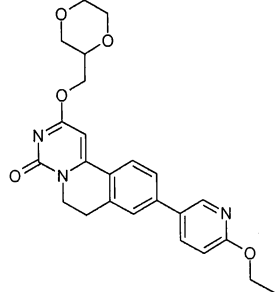
Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
31		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-hydroxy-cyclopentyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	422	423
32		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyrimidin-5-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	392	393
33		9-Xyclohex-1-enyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	394	395
34		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	443	444
35		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-metyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	405	406

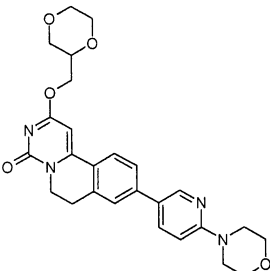
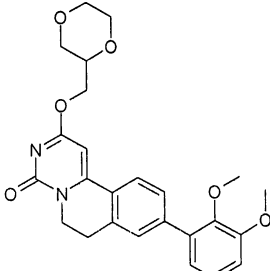
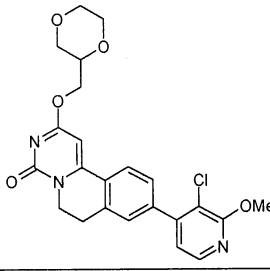
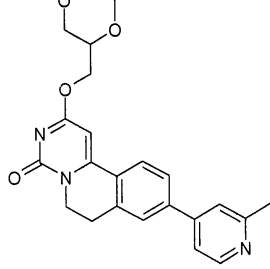
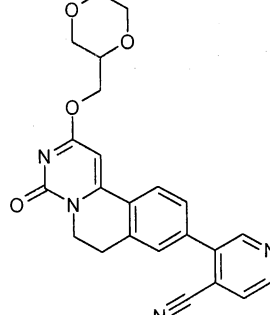
Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
36		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-2-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	415	416
37		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	382	383
38		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pent-4-ynitril	391	392
39		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	368	369
40		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-methoxy-phenyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	444	445
41		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-3-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	415	416

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
42		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-N-methyl-benzamit	447	NA
43		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	420	421
44		9-(2-Chloro-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	424	425
45		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	382	NA
46		9-(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	438	439

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
47		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	424	425
48		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	426	427
49		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	475	476
50		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-4-flo-benzamit	451	452
51		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-5-flo-benzamit	451	452

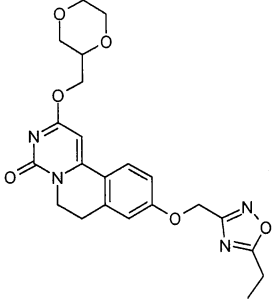
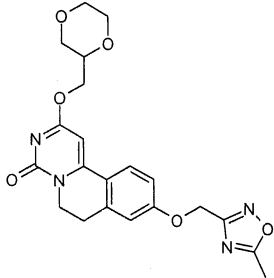
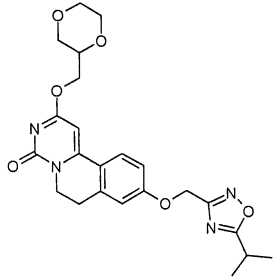
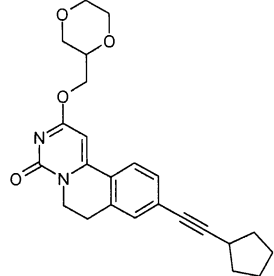
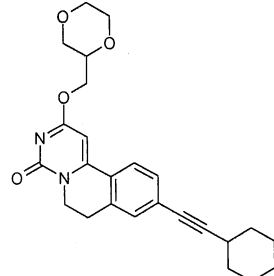
Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
52		9-(3,3-Dimetyl-but-1-ynyl)-2- ([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro- pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	394	395
53		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin- 4-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1- a]isoquinolin-4-on	415	416
54		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3- metyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-6,7- dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4- on	425	426
55		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3- hydroxy-3-metyl-but-1-ynyl)-6,7- dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4- on	396	397
56		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2- metoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro- pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	421	422

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
57		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	314	NA
58		9-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	396	397
59		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-cacbonitril	416	417
60		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	449	450
61		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-etoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	435	436

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
62		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	476	477
63		9-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	450	451
64		9-(3-Chloro-2-methoxy-pyridin-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	455	456
65		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	405	406
66		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-isonicotinonitril	416	417

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
67		9-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-2- ([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro- pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	450	451
68		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3,4,5,6- tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)- 6,7-dihydro-pyrimido[6,1- a]isoquinolin-4-on	474	475
69		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2- ethoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro- pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	435	436
70		9-(2,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-2- ([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro- pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	451	452
71		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo- 6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1- a]isoquinolin-9-yl]-nicotinonitril	416	417

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
72		9-tert-Butoxymethyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401
73		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	460	461
74		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	460	461
75		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-phenyl-oxazol-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	487	488
76		9-(5-tert-Butyl-oxazol-2-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	467	NA
77		9-(5-Xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	452	453

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
78		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	440	441
79		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	426	427
80		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	454	455
81		9-Xyclopentyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	406	407
82		9-Xyclohexyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	420	421

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
83		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	380	381
84		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-hex-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	394	395
85		9-[3-(Benzyl-metyl-amino)-prop-1-ynyl]-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	471	472
86		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-5-metyl-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	424	425
87		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	382	383

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
88		9-Xyclopropyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	354	355
89		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	396	397
90		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	410	411
91		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	424	425
92		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-phenyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	458	459
93		9-(3-Benzylamino-prop-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	457	458
94		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[(furan-2-ylmetyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	409	410

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
95		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	408	409
96		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[1-(3-methyl-butyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	450	451
97		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methyl-furan-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	394	395
98		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	410	411

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
99		9-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	408	409
100		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	380	381
101		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	422	423
102		2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril	415	416

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
103		2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril	415	416
104		9-(5-Xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	452	453
105		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-etynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	338	331
106		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyrimidin-2-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	416	417
107		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	443	444

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
108		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	445	446
109		9-Xyclopentyloxymetyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	412	413
110		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-metyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	424	425
111		9-Xyclopropyletynyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	378	379
112		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-metyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	380	381

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
113		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	418	419
114		9-(2-Xyclopropyl-ethyl)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	382	383
115		9-Xyclopentylloxymetyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	412	413
116		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	449	450
117		9-Alyloxy-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	370	371
118		9-Alyloxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	370	371

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
119		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-yloxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	428	429
120		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-prop-1-ynyl}-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	458	459
121		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pentyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	384	385
122		9-Xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	378	379
123		9-(2-Xyclopropyl-ethyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	382	383
124		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxetan-3-yloxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
125		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
126		9-(2,2-Dimethyl-butylamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	414	415
128		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-ethyl-hexylamino)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	441	442
129		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	388	389
130		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-etoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	402	403

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
131		9-Xyclopropylmethoxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	384	385
132		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-flo-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	376	377
133		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[3-(2-methoxy-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	426	427
134		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[3-(2-etoxy-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[3-(2-flo-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	414	415
136		9-(2,2-Dimetyl-propoxymetyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	414	415
137		9-Xyclohexyloxymetyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	426	427

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
138		9-Xyclopropylmethoxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	398	399
139		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	428	429
140		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	386	387
141		9-(4,4-Dimethyl-pentyloxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	428	429
142		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	428	429
143		9-(3-Xyclopropyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	412	413

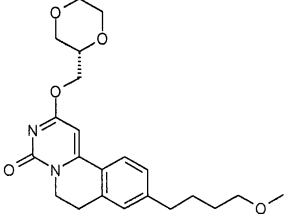
Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
145		9-Xyclohexylamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	411	413
146		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	428	429
147		9-Xyclopentylmethoxymetyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401
149		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	447	448
150		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
151		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	386	387
152		9-(Xyclohexyl-metyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	425	426
153		9-(Xyclohexylmetyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	425	426
154		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	427	428
155		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	428	429

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
156		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401
158		9-(2,2-Dimethyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401
159		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	428	429
160		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	414	415

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
161		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmethoxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	442	443
162		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-methoxy-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxetan-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401
164		9-(3-Xyclopropyl-propoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	412	413
165		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	386	387
166		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)-ethyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	426	427

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
167		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	386	387
169		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)-ethyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	426	427
170		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-propoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	416	417
171		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	416	417
172		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-propoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	416	417
173		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	416	417

Số hợp chất	Cấu trúc	Tên	MW (tính toán được)	MW (quan sát được)
174		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-methoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on	400	401

Bảng III: Dữ liệu NMR của các hợp chất theo sáng chế

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
1	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 6,89 (1 H, dd), 6,78 (1 H, d), 6,26 (1 H, s), 6,13 – 5,94 (1 H, m), 5,48 – 5,24 (2 H, m), 4,59 (2 H, dt), 4,48 – 4,30 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,10 – 4,02 (1 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,89 – 3,57 (4 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t)
2	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 – 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 – 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
3	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,77 (2 H, br. s.), 7,86 (1 H, d), 7,76 – 7,46 (4 H, m), 6,48 (1 H, br. s.), 4,60 – 4,36 (2 H, m), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,94 – 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,15 (2 H, br. s.)
4	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,83 – 7,94 (2 H, m), 7,78 – 7,71 (1 H, m), 7,67 – 7,53 (4 H, m), 6,48 (1 H, s), 4,53 – 4,43 (2 H, m), 4,34 – 4,27 (2 H, m), 4,07 – 4,01 (1 H, m), 3,93 – 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t)
5	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,90 (1 H, d), 7,87 – 7,79 (2 H, m), 7,73 – 7,69 (1 H, m), 7,65 – 7,56 (2 H, m), 7,52 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,51 – 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 – 3,95 (1 H, m), 3,91 – 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
6	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 – 7,68 (5 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, d), 6,44 (1 H, s), 4,51 – 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 – 3,61 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
7	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,71 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 4,86 (2 H, s), 4,51 – 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 – 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 (2 H, t)
8	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 – 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 – 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 – 3,94 (1 H, m), 3,89 – 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
9	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,63 (1 H, d), 7,75 (1 H, td), 7,64 (1 H, d), 7,50 (1 H, d), 7,29 - 7,24 (1 H, m), 6,99 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,29 (2 H, d), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
10	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,49 (3 H, d), 7,40 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (5 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,09 (2 H, t)
11	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,87 (1 H, d), 7,83 - 7,76 (2 H, m), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,41 - 7,32 (1 H, m), 7,31 - 7,23 (3 H, m), 7,18 (1 H, s), 6,43 (1 H, s), 4,46 (2 H, br. s.), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,97 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)
12	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,20 (1 H, d), 7,76 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,35 (2 H, m), 7,336 - 7,26 (1 H, m), 6,68 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,08 - 3,96 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,42 (9 H, s)
13	(^1H DMSO- d_6) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
14	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,45 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, dd), 7,50 - 7,46 (1 H, m), 6,87 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
15	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,97 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,83 (2 H, dd), 7,63 (1 H, dd), 7,55 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 3,99 (1 H, tt), 3,91 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
16	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)
17	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,03 (1 H, dd), 6,94 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,50 - 4,33 (2 H, m), 4,27 - 4,14 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 1,47 (9 H, s)
18	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,80 (1 H, d), 8,32 (1 H, d), 8,16 - 7,96 (2 H, m), 7,85 (1 H, d), 7,65 (1 H, dd), 7,57 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,60 (5 H, m), 3,58 - 3,44 (1 H, m), 3,20 - 3,02 (5 H, m)
19	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,28 - 4,18 (2 H, m), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,66 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t), 2,45 (2 H, t), 1,68 (2 H, sxt), 1,09 (3 H, t)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
20	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)
21	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,53 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,95 (1 H, m), 3,93 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)
22	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,51 (1 H, br. s.), 7,94 (1 H, s), 7,79 - 7,67 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,58 - 7,47 (2 H, m), 7,33 (1 H, t), 6,67 (1 H, br. s.), 6,43 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,04 (1 H, td), 3,97 - 3,65 (5 H, m), 3,61 - 3,48 (1 H, m), 3,11 (2 H, t)
23	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,50 (1 H, s), 7,45 - 7,32 (2 H, m), 7,13 - 7,01 (2 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,45 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, t), 3,08 (2 H, t)
24	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,56 - 8,45 (1 H, m), 8,38 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,42 (1 H, t), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,36 (2 H, m), 4,31 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
25	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,17 (1 H, d), 8,01 (1 H, s), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,60 (3 H, m), 7,57 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
26	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,74 (1 H, d), 7,57 (3 H, d), 7,48 (1 H, s), 7,01 (2 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 3,99 (1 H, dd), 3,92 - 3,60 (8 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,06 (2 H, t)
27	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,18 (1 H, s), 7,84 (3 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,64 - 7,55 (2 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,39 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,09 - 3,98 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
28	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,45 (1 H, dd), 7,88 - 7,74 (2 H, m), 7,65 (1 H, d), 7,58 (1 H, s), 7,36 - 7,25 (1 H, m), 6,46 (1 H, s), 4,57 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,03 (1 H, td), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
29	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,80 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,50 - 7,32 (3 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 - 3,97 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,11 (2 H, t), 2,26 (5 H, s)
30	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,33 (1 H, s), 6,41 - 6,34 (1 H, m), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (1 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,56 - 1,45 (1 H, m), 1,01 - 0,83 (4 H, m)
31	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,38 (2 H, m), 4,31 - 4,17 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,18 - 1,75 (7 H, m), 1,29 (1 H, s)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
32	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,32 (1 H, s), 9,04 (2 H, s), 7,90 (1 H, d), 7,66 (1 H, dd), 7,58 (1 H, s), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,27 (2 H, m), 4,11 - 3,99 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,17 (2 H, t)
33	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, t), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,45 (2 H, d), 2,29 (2 H, dd), 1,91 - 1,58 (4 H, m)
34	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,07 (1 H, d), 7,97 (1 H, s), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,62 - 7,53 (2 H, m), 7,39 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 6,52 (1 H, d), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,91 - 3,76 (5 H, m), 3,71 - 3,58 (2 H, m), 3,55 - 3,47 (1 H, m), 3,40 (1 H, m), 3,29 (1 H, s), 3,10 (2 H, t)
35	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,84 (1 H, d), 7,96 (1 H, d), 7,85 (1 H, d), 7,64 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t), 2,74 (3 H, s)
36	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,69 (1 H, d), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,65 - 7,57 (3 H, m), 7,33 (1 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,05 (1 H, s), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,07 (2 H, t)
37	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,24 (2 H, t), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,55 - 3,33 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)
38	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26 - 4,20 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,90 - 2,83 (2 H, m), 2,75 - 2,68 (2 H, m)
39	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,37 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 (2 H, s), 4,48 - 4,378 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,96 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)
40	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,50 - 7,44 (3 H, m), 7,41 (1 H, s), 6,94 - 6,84 (2 H, m), 6,35 (1 H, s), 4,45 - 4,36 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,04 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,62 (8 H, m), 3,48 (1 H, dd), 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
41	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,78 (1 H, d), 8,59 (1 H, dd), 7,83 (1 H, dt), 7,71 (1 H, d), 7,54 (1 H, dd), 7,49 (1 H, s), 7,39 - 7,25 (1 H, m), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,30 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)
42	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,93 (2 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,59 (3 H, m), 7,54 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,49 - 4,35 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,16 - 2,97 (5 H, m)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
43	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,55 (1 H, br. s.), 7,50 - 7,37 (1 H, m), 7,24 (1 H, d), 7,18 (1 H, br. s.), 7,00 (1 H, d), 6,46 (1 H, br. s.), 4,47 (2 H, d), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,98 - 3,66 (7 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,12 (2 H, br. s.), 1,83 (1 H, br. s.)
44	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
45	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,39 (1 H, d), 7,34 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,51 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,99 (1 H, td), 3,91 - 3,59 (7 H, m), 3,50 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,74 (2 H, t)
46	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,30 (1 H, s), 6,13 (1 H, s), 5,09 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (8 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,30 (3 H, s)
47	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,33 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,12 (2 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,23 - 4,143 (2 H, m), 4,02 - 3,89 (4 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,96 (2 H, t)
48	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,99 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,33 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 2,45 (3 H, s)
49	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,66 - 7,57 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,04 (2 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,35 - 4,24 (2 H, m), 4,04 (1 H, dd), 3,97 - 3,66 (9 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,32 - 3,20 (4 H, m), 3,10 (2 H, s)
50	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,06 (1 H, dd), 7,92 - 7,78 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,36 - 7,24 (1 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,38 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,13 - 3,99 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)
51	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,95 (1 H, t), 7,80 (1 H, d), 7,67 - 7,54 (3 H, m), 7,54 - 7,45 (1 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,35 (2 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
52	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, d), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,36 (9 H, s)
53	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,72 - 8,64 (2 H, m), 7,75 (1 H, d), 7,59 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,48 - 7,42 (2 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,55 - 4,39 (2 H, m), 4,34 - 4,22 (2 H, m), 4,03 (1 H, dd), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
54	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 6,98 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,06 - 2,96 (2 H, m), 2,35 (3 H, s)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
55	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,39 - 7,35 (1 H, m), 7,32 (1 H, d), 6,33 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,60 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t), 1,62 (6 H, s)
56	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,24 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,52 - 4,41 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,02 (4 H, s), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
58	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 (1 H, d), 7,43 (1 H, dd), 7,33 (1 H, d), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, dt), 4,53 - 4,34 (4 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,06 - 3,94 (3 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,62 - 2,50 (2 H, m)
59	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,02 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,97 - 7,80 (2 H, m), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,36 - 4,25 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,16 (2 H, t)
60	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,43 (1 H, d), 7,86 - 7,74 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,80 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 5,44 - 5,31 (1 H, m), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,40 (6 H, d)
61	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,44 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,57 (1 H, dd), 7,48 (1 H, d), 6,85 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,37 (4 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t), 1,45 (3 H, t)
62	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,52 (1 H, d), 7,85 - 7,72 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,75 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,22 (2 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,58 (13 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,09 (2 H, s)
63	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,21 - 7,12 (1 H, m), 6,99 (2 H, ddd), 6,45 (1 H, s), 4,53 - 4,40 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,06 - 3,98 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,92 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
64	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,15 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,45 - 7,40 (1 H, m), 6,91 (1 H, d), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 (2 H, s), 4,07 - 3,98 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (4 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
65	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,62 (1 H, d), 7,84 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 7,36 (1 H, dd), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t), 2,68 (3 H, s)
66	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,88 (1 H, s), 8,82 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,53 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,00 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
67	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, dd), 7,50 (1 H, s), 6,88 - 7,03 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (11 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
68	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,50 (1 H, d), 7,74 (2 H, td), 7,55 (1 H, dd), 7,45 (1 H, s), 6,75 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,58 (9 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,70 (6 H, br. s.)
69	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,21 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,66 (2 H, ddd), 7,56 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (4 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,42 (3 H, t)
70	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 6,47 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,33 - 4,23 (2 H, m), 4,03 (6 H, d), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,59 - 3,48 (2 H, m), 3,08 (2 H, t)
71	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,00 (1 H, s), 8,87 (1 H, d), 7,87 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,52 - 7,48 (1 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
72	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,48 (2 H, s), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,42 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,30 (9 H, s)
73	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,19 (1 H, dd), 7,69 (1 H, d), 7,38 (2 H, ddd), 7,29 (1 H, d), 6,72 (1 H, dd), 6,40 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,18 - 3,08 (4 H, m), 3,04 (2 H, t), 1,82 - 1,72 (4 H, m)
74	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,51 (1 H, d), 7,75 (2 H, td), 7,56 (1 H, dd), 7,46 (1 H, s), 6,48 (1 H, d), 6,41 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,61 - 3,45 (5 H, m), 3,09 (2 H, t), 2,14 - 1,99 (4 H, m)
75	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,57 (2 H, m), 7,47 - 7,20 (5 H, m), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,56 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
76	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,75 (1 H, s), 6,31 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,53 - 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,32 (9 H, s)
77	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,14 (2 H, m), 3,96 (1 H, qd), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t), 2,29 - 2,17 (1 H, m), 1,30 - 1,24 (4 H, m)
78	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,30 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,580 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 3,02 - 2,85 (4 H, m), 1,41 (3 H, t)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
79	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,95 (1 H, d), 6,32 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,52- 4,37 (2 H, m), 4,28 - 4,20 (2 H, m), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,67 (3 H, s)
80	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,26 (1 H, dt), 2,99 (2 H, t), 1,43 (6 H, d)
81	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,34 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,88 (1 H, m), 2,13 - 1,97 (2 H, m), 1,90 - 1,56 (6 H, m)
82	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, d), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,71 - 2,58 (1 H, m), 1,99 - 1,31 (10 H, m)
83	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,88 - 2,78 (1 H, m), 1,31 (6 H, d)
84	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,47 (2 H, t), 1,70 - 1,45 (4 H, m), 0,99 (3 H, t)
85	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,31 (5 H, m), 7,27 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (7 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,52 - 3,45 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,42 (3 H, s)
86	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,70 - 4,65 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00-3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,93 - 1,65 (4 H, m), 1,00 - 0,97 (6 H, m)
87	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,80 - 4,77 (1 H, m), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01-3,97 (1 H, m), 3,89 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,99 (1 H, d), 1,57 (3 H, d)
88	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,07 (1 H, d), 6,99 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 2,07 - 1,86 (1 H, m), 1,15 - 1,06 (2 H, m), 0,85 - 0,78 (2 H, m)
89	(^1H , DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,43 - 4,41 (1 H, m), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,87 - 3,40 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,67 - 1,65 (2 H, m), 0,98 (3 H, t)
90	(^1H , DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,28 - 4,25 (3 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,85 - 3,38 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,85 - 1,80 (1 H, m), 0,98 (6 H, t)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
91	(^1H , DMSO- d_6) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,44 (1 H, s), 7,38 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,27 (1 H, S), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,86 - 3,74 (3 H, m), 3,67 - 3,60 (2 H, m) 3,52 - 3,46 (1 H, m), 3,37 - 3,35 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,66 - 1,62 (4 H, m), 0,99 (6 H, t)
92	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,71 (2 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,47 (1 H, d), 7,43 - 7,32 (4 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,98 (1 H, m), 3,97 - 3,68 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,53 (1 H, s), 1,88 (3 H, s)
93	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,43 - 7,29 (7 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 - 3,95 (3 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t)
94	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m)
95	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,86 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,51 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,330 - 4,20 (4 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,87 (5 H, s), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,57 (4 H, t)
96	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,27 - 4,18 (4 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,86 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,88 - 1,79 (2 H, m), 1,69 - 1,59 (1 H, m), 1,00 (6 H, d)
97	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,03 (1 H, d), 7,67 - 7,63 (2 H, m), 7,05 (1 H, d), 6,65 (1 H, s), 6,28 (1 H, dd), 4,30 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,89 - 3,75 (3 H, m), 3,63 (2 H, dd), 3,50 (1 H, d), 3,39 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,37 (3 H, s)
98	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,66 - 4,61 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, t), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,88 (1 H, m), 3,88 - 3,46 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,90 - 1,89 (1 H, m), 1,81 - 1,77 (2 H, m), 1,57 - 1,54 (2 H, m), 1,00 (3 H, t)
99	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,33 - 7,28 (1 H, m), 7,22 (1 H, s), 6,41 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,85 (5 H, m), 3,54 - 3,47 (1 H, m), 3,07 (2 H, d), 2,36 (6 H, s)
100	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,36 (1 H, br. s.), 8,07 (1 H, br. s.), 7,99 (1 H, d), 7,64 - 7,70 (2 H, m), 6,65 (1 H, s), 4,31 - 4,22 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,90 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,70 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,50 (1 H, m), 3,55 - 3,45 (1 H, m), 3,39 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
101	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 (1 H, d), 7,74 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,44 - 7,38 (1 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,48 - 4,348 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,15 (2 H, t), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,64 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
102	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,91 - 7,80 (2 H, m), 7,71 (1 H, dd), 7,62 - 7,45 (4 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
103	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,80 - 7,90 (2 H, m), 7,79 - 7,69 (1 H, m), 7,66 - 7,51 (4 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,41 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,14 (2 H, t)
104	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,15 (2 H, m), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,29 - 2,18 (1 H, m), 1,33 - 1,20 (4 H, m)
105	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,610 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s)
106	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,18 (1 H, s), 8,88 (2 H, s), 7,72 (1 H, d), 7,60 - 7,53 (1 H, m), 7,51 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)
107	(^1H , CDCl_3) δ ppm: 7,54 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,32 (1 H, s), 7,26 - 7,22 (2 H, m), 6,81 (1 H, t), 6,75 (2 H, dd), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 - 4,17 (4 H, m), 4,00 - 3,91 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,97 (2 H, t)
108	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,36 (1 H, d), 7,89 - 7,65 (3 H, m), 7,62 - 7,55 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,22 - 3,14 (1 H, m), 3,09 (2 H, t), 1,40 (1 H, t)
110	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)
111	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,27 (1 H, s), 6,32 (1 H, s), 4,45 - 4,34 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,96 (1 H, qd), 3,86 - 3,60 (5 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,94 (2 H, t), 1,46 (1 H, tt), 0,94 - 0,86 (2 H, m), 0,86 - 0,79 (2 H, m)
112	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,43 - 3,35 (1 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,95 - 2,85 (1 H, m), 2,76 - 2,64 (1 H, m), 1,84 - 1,62 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)
113	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 5,00 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
114	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
115	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,07 - 3,93 (2 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 1,82 - 1,70 (6 H, m), 1,62 - 1,50 (2 H, m)
117	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,45 (1 H, dd), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dd), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t)
118	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,44 (1 H, m), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dt), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)
119	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,31 (1 H, s), 6,41 - 6,38 (1 H, m), 4,61 (2 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (3 H, dt), 3,89 - 3,60 (6 H, m), 3,53 - 3,43 (3 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m), 1,74 - 1,64 (2 H, m)
120	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,62 (1 H, br. s.), 8,53 (1 H, br. s.), 7,73 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 7,29 (1 H, d), 6,36 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (3 H, m), 3,89 - 3,61 (7 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)
121	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,19 (1 H, dd), 7,10 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,64 (2 H, t), 1,63 (2 H, m), 1,37 - 1,29 (4 H, m), 0,94 - 0,86 (3 H, m)
122	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)
123	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)
124	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,82 - 4,75 (2 H, m), 4,72 - 4,64 (3 H, m), 4,49 (2 H, s), 4,48 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, dd), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t)
125	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,62 (2 H, s), 4,54 (2 H, d), 4,48 - 4,36 (4 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,58 (2 H, s), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 1,36 (3 H, s)
126	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
127	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, d), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,97 (1 H, td), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,42 - 3,35 (1 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,93 - 2,85 (2 H, m), 2,70 (1 H, m), 1,84 - 1,63 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)
128	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,51 (1 H, d), 6,63 (1 H, d), 6,49 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,46 - 4,356 (2 H, m), 4,21 - 4,11 (2 H, m), 3,97 (1 H, ddt), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,10 (2 H, d), 2,91 (2 H, t), 1,61 (1 H, m), 1,47 - 1,26 (8 H, m), 0,97 - 0,88 (6 H, m)
129	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,93 (1 H, dd), 6,82 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,30 (1 H, s), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,22 - 4,14 (4 H, m), 4,03 - 3,94 (1 H, m), 3,88 - 3,628 (7 H, m), 3,53 - 3,453 (4 H, m), 2,97 (2 H, t)
130	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 6,90 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,29 - 6,24 (1 H, m), 4,46 - 4,32 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (4 H, m), 4,01 - 3,90 (1 H, m), 3,88 - 3,54 (9 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, s), 1,23 (3 H, t)
131	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 - 7,67 (1 H, m), 6,93 - 6,86 (1 H, m), 6,78 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (7 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,01 - 2,93 (2 H, m), 1,37 - 1,227 (1 H, m), 0,73 - 0,65 (2 H, m), 0,42 - 0,34 (2 H, m)
132	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,93 (1 H, s), 6,82 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 4,90 - 4,82 (1 H, m), 4,74 - 4,67 (1 H, m), 4,48 - 4,28 (3 H, m), 4,26 - 4,14 (3 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,90 - 3,58 (5 H, m), 3,53 - 3,41 (1 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m)
133	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,40 - 7,35 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 4,47 (4 H, s), 4,28 - 4,15 (1 H, m), 3,93 - 3,56 (10 H, m), 3,43 (5 H, s), 3,06 - 2,95 (2 H, m)
134	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,47 - 7,41 (1 H, m), 7,38 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,37 - 4,49 (4 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (1 H, m), 3,93 - 3,44 (12 H, m), 3,05 - 2,94 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)
135	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,47 - 7,42 (1 H, m), 7,40 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,73 - 4,67 (1 H, m), 4,62 - 4,54 (1 H, m), 4,49 (4 H, s), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,94 - 3,60 (7 H, m), 3,56 - 3,43 (1 H, m), 3,05 - 2,96 (2 H, m)
136	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,57 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,06 - 3,92 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,17 (2 H, s), 3,09 - 2,96 (2 H, m), 0,97 (9 H, s)
137	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,64 (1 H, m), 7,40 - 7,33 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,59 (2 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,27 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,94 (1 H, m), 3,93 - 3,59 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,45 - 3,34 (1 H, m), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,05 - 1,90 (2 H, m), 1,82 - 1,71 (2 H, m), 1,48 - 1,18 (6 H, m)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
138	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,58 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,176 (2 H, m), 4,05 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,38 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 1,20 - 1,05 (1 H, m), 0,63 - 0,54 (2 H, m), 0,29 - 0,20 (2 H, m)
139	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, s), 6,91 (1 H, m), 6,81 (1 H, m), 6,27 (1 H, s), 4,41 (2 H, s), 4,25 - 4,21 (2 H, m), 4,10 - 3,41 (12 H, m), 2,96 (2 H, t), 2,01 - 1,84 (1 H, m), 1,76 - 1,36 (5 H, m)
140	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,91 (1 H, d), 7,28 - 7,18 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,32 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (2 H, m), 3,92 - 3,71 (3 H, m), 3,70 - 3,43 (4 H, m), 3,38 (2 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m), 2,78 - 2,58 (2 H, m), 1,68 - 1,58 (2 H, m), 1,08 (3 H, d)
141	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)
142	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,40 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 3,99 - 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,39 (3 H, s), 3,00 - 2,93 (3 H, m), 2,83 - 2,82 (1 H, m), 2,66 - 2,64 (1 H, m), 1,95 - 1,91 (1 H, m), 1,75 - 1,73 (2 H, m), 0,90 (6 H, t)
143	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78 - 0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)
145	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,47 (1 H, d), 6,55 - 6,48 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 6,18 (1 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (2 H, m), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,83 (5 H, dd), 3,53 - 3,43 (1 H, m), 3,40 - 3,28 (1 H, m), 2,89 (2 H, t), 2,13 - 1,98 (2 H, m), 1,86 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,63 (1 H, m), 1,50 - 1,11 (5 H, m)
146	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,95 - 7,87 (1 H, m), 7,29 - 7,19 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,54 - 4,44 (1 H, m), 4,29 - 4,21 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (2 H, m), 3,91 - 3,72 (3 H, m), 3,70 - 3,54 (2 H, m), 3,54 - 3,43 (1 H, m), 3,43 - 3,34 (1 H, m), 3,06 - 2,81 (4 H, m), 2,63 - 2,52 (1 H, m), 1,81 - 1,64 (1 H, m), 1,52 - 1,36 (1 H, m), 0,81 (9 H, s)
147	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,38 - 7,32 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,56 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,94 - 3,5994 (4 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,40 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 2,30 - 2,16 (1 H, m), 1,86 - 1,72 (2 H, m), 1,66 - 1,51 (5 H, m), 1,35 - 1,20 (2 H, m)
148	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,12 (1 H, d), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,34 - 3,30 (4 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,81 - 2,60 (2 H, m), 1,89 - 1,676 (2 H, m), 1,18 (3 H, d)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
149	(^1H , CDCl_3) δ ppm: 7,62 (1 H, d), 7,23 - 7,13 (4 H, m), 6,71 (1 H, t), 6,58 (2 H, d), 6,12 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,08 - 3,98 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,17 (2 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m)
150	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,69 (2 H, t), 1,89 - 1,62 (2 H, m), 1,52 - 1,45 (2 H, m), 1,31 - 1,30 (1 H, m), 1,20 (3 H, d)
151	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,70 (2 H, t), 1,76 - 1,60 (4 H, m), 1,31 - 1,26 (1 H, m)
152	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,513 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m), 3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60 - 1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)
153	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,52 - 7,46 (1 H, m), 6,55 - 6,50 (1 H, m), 6,40 - 6,36 (1 H, m), 6,19 (1 H, s), 4,48 - 4,33 (2 H, m), 4,23 - 4,13 (2 H, m), 4,04 - 3,92 (1 H, m), 3,85 (5 H, d), 3,56 - 3,42 (1 H, m), 3,06 - 2,99 (2 H, m), 2,93 - 2,84 (2 H, m), 1,92 - 1,50 (6 H, m), 1,36 - 1,12 (3 H, m), 1,08 - 0,91 (2 H, m)
154	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,59 - 6,49 (1 H, m), 6,44 - 6,35 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 4,05 - 3,93 (3 H, m), 3,92 - 3,59 (5 H, m), 3,56 - 3,32 (3 H, m), 3,16 - 3,07 (2 H, m), 2,96 - 2,84 (2 H, m), 1,98 - 1,80 (1 H, m), 1,79 - 1,64 (2 H, m), 1,428 - 1,28 (2 H, m)
155	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,54 - 7,46 (1 H, m), 7,14 - 7,08 (1 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 4,35 - 4,21 (2 H, m), 4,13 - 3,99 (2 H, m), 3,91 - 3,80 (1 H, m), 3,79 - 3,45 (5 H, m), 3,41 - 3,30 (1 H, m), 2,86 (2 H, t), 2,64 - 2,54 (2 H, m), 1,67 - 1,58 (2 H, m), 1,45 (4 H, d), 0,80 (6 H, m)
156	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,23 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,82 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, br. t), 2,79 - 2,70 (2 H, m), 1,82 - 1,74 (2 H, m), 1,30 (6 H, s)
157	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,59 (1 H, m), 7,25 - 7,20 (1 H, m), 7,14 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,16 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,44 (7 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,92 - 2,81 (1 H, m), 2,78 - 2,67 (1 H, m), 1,87 - 1,68 (2 H, m), 1,62 - 1,42 (2 H, m), 0,96 (3 H, s)
158	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,56 (1 H, d), 6,95 - 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,10 - 3,57 (8 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 1,05 (9H, s)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
159	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,88 (1 H, dd), 6,77 (1H, d), 6,28 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,05 - 3,96 (3 H, m), 3,88 - 3,65 (7 H, m), 3,51 - 3,43 (3 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,12 - 2,01 (1 H, m), 1,78 - 1,75 (2 H, m), 1,59 - 1,42 (2 H, m)
160	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,35 - 7,18 (1 H, m), 7,12 (1H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,75 - 2,60 (2 H, m), 1,80 - 1,65 (2 H, m), 1,55 - 1,48 (2 H, m), 1,22 (6 H, s)
161	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,55 (2 H, s), 4,48 - 4,38 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,02 - 3,96 (3 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,55 - 3,35 (5 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,00 - 1,86 (1 H, m), 1,69 (2 H, dd), 1,38 (2 H, dd)
162	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)
163	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,81 (1 H, d), 6,29 (1H, s), 4,91 (2 H, t), 4,56 (2 H, t), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2H, d), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,96 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,51 - 3,45 (2 H, m), 2,98 (2H, t)
164	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,93 (1 H, d), 6,97 - 6,92 (2 H, m), 6,53 (1 H, s), 4,24 - 4,23 (2H, m), 4,08 (2 H, t), 4,00 (2 H, t), 3,98 - 3,74 (3 H, m), 3,68 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,48 (1 H, m), 3,37 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,84 - 1,80 (2 H, m), 1,36 - 1,30 (2 H, m), 0,81 - 0,63 (1 H, m), 0,42 - 0,39 (2 H, m), 0,04 - 0,02 (2 H, m)
165	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,24 (1H, dd), 7,16 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,02 - 4,00 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (3 H, m), 3,52 (3 H, m), 3,43 (2 H, t), 3,38 (3 H, s), 3,02 (2H, t), 2,78 (2 H, t), 1,96 - 1,92 (2 H, m)
166	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01 - 3,95 (1 H, m), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,85 - 2,81 (2 H, m), 2,13 (1H, br s), 1,93 - 1,79 (4 H, m), 1,72 - 1,55 (6 H, m)
167	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,59 (1 H, d), 7,37 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,34 (1 H, s), 4,44 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 4,01 - 3,92 (3 H, m), 3,88 - 3,60 (7 H, m), 3,47 (1 H, t), 2,94 (2 H, t), 2,07 - 2,02 (2 H, m), 1,95-1,88 (2H, m)
168	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,17 (1H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,93- 3,65 (5 H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,44 (2 H, t), 3,40 (3H, s), 3,02 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,00-1,89 (2H, m)
169	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,55 (1 H, d), 7,16 (1H, dd), 7,08 (1H, s), 6,29 (1 H, s), 4,41 - 4,29 (2 H, m), 4,13 (2 H, t), 3,95 - 3,86 (1 H, m), 3,81- 3,54 (5 H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,91 (2 H, t), 2,78-2,72 (2H, m), 1,87-1,75 (4 H, m), 1,72-1,53 (6 H, m)

Số hợp chất	Dữ liệu NMR (δ)
170	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,71-1,62 (2 H, m), 0,96 (3 H, t)
171	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,18 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,91- 3,65 (8 H, m), 3,51 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)
172	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,85 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,72-1,62 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)
173	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26-4,19 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,92- 3,65 (8 H, m), 3,52 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)
174	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,22 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,41 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,06 - 4,00 (1 H, m), 3,92- 3,66 (5 H, m), 3,57-3,50 (1H, m), 3,43 (2 H, t), 3,37 (3H, s), 3,01 (2 H, t), 2,71 (2 H, t), 1,80-1,61 (2H, m), 1,69-1,62 (2H, m)

Các ví dụ sinh học

1. Các thử nghiệm in vitro

1.1. Thử nghiệm dựa trên tế bào: thử nghiệm gắn kết GTP- γ S.

Thử nghiệm nêu dưới đây có thể được sử dụng để xác định sự hoạt hóa GPR84. Thử nghiệm gắn kết [^{35}S]GTP γ S đo mức độ hoạt hóa G protein sau sự chiếm chỗ chất chủ vận của của GPCR, bằng cách xác định sự gắn kết của chất tương tự không thể thủy phân [^{35}S]GTP γ S với các cấu trúc dưới phân tử G α .

Thử nghiệm này được thực hiện trong đĩa loại 96 lỗ được bổ sung các chất phản ứng nêu dưới đây. Trước tiên, 50 μL hợp chất được bổ sung vào trong đĩa thử nghiệm, sau đó bổ sung 20 μL 3,3' di indolylmetan với nồng độ EC_{80} (nồng độ mà tạo ra 80% hoạt tính của GPR84). Trong bước cuối cùng, 30 μL hỗn hợp chứa màng-hạt GTP γ S-SpA được bổ sung [hỗn hợp chứa 20 μg màng/lỗ nhận được từ dòng tế bào ổn định biểu hiện quá mức GPR84 (các màng được ủ sơ bộ với GDP 0,1 μM trong 15 phút ở 4°C), [^{35}S]GTP γ S 0,1nM (Perkin Elmer, NEG030) và 0,5mg hạt PVT-WGA SpA/lỗ (Perkin Elmer, RPNQ0001)]. Tất cả các thành phần đều được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm chứa HEPES 20mM, pH 7,4; MgCl_2 5mM; NaCl 250mM; BSA 0,05%; saponin 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Các phản ứng được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó ly tâm với tốc độ 2000 vòng/phút trong vòng 15 phút.

Các đĩa được đọc trên thiết bị đọc Topcount (Perkin Elmer) ngay sau khi ly tâm (thời gian đọc kết quả, 1phút/lỗ).

BẢNG IV: Thử nghiệm GPR84 GTP γ S IC₅₀ (nM) của các hợp chất được chọn theo sáng chế.

na: không có hoạt tính

* > 1001nM

** 501-1000nM

*** 101-500nM

**** 0,01- 100nM

Số chất	hợp	GPR84
1		***
3		**
4		***
5		**
6		***
7		***
8		***
9		****
16		***
20		****
28		**
30		****
36		****
41		***
42		***
43		***
45		**
50		***
51		***
52		****
53		***
54		***
55		*
56		***
57		***
58		***
59		**
60		****
61		****
62		****
63		***
64		***
65		**
66		***
67		****
68		****
69		****
70		****
72		****
74		****
75		****
76		****
77		****
78		****
79		***

Số chất	hợp	GPR84
80		****
81		****
82		****
83		****
84		****
85		****
86		****
87		***
89		***
90		****
91		***
93		****
94		****
95		**
96		***
97		***
98		****
101		***
102		***
103		***
104		****
105		***
106		**
107		****
108		****
109		****
110		***
111		***
112		****
113		***
114		****
115		****
116		***
117		***
118		***
119		***
120		***
121		****
122		****
123		****
124		***
125		**
126		****
127		****
128		***

Số chất	hợp GPR84
129	***
130	***
131	****
132	**
133	***
134	***
135	***
136	****
137	****
138	****
139	****
140	***
141	***
142	****
145	***
146	****
147	****
148	****
149	****
150	***
151	***
152	**

Số chất	hợp GPR84
153	***
154	**
155	****
156	***
157	***
158	***
159	****
160	***
161	***
162	***
163	****
164	****
165	****
166	****
167	**
168	***
169	***
170	****
171	****
172	***
173	**
174	****

2. Các thử nghiệm tế bào

2.1. Thử nghiệm về sự di cư của bạch cầu trung tính của người

Các tác giả sáng chế đã thiết lập được rằng các chất chủ vận GPR84 (MCFA như natri-decanoat, 3,3' di-indolylmetan và Embelin gây ra sự hướng hóa chất của bạch cầu trung tính và các chất đối kháng GPR84 có thể phong bế sự hướng hóa chất gây ra bởi chất chủ vận GPR84 nhưng không phong bế sự hướng hóa chất gây ra bởi IL8, thể hiện rằng thụ thể liên hợp G protein 84 (GPR84) là một yếu tố thiết yếu trong quá trình tuyển mộ bạch cầu trung tính.

Vì vậy, tác dụng của các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng đối với GPR84 có thể được thử nghiệm trong thử nghiệm về sự di cư của bạch cầu trung tính. Trong thử nghiệm về sự di cư của bạch cầu trung tính, các bạch cầu trung tính, mới được phân lập từ các lớp màng vàng da bò của máu từ các tinh nguyên viên, được xử lý bằng hợp chất trong 30 phút. Tiếp đó các bạch cầu trung tính này được chuyển sang các lỗ trên của hệ nền đỡ thấm qua được loại 9

lỗ xuyên Corning HTS, mà các lỗ dưới của nó chứa đầy dung dịch embelin với nồng độ EC_{80} (nồng độ tạo ra 80% hoạt tính của GPR84). Sau 1 giờ ủ, sự di cư của các bạch cầu trung tính hướng tới embelin trong ngăn dưới có thể được định lượng bằng cách đo lượng ATP của các lỗ dưới bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm phát hiện ATP phát quang ATPlite (Perkin Elmer, Cat. N°.: 436110).

2.1.1 Phân lập các bạch cầu trung tính từ lớp màu vàng da bò của máu người

Lớp màu vàng da bò của máu người được pha loãng bằng thể tích tương đương của DPBS lạnh đá. 20mL lớp màu vàng da bò của máu đã được pha loãng được trộn nhẹ nhàng với 4mL chất đệm ACD (axit xitric 140mM, natri xitrat 200mM và dextroza 220mM). Tiếp đó 12mL dung dịch dextran 6%/NaCl 0,9% (15g dextran T2000 và 2,25g NaCl được hòa tan trong 250mL H_2O) được bổ sung vào hỗn hợp này và các mẫu được đảo lộn nhẹ nhàng lên tới 20 lần. Toàn bộ thể tích này được chuyển sang nơi nhận mới và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để xảy ra sự tách hoàn toàn hai pha. Tiếp đó, dịch nổi bề mặt màu hơi vàng được chuyển sang ống ly tâm sạch và được ly tâm trong 12 phút với tốc độ là 1300 vòng/phút và nhiệt độ là $4^{\circ}C$. Sau khi ly tâm, dịch nổi bề mặt được loại bỏ và lớp lắng kết tể bào còn lại được tái tạo huyền phù nhanh chóng trong 12mL H_2O lạnh đá để xảy ra sự làm tan tể bào hồng cầu. Sau 20 giây, 4mL KCL 0,6M lạnh đá được bổ sung. Các mẫu được trộn cẩn thận và được ly tâm trong 6 phút với tốc độ là 1300 vòng/phút, nhiệt độ là $4^{\circ}C$. Dịch nổi bề mặt được loại bỏ và quy trình làm tan tể bào hồng cầu được lặp lại thêm một lần nữa. Tiếp đó, lớp lắng kết tể bào được tái tạo huyền phù trong 4mL DPBS và được tạo lớp trên 5mL Lymphoprep (Nycomed Pharma, Cat. N°.: 1114545) trong ống ly tâm loại 15mL. Sau khi ly tâm trong 12 phút với tốc độ là 1300 vòng/phút, nhiệt độ là $4^{\circ}C$, dịch nổi bề mặt được loại bỏ và lớp lắng kết tể bào, chứa các bạch cầu trung tính, được tái tạo huyền phù trong 25mL chất đệm hướng hóa chất (môi trường RPM 1640, có bổ sung HEPES 10mM; được làm mới cho mỗi thí nghiệm)

2.1.2 Thử nghiệm về sự di cư

Huyền phù tể bào chứa $8,9 \times 10^6$ tể bào trong mỗi mililit được chuẩn bị. 20 μ L dung dịch hợp chất trong chất đệm hướng hóa chất được bổ sung vào 180 μ L huyền phù tể bào. Hỗn hợp này được ủ ở $37^{\circ}C$ trong 30 phút với sự tái tạo huyền phù trung gian của các tể bào sau 1 phút. Sau đó, 70 μ L huyền phù tể bào được chuyển sang ngăn trên của hệ nền đỡ thấm qua được

loại 96 lỗ xuyên Corning HTS với màng polycarbonat có kích thước lỗ là 5,0 μ m (Corning, Cat.N $^{\circ}$.: 3387). Tiếp đó, lỗ nhận của hệ lỗ xuyên được chứa đầy 200 μ L chất đệm hướng hóa chất chứa hợp chất và tác nhân hướng hóa chất (embelin). Sau khi ủ ở 37 $^{\circ}$ C trong 5% CO $_2$ trong 1 giờ, đĩa trên của hệ lỗ xuyên được lấy ra và huyền phù tế bào trong đĩa nhận được chuyển sang đĩa đáy V loại 96 lỗ. 50 μ L DPBS được bổ sung vào đĩa nhận để ngăn không cho các tế bào còn lại bị khô kiệt. Đĩa đáy V này được ly tâm trong 6 phút với tốc độ 1500 vòng/phút. Dịch nổi bề mặt được loại bỏ và các tế bào được tái tạo huyền phù trong 50 μ L DPBS. Tiếp đó, các tế bào này được chuyển lại sang đĩa nhận của hệ lỗ xuyên. Sau đó, 100 μ L dung dịch ATPlite (Perkin Elmer, Cat. N $^{\circ}$: 436110) được bổ sung vào các tế bào này. Đĩa được ủ trong 10 phút trong bóng tối, trong điều kiện lắc. Tiếp đó, 170 μ L dịch tan bào được chuyển sang đĩa trắng loại 96 lỗ và độ phát quang được đo. Tín hiệu phát quang được phát hiện thấy được xem là tuyến tính với số lượng tế bào đã di cư từ lỗ trên sang lỗ nhận.

BẢNG VII: Ước chế sự di cư của bạch cầu trung tính của người

* > 1001nM

** 501-1000nM

*** 101-500nM

**** 0,01-100nM

Số hợp chất	Các bạch cầu trung tính
4	***
7	***
8	***
9	****
16	***
17	****
19	****
20	****
22	****
23	***
30	****
34	****
35	***
36	***
41	****

Số hợp chất	Các bạch cầu trung tính
42	***
52	****
56	***
60	****
62	****
63	****
68	****
69	****
72	****
77	****
80	****
83	****
85	****
89	****
90	****

Số hợp chất	Các bạch cầu trung tính
92	****
98	****
107	****
109	****
111	****
112	****
114	****
115	****
116	****
121	***
122	****
123	****
126	****
133	****
139	****
140	****
147	****
149	****
150	****
158	****
159	****
160	***
161	****
168	****
169	****
170	****
171	****
174	****

2.2. Thử nghiệm về sự di cư của bạch cầu trung tính của chuột cống

Các tác giả sáng chế đã thiết lập được rằng các chất chủ vận GPR84 (MCFA như natridecanoat, 3,3' di indolylmetan và Embelin gây ra sự hướng hóa chất của bạch cầu trung tính và các chất đối kháng GPR84 có thể phong bế sự hướng hóa chất gây ra bởi chất chủ vận GPR84 nhưng không phong bế sự hướng hóa chất gây ra bởi IL8, cho thấy rằng thụ thể liên hợp G protein 84 (GPR84) là một yếu tố thiết yếu trong quá trình tuyển mộ bạch cầu trung tính.

Vì vậy, tác dụng của các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng đối với GPR84 có thể được thử nghiệm trong thử nghiệm về sự di cư của bạch cầu trung tính. Trong thử nghiệm về sự di cư của bạch cầu trung tính ở chuột cống, các bạch cầu trung tính, mới được phân lập từ chuột cống sau khi tiêm glycogen trong bụng (0,1%, khối lượng/thể tích), được điều trị bằng hợp chất trong 30 phút. Tiếp đó, các bạch cầu trung tính này được chuyển sang các lỗ trên của hệ nền đỡ thấm qua được loại 96 lỗ xuyên Corning HTS, mà các lỗ dưới của nó chứa đầy dung dịch embelin với nồng độ EC80 (nồng độ tạo ra 80% hoạt tính của GPR84). Sau 1 giờ ủ, sự di cư của các bạch cầu trung tính hướng tới embelin trong ngăn dưới có thể được định lượng bằng cách đo lượng ATP của các lỗ dưới bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm cơ chất sáng chuẩn độ tế bào (Cell Titer Glow Substrate Assay System) (Promega, Cat.Nº.: G755B).

2.2.1. Phân lập các bạch cầu trung tính từ chuột cống

24 giờ sau khi tiêm glycogen trong màng bụng (0,1 %, khối lượng/thể tích), các tế bào được thu lại bằng cách rửa màng bụng bằng 25mL HBSS, tiếp đó được ly tâm trong 12 phút với tốc độ là 1300 vòng/phút và nhiệt độ là 4°C. Sau khi ly tâm, dịch nổi bề mặt được loại bỏ và lớp lắng kết tể bào còn lại được tái tạo huyền phù nhanh chóng trong 12mL H₂O lạnh đá để xảy ra sự làm tan tể bào hồng cầu. Sau 20 giây, 4mL KCL 0,6M lạnh đá được bổ sung. Các mẫu được trộn cẩn thận và được ly tâm trong 6 phút với tốc độ là 1300 vòng/phút, nhiệt độ là 4°C. Dịch nổi bề mặt được loại bỏ và lớp lắng kết tể bào được tái tạo huyền phù trong 4mL DPBS và được tạo lớp trên 5mL Lymphoprep (Axis Shield, Cat. Nº.: 1114544) trong ống ly tâm loại 15mL. Sau khi ly tâm trong 30 phút với tốc độ 1500 vòng/phút, nhiệt độ là 4°C, dịch nổi bề mặt được loại bỏ và lớp lắng kết tể bào, chứa các bạch cầu trung tính, được tái tạo huyền phù trong 5mL chất đệm hướng hóa chất (môi trường RPMI 1640, có bổ sung HEPES 10mM; được làm mới cho mỗi thí nghiệm).

2.2.2. Thử nghiệm về sự di cư

Huyền phù tế bào chứa $8,9 \times 10^6$ tế bào trong mỗi mililit được chuẩn bị. 10 μ L dung dịch hợp chất trong chất đệm hướng hóa chất được bổ sung vào 90 μ L huyền phù tế bào. Hỗn hợp này được ủ ở 37°C trong 30 phút với sự tái tạo huyền phù trung gian của các tế bào sau 15 phút. Sau đó, 75 μ L huyền phù tế bào được chuyển sang ngăn trên của hệ nền đỡ thấm qua được loại 96 lỗ xuyên Corning HTS với màng polycarbonat có kích thước lỗ là 5,0 μ m (Corning, Cat.Nº.: 3387). Tiếp đó, lỗ nhận của hệ lỗ xuyên được chứa đầy 200 μ L chất đệm hướng hóa chất chứa hợp chất và tác nhân hướng hóa chất (embelin). Sau khi ủ ở 37°C trong CO₂ 5% trong 1 giờ, đĩa trên của hệ lỗ xuyên được lấy ra và 70 μ L cơ chất sáng chuẩn độ tế bào (Promega, Cat.Nº.: G755B) được bổ sung vào đĩa nhận. Đĩa nhận này được ủ trong 10 phút trong bóng tối, trong điều kiện lắc. Tiếp đó, 180 μ L dịch tan bào được chuyển sang đĩa trắng loại 96 lỗ và độ phát quang được đo. Tín hiệu phát quang được phát hiện thấy được xem là tuyến tính với số lượng tế bào đã di cư từ lỗ trên sang lỗ nhận.

3. Các mô hình thử nghiệm về ADME, PK và độ an toàn

3.1 Độ tan trong nước

Bắt đầu từ dung dịch gốc 10mM trong DMSO, dịch pha loãng theo dãy của hợp chất được chuẩn bị trong DMSO. Các dịch pha loãng theo dãy được chuyển sang đĩa 96 NUNC Maxisorb đáy F và chất đệm phosphat 0,1M, pH 7,4 hoặc chất đệm xitrat 0,1M, pH 3,0 ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung.

Các nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 18,75 đến 300 μ M trong 5 bước pha loãng tương đương. Nồng độ DMSO cuối cùng không vượt quá 3%.

200 μ M Pyren được bổ sung vào các điểm góc của mỗi đĩa loại 96 lỗ và đóng vai trò làm điểm tham chiếu để hiệu chỉnh trục Z trên kính hiển vi.

Các đĩa thử nghiệm được đóng kín và được ủ trong 1 giờ ở 37°C trong điều kiện lắc với tốc độ là 230 vòng/phút. Tiếp đó, các đĩa này được quét dưới kính hiển vi ánh sáng trắng, thu được các ảnh riêng biệt của chất kết tủa cho mỗi nồng độ. Chất kết tủa được phân tích và được chuyển đổi thành số bằng công cụ phần mềm được phát triển theo đơn đặt hàng. Nồng độ đầu tiên mà tại đó hợp chất có vẻ như được hòa tan hoàn toàn là nồng độ được báo cáo, tuy nhiên nồng độ thực sự nằm đâu đó giữa nồng độ này và một bước pha loãng cao hơn.

Các giá trị về độ tan được trình bày ở đơn vị μM và ở đơn vị $\mu\text{g/mL}$.

3.2. Độ tan nhiệt động học

Hai dung dịch riêng biệt chứa 2mg/mL hợp chất được chuẩn bị trong chất đệm phosphat $0,1\text{M}$, pH 7,4 hoặc chất đệm xitrat $0,1\text{M}$, pH 3,0 ở nhiệt độ trong phòng trong lọ thủy tinh loại 2mL .

Sau khi thêm thanh khuấy từ, các mẫu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ.

Sau 24 giờ, các lọ này được ly tâm 10 phút với tốc độ 1400 vòng/phút. Tiếp đó, dịch nổi bề mặt của mẫu được chuyển sang đĩa đo độ tan MultiscreenR (Millipore, MSSLBPC50) và được lọc ($10\text{-}12''$ Hg) với sự trợ giúp của ống phân phối chân không vào trong đĩa polypropylen đáy V loại 96 lỗ Greiner sạch. Đối với mỗi mẫu, hai dịch pha loãng (hệ số 10 và 100) được tạo ra trong DMSO. Các dịch pha loãng khác có thể được tạo ra nếu diện tích đỉnh thu được không nằm trong đường chuẩn.

Dung dịch gốc DMSO 10mM , được tạo ra từ nguyên liệu khô, được sử dụng để tạo ra dung dịch xử lý gốc $200\mu\text{g/mL}$. Đường chuẩn dùng cho hợp chất được chuẩn bị trong DMSO bắt đầu từ dung dịch xử lý gốc $200\mu\text{g/mL}$ này. Tám nồng độ và hai mẫu kiểm soát chất lượng (QC) được tạo ra trong các ống loại 2mL . 3 nồng độ đầu tiên (50 , 35 và $15\mu\text{g/mL}$) và mẫu QC đầu tiên ($20\mu\text{g/mL}$) được tạo ra bắt đầu bằng dung dịch xử lý gốc $200\mu\text{g/mL}$ này. Nồng độ thứ tư ($5\mu\text{g/mL}$) được tạo ra bằng dung dịch $50\mu\text{g/mL}$ và nồng độ thứ năm ($1\mu\text{g/mL}$) được tạo ra bằng dung dịch $15\mu\text{g/mL}$. Ba nồng độ cuối cùng ($0,2$, $0,1$ và $0,05\mu\text{g/mL}$) được tạo ra bằng dung dịch $1\mu\text{g/mL}$. Mẫu QC thứ hai ($0,5\mu\text{g/mL}$) được tạo ra bằng mẫu QC thứ nhất.

Một thể tích của mỗi dịch pha loãng theo dãy, dịch pha loãng kiểm soát chất lượng và dịch pha loãng mẫu được chuyển sang đĩa loại 96 lỗ Deepwell. Các mẫu được tiêm lên hệ LC-MS/MS (API2000 từ Applied Biosystems).

Các mẫu được phân tích trên hệ LC-MS/MS với lưu lượng là $0,5\text{mL/phút}$. Dung môi A là axit formic $0,1\%$ trong nước và dung môi B là axit formic $0,1\%$ trong metanol. Mẫu được chạy dưới chế độ phun ion dương trên cột Pursuit 5 C18 $2,0\text{mm}$ (Varian). Gradient dung môi có tổng thời gian chạy là $1,4$ phút và nằm trong khoảng từ 10% B đến 100% B.

Các mẫu về độ tan nhiệt động học được phân tích với sự trợ giúp của phần mềm QuanLynx. Đối với đường chuẩn, đường thẳng hoặc đường bậc hai có thể được sử dụng trong phép phân tích này. Các mẫu dùng cho đường chuẩn mà có độ lệch lớn hơn 15% bị loại trừ; nồng độ thấp nhất của đường chuẩn có thể thay đổi lên tới 20%. Diện tích đỉnh của các mẫu được vẽ đồ thị dựa vào đường chuẩn để nhận được độ tan của hợp chất.

Các giá trị về độ tan được trình bày ở đơn vị μM hoặc $\mu\text{g/mL}$.

3.3 Độ ổn định của vi thể

Dung dịch gốc 10 mM của hợp chất trong DMSO được pha loãng 1668 lần trong chất đệm phosphat 105mM, pH 7,4. 50 μL dịch pha loãng hợp chất này được chuyển vào hai đĩa thử nghiệm loại 96 lỗ: một cho thời điểm 0 phút (đĩa T0) và một cho thời điểm 30 phút (đĩa T30) và được làm ấm trước ở 37°C.

Trong mẫu tham chiếu thời điểm 0 (đĩa T0), 100 μL MeOH (1:1) được bổ sung vào các lỗ. Tiếp đó, trong mỗi đĩa thử nghiệm (T0 và T30 phút), 50 μL hỗn hợp vi thể được bổ sung.

Các nồng độ phản ứng cuối cùng là: hợp chất 3 μM , các vi thể 0,5mg/mL, GDPDH 0,4U/mL, MgCl_2 3,3mM, glucoza-6-phosphat 3,3mM và NADP^+ 1,3mM.

Đĩa T30 được ủ ở 37°C, 300 vòng/phút và sau 30 phút ủ, phản ứng được làm dừng bằng MeOH (1:1). Các mẫu được trộn, được ly tâm và dịch nổi bề mặt được thu lại để phân tích trên hệ LC-MS/MS (API2000 từ Applied Biosystems).

Các mẫu được phân tích trên hệ LC-MS/MS với lưu lượng là 0,5mL/phút. Dung môi A là axit formic 0,1% trong nước và dung môi B là axit formic 0,1% trong metanol. Mẫu được chạy dưới chế độ phun ion dương trên cột Pursuit 5 C18 2,0mm (Varian). Gradient dung môi có tổng thời gian chạy là 1,4 phút và nằm trong khoảng từ 10% B đến 100% B. Diện tích đỉnh từ hợp chất gốc tại thời điểm 0 được xem là còn lại 100%. Tỷ lệ phần trăm còn lại sau 30 phút ủ được tính toán từ thời điểm 0. Độ tan của hợp chất ở nồng độ thử nghiệm cuối cùng trong chất đệm được kiểm tra bằng kính hiển vi và các kết quả cũng được báo cáo.

3.4 Độ ổn định của tế bào gan

Các hợp chất thử nghiệm (nồng độ ban đầu 1 μM , n=2) được ủ trong môi trường Williams Medium E, chứa L-gutamin 4mM và magie sulphat 2mM, với các tế bào gan được

bảo quản lạnh sâu đã được gộp lại (Celsis International) ở dạng huyền phù với mật độ tế bào nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,5 triệu tế bào còn sống /mL. Các lần ủ được thực hiện ở 37°C trong bể nước lắc khuấy với 100µL mẫu được lấy từ lần ủ ở 0, 10, 20, 45 và 90 phút, và các phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 100µL axetonitril chứa carbamazepin làm chất nội chuẩn phân tích. Các mẫu được ly tâm và các phân đoạn nổi bề mặt được phân tích bằng LC-MS/MS. Các tín hiệu trả lời từ thiết bị (tức là chiều cao đỉnh) được tham chiếu đến các mẫu tại thời điểm 0 (là 100%) để xác định tỷ lệ phần trăm của hợp chất còn lại. Các đồ thị $\ln$ của % còn lại đối với mỗi hợp chất được sử dụng để xác định thời gian bán hủy đối với các mẫu ủ tế bào gan. Các giá trị về thời gian bán hủy được tính toán từ mối quan hệ: $T_{1/2}$ (phút) = $-0,693/\lambda$, trong đó λ là độ dốc của đường cong nồng độ $\ln$ so với thời gian. Các hợp chất chuẩn testosterone, midazolam, và 4-metylbumbelliferon được bao hàm trong thiết kế thử nghiệm này.

3.5 Gắn kết protein huyết tương (Thẩm tách cân bằng)

Dung dịch gốc 10mM của hợp chất trong DMSO được pha loãng với hệ số 10 trong DMSO. Dung dịch này được pha loãng tiếp trong huyết tương mới được làm tan băng của người, chuột cống, chuột nhắt hoặc chó (BioReclamation INC) với nồng độ cuối cùng là 5µM và nồng độ DMSO cuối cùng là 0,5%.

Đĩa Pierce Red Device với các chi tiết chèn (ThermoScientific) được chuẩn bị và chứa đầy 450µL PBS trong buồng chứa đệm và 300µL huyết tương đã được bổ sung nồng độ đã biết của chất phân tích (spiked plasma) trong buồng chứa huyết tương. Đĩa được ủ trong 4 giờ ở 37°C trong điều kiện lắc với tốc độ 100 vòng/phút. Sau khi ủ, 120µL của cả hai buồng được chuyển sang 480µL metanol trong các đĩa PP đáy tròn loại 96 lỗ, lỗ sâu (Nunc) và được đóng kín bằng nắp màng nhôm. Các mẫu được trộn và được ly tâm ngay lập tức trong 30 phút với tốc độ 1400rcf ở 4°C và dịch nổi bề mặt được chuyển sang đĩa PP đáy V loại 96 lỗ (Greiner, 651201) để phân tích trên hệ LC-MS/MS (API2000 từ Applied Biosystems).

Các mẫu được phân tích trên hệ LC-MS/MS với lưu lượng là 0,5mL/phút. Dung môi A là axit formic 0,1% trong nước và dung môi B là axit formic 0,1% trong metanol. Mẫu được chạy dưới chế độ phun ion dương trên cột Pursuit 5 C18 2,0mm (Varian). Gradient dung môi có tổng thời gian chạy là 1,4 phút và nằm trong khoảng từ 10% B đến 100% B.

Diện tích đỉnh từ hợp chất trong buồng chứa đệm và buồng chứa huyết tương được xem là 100% hợp chất. Tỷ lệ phần trăm gắn kết với huyết tương được thu nhận từ các kết quả này và được trình bày ở đơn vị tỷ lệ phần trăm gắn kết với huyết tương.

Độ tan của hợp chất ở nồng độ thử nghiệm cuối cùng trong PBS được kiểm tra bởi kính hiển vi để cho biết liệu có quan sát thấy sự kết tủa hay không.

3.6 Tính thấm Caco2

Các thử nghiệm Caco-2 hai chiều được thực hiện như được mô tả dưới đây. Các tế bào Caco-2 được thu nhận từ European Collection of Cell Cultures (ECACC, cat 86010202) và được sử dụng sau khi nuôi cấy tế bào 21 ngày trong các đĩa lỗ xuyên loại 24 lỗ (Corning, diện tích sinh trưởng tế bào: 0,33cm², kích thước lỗ màng: 0,4μM, đường kính màng: 6,5mm).

2x10⁵ tế bào/lỗ được gieo trong môi trường đĩa chứa DMEM + GlutaMAX™-I + NEAA 1% + FBS 10% (FetalClone II) + Pen/Strep 1%. Môi trường này được thay đổi 2 – 3 ngày một lần.

Các hợp chất thử nghiệm và tham chiếu (propranolol và rhodamin123 hoặc vinblastin, tất cả đều được mua từ Sigma) được điều chế trong dung dịch muối cân bằng Hanks chứa HEPES 25mM (pH7,4) và được bổ sung vào buồng trên đỉnh (125μL) hoặc buồng dưới nền bên (600μL) của bộ phận lắp ráp đĩa lỗ xuyên với nồng độ là 10μM với nồng độ DMSO cuối cùng là 0,25%.

50μM Lucifer Yellow (Sigma) được bổ sung vào chất đệm cho trong tất cả các lỗ để đánh giá tính nguyên vẹn của các lớp tế bào bằng cách theo dõi sự thẩm qua của Lucifer Yellow. Vì Lucifer Yellow (LY) không thể tự do thẩm qua hàng rào ưa mỡ, nên mức độ vận chuyển LY cao sẽ thể hiện tính nguyên vẹn kém của lớp tế bào.

Sau khi ủ trong 1 giờ ở 37°C trong điều kiện lắc trong thiết bị lắc theo quỹ đạo với tốc độ là 150 vòng/phút, 70μL lượng nhỏ được lấy ra từ cả buồng trên đỉnh (A) và buồng dưới nền (B) và được bổ sung vào 100μL dung dịch axetonitril:nước 50:50 chứa chất nội chuẩn phân tích (carbamazepine 0,5μM) trong đĩa loại 96 lỗ.

Lucifer Yellow được đo bằng Spectramax Gemini XS (Ex 426nm và Em 538nm) trong đĩa loại 96 lỗ sạch chứa 150μL chất lỏng từ phía dưới nền bên và phía trên đỉnh.

Nồng độ của hợp chất trong các mẫu được đo bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao/khối phổ (LC-MS/MS).

Các giá trị về tính thấm biểu kiến (P_{app}) được tính toán từ mối quan hệ:

$$P_{app} = [\text{hợp chất}]_{\text{nhận cuối cùng}} \times V_{\text{nhận}} / ([\text{hợp chất}]_{\text{cho ban đầu}} \times V_{\text{cho}}) / T_u \times V_{\text{cho}} / \text{diện tích bề mặt} \\ \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/giây}$$

V = thể tích buồng

T_u = thời gian ủ.

Diện tích bề mặt = $0,33 \text{ cm}^2$

Các tỷ số Efflux, là chỉ thị của dòng tuôn có hoạt tính từ bề mặt tế bào trên đỉnh, được tính toán bằng cách sử dụng tỷ số $P_{app} B > A / P_{app} A > B$.

Các tiêu chuẩn chấp nhận thử nghiệm nêu dưới đây được sử dụng:

Propranolol: giá trị $P_{app} (A > B) \geq 20 (\times 10^{-6} \text{ cm/giây})$

Rhodamin 123 hoặc Vinblastin: giá trị $P_{app} (A > B) < 5 (\times 10^{-6} \text{ cm/giây})$ với tỷ số Efflux ≥ 5 .

Tính thấm của Lucifer Yellow: $\leq 100 \text{ nm/giây}$

3.7 Khả năng kéo dài QT

Khả năng kéo dài QT được đánh giá trong thử nghiệm kẹp miếng hERG thủ công.

3.7.1 Kẹp miếng toàn bộ tế bào thông dụng

Việc ghi lại dữ liệu của thử nghiệm kẹp miếng toàn bộ tế bào được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị khuếch đại EPC10 được điều khiển bởi phần mềm Pulse v8.77 (HEKA). Trở kháng nối tiếp thường nhỏ hơn $10 \text{ M}\Omega$ và được bù lớn hơn 60%, việc ghi lại dữ liệu không bị trừ sự rò rỉ. Các điện cực được điều chế từ thủy tinh pipet GC150TF (Harvard).

Dung dịch ngâm bên ngoài chứa: NaCl 135mM, KCl 5mM, CaCl_2 1,8mM, Glucoza 5mM, HEPES 10mM, pH 7,4.

Dung dịch pipet miếng bên trong chứa: Kgluconat 100mM, KCl 20mM, CaCl_2 1mM, MgCl_2 1 mM, Na_2ATP 5mM, Glutathion 2mM, EGTA 11mM, HEPES 10mM, pH 7,2.

Các thuốc được rắc lên bằng cách sử dụng hệ rắc thuốc nhanh Biologic MEV-9/EVH-9.

Tất cả các việc ghi lại dữ liệu được thực hiện trên các tế bào HEK293 biểu hiện ổn định các kênh hERG. Các tế bào được nuôi cấy trên các lá kính đáy tròn loại 12mm (German glass, Bellco) được gắn trong buồng ghi bằng cách sử dụng hai sợi platin (Goodfellow). Các dòng hERG được gọi ra bằng cách sử dụng xung kích hoạt đến +40mV trong 1000 mili giây, sau đó là xung điện đuôi đến -50mV trong 2000 mili giây, điện thế giữ là -80mV. Các xung được áp 20 giây một lần và tất cả các thí nghiệm đều được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

3.7.2 Phân tích dữ liệu

Các giá trị IC_{50} được tính toán cho mỗi hợp chất được thử nghiệm. Độ chênh lệch tính theo số lần giữa IC_{50} trong thử nghiệm kẹp miếng hERG thủ công và IC_{50} không gắn kết trong thử nghiệm máu toàn phần được tính toán.

Đối với các đường cong đáp ứng nồng độ, biên độ dòng đuôi cực đại được đo trong bước điện thế đến -50mV. Sự hiệu chỉnh đường cong của dữ liệu đáp ứng - nồng độ được thực hiện bằng cách sử dụng phương trình:

$$y = a + [(b - a) / (1 + 10^{-(\log c - x) d})]$$

trong đó a là đáp ứng tối thiểu, b là đáp ứng tối đa và d là độ dốc Hill, phương trình này có thể được sử dụng để tính toán cả IC_{50} (trong đó $y = 50$ và c là giá trị IC_{50}) và IC_{20} (trong đó $y = 20$ và c là giá trị IC_{20}). Phần mềm GraphPad® Prism® (Graphpad® Software Inc.) được sử dụng để hiệu chỉnh tất cả các đường cong. Độ chênh lệch bằng 100 lần hoặc lớn hơn thể hiện khả năng kéo dài QT thấp.

3.8 Nghiên cứu dược động học

3.8.1 Nghiên cứu dược động học của liều đơn ở chuột cống

Các hợp chất được bào chế trong hỗn hợp PEG200/nước muối sinh lý cho đường dùng trong tĩnh mạch và trong PEG400/metyl xenluloza 0,5% (10/90 theo thể tích) cho đường dùng qua đường miệng. Các hợp chất thử nghiệm được định liều qua đường miệng dưới dạng nuôi qua ống thực quản riêng lẻ với liều 5-10mg/kg và được định liều trong tĩnh mạch dưới dạng liều lớn thông qua tĩnh mạch đuôi với liều 1mg/kg cho các con chuột cống Sprague-Dawley đực. Mỗi nhóm bao gồm 3 con chuột cống. Các mẫu máu được thu lại

thông qua tĩnh mạch cổ bằng cách sử dụng các con chuột cống đã được luồn ống thông hoặc tại xoang sau hốc mắt với lithi heparin làm chất chống đông tại các thời điểm trong khoảng nêu dưới đây: 0,05 đến 8 giờ (đường dùng trong tĩnh mạch), và 0,25 đến 6 hoặc 24 giờ (đường dùng qua đường miệng). Các mẫu máu toàn phần được ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong 10 phút và các mẫu huyết tương thu được được bảo quản ở -20°C trong khi chờ phân tích.

3.8.2 Nghiên cứu dược động học đa liều ở chuột cống

Các hợp chất được bào chế trong PEG400/metylcelluloza 0,5% (10/90 theo thể tích) cho đường dùng qua đường miệng. Các hợp chất thử nghiệm được định liều qua đường miệng dưới dạng nuôi qua ống thực quản hàng ngày với liều 30 hoặc 300mg/kg cho các con chuột cống Sprague-Dawley đực trong 14 ngày. Mỗi nhóm bao gồm 3 con chuột cống. Các mẫu máu được thu lại thông qua tĩnh mạch đuôi với lithi heparin làm chất chống đông tại các thời điểm nêu dưới đây vào ngày 1, 7 và 14: 0,25, 1, 4, 8 và 24 giờ. Ngoài ra, vào ngày 2, các mẫu máu được lấy tại thời điểm 0,25, 1 và 4 giờ và vào ngày 4 và 11, tại thời điểm 0,25 giờ. Các mẫu máu toàn phần được ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong 10 phút và các mẫu huyết tương thu được được bảo quản ở nhiệt độ -20°C trong khi chờ phân tích.

3.8.3 Định lượng hợp chất trong huyết tương

Nồng độ trong huyết tương của mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định bằng phương pháp LC-MS/MS trong đó thiết bị đo khối phổ được vận hành ở chế độ phun điện tử dương hoặc âm.

3.8.4 Xác định các thông số dược động học

Các thông số dược động học được tính toán bằng cách sử dụng Winnonlin® (Pharsight®, Hoa Kỳ).

3.9 Nghiên cứu về độc tính ở chuột cống trong 7 ngày

Nghiên cứu về độc tính qua đường miệng trong 7 ngày với các hợp chất thử nghiệm được thực hiện ở các con chuột cống Sprague-Dawley đực để đánh giá khả năng gây độc và các thông số dược động học của các hợp chất này, với các liều hàng ngày là 100, 300 và 1000mg/kg/ngày, bằng cách nuôi qua ống, với thể tích-liều lượng cố định là 10mL/kg/ngày.

Các hợp chất thử nghiệm được bào chế trong PEG400/metylxenluloza 0,5% (10/90, theo thể tích). Mỗi nhóm bao gồm 6 con chuột cống đực chính cũng như 3 con chuột vệ tinh dùng cho các thông số độc động học. Nhóm thứ tư chỉ được cho nhận PEG400/metylxenluloza 0,5% (10/90, theo thể tích), với cùng tần suất, thể tích liều lượng và theo cùng đường dùng, và đóng vai trò làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc.

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm xác định liều thấp nhất không gây ra sự kiện có hại nào nhận diện được (không có mức tác động có hại nào có thể quan sát thấy - NOAEL).

3.10 Ưc chế sắc tố tế bào P450

Sự ức chế CYP thuận nghịch và sự ức chế CYP3A4 phụ thuộc thời gian được xác định ở các vi thể gan người và các cơ chất dò đặc hiệu.

3.10.1 Sự ức chế P450 ở các vi thể gan người, sự ức chế thuận nghịch

Khả năng ức chế của hợp chất thử nghiệm được đánh giá đối với các isoenzym sắc tố tế bào P450 của người CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4.

Dung dịch gốc 10mM của hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị trong DMSO, được pha loãng theo dãy trong chất đệm Tris (100mM, pH 7,4) và được bổ sung vào các vi thể gan (Xenotech LLC) và NADPH ở 37°C trong bể nước lắc khuấy. Bảy nồng độ khác nhau của các hợp chất thử nghiệm (từ 0,05 đến 100µM), DMSO 1% và NADPH 1mM được thu nhận để phản ứng.

Sau 15 hoặc 30 phút, các phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 100µL axetonitril chứa carbamazepin làm chất nội chuẩn phân tích. Các mẫu được ly tâm và các phân đoạn nổi bề mặt được phân tích bằng LC-MS/MS. Đối với mỗi chất đồng dạng (isoform), các tín hiệu trả lời từ thiết bị (chiều cao đỉnh) được tham chiếu đến các tín hiệu trả lời từ thiết bị đối với các đối chứng DMSO (được xem là 100%) để xác định lượng giảm chuyển hóa cơ chất dò tính theo phần trăm, bằng cách sử dụng midazolam và testosterone làm cơ chất dò. Sự ức chế chuyển hóa cơ chất dò tính theo phần trăm và Log [nồng độ hợp chất thử nghiệm] được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng phần mềm Graphpad Prism. Mô hình đáp ứng liều dạng sigma được hiệu chỉnh khớp với dữ liệu để xác định IC₅₀.

Việc ức chế CYP3A4 bằng cách sử dụng nifedipin và atorvastatin làm cơ chất dò được tiến hành như sau.

Dung dịch gốc 1,67mM của hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị trong metanol, được pha loãng 1:3 theo dãy trong chất đệm kali phosphat 50mM, pH7,4 và được bổ sung vào các vi thể gan người (BD Gentest) và cơ chất dò. Bảy nồng độ khác nhau của các hợp chất thử nghiệm (0,045 - 33,3 μ M), methanol 2%, các vi thể 0,1mg/mL, atorvastatin 10 μ M hoặc nifedipin 5 μ M. Sau khi làm ấm trước trong 5 phút ở 37°C, phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung hỗn hợp đồng yếu tố (glucoza-6-phosphat 7,65mg/mL, NADP 1,7mg/mL, glucoza-6-phosphat dehydrogenaza 6U/mL).

Sau 5 phút (nifedipin) hoặc 10 phút (atorvastatin) ở 37°C, phản ứng (50 μ L) được làm dừng bằng 150 μ L dung dịch axetonitril:metanol (2:1) với chất nội chuẩn (Warfarin). Các mẫu được ly tâm và các phân đoạn nổi bề mặt được phân tích bằng LC-MS/MS. Các tín hiệu trả lời từ thiết bị (tỷ lệ của diện tích đỉnh của hợp chất thử nghiệm/chất nội chuẩn) được tham chiếu đến các tín hiệu trả lời từ thiết bị cho các đối chứng dung môi (giả sử là 100%) để xác định lượng giảm chuyển hóa cơ chất dò tính theo phần trăm. Các đồ thị về phần trăm của hoạt tính đối chứng so với nồng độ được tạo ra và được hiệu chỉnh bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism để tạo ra IC₅₀.

3.10.2 Sự ức chế CYP3A4 ở các vi thể gan người, phụ thuộc thời gian

Khả năng ức chế phụ thuộc thời gian của hợp chất thử nghiệm được đánh giá đối với isoenzym sắc tố tế bào P450 của người 3A4. Hợp chất này được ủ sơ bộ với các vi thể gan người trước khi bổ sung các cơ chất dò. Kết quả được so sánh với điều kiện trong đó hợp chất này không được ủ sơ bộ với các vi thể gan người để xem liệu có sự dịch chuyển đối với IC₅₀, thể hiện sự ức chế phụ thuộc thời gian, hay không.

Dung dịch gốc 10mM của hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị trong DMSO và được pha loãng 1:20 bằng chất đệm Tris (100mM, pH 7,4) và tiếp tục được pha loãng theo dãy trong chất đệm Tris/DMSO 5%.

Đồng yếu tố, NADPH, và mỗi dịch pha loãng của hợp chất thử nghiệm được trộn trong hai đĩa riêng biệt trong 0 và 30 phút ủ sơ bộ. Các vi thể gan người (Xenotech LLC) chỉ được bổ sung vào đĩa “30 phút ủ sơ bộ” và tiếp đó, cả hai đĩa đều được ủ trong 30 phút ở 37°C trong bể nước lắc khuấy. Sau khi ủ sơ bộ, các vi thể được bổ sung vào đĩa “0 phút” và các cơ chất dò thích hợp (trong DMSO 0,5%) được bổ sung vào cả hai đĩa. Tiếp đó, các đĩa được đưa trở lại bể nước để tiếp tục ủ.

Tổng số là sáu nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm (từ 1,6 đến 50 μ M) được đánh giá. Các phản ứng được làm dừng bằng 100 μ L axetonitril chứa carbamazepin làm chất nội chuẩn phân tích. Các mẫu được ly tâm và các phân đoạn nổi bề mặt được phân tích bằng LC- MS/MS. Đối với mỗi chất đồng dạng (isoform), các tín hiệu trả lời từ thiết bị (tỷ lệ chiều cao đỉnh với chất nội chuẩn) được tham chiếu đến các tín hiệu trả lời từ thiết bị đối với các đối chứng DMSO (được xem là 100%) để xác định lượng giảm chuyển hóa cơ chất dò tính theo phần trăm. Sự ức chế chuyển hóa cơ chất dò tính theo phần trăm và Log [nồng độ hợp chất thử nghiệm] được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng phần mềm Graphpad Prism. Mô hình đáp ứng liều dạng sigma được hiệu chỉnh khớp với dữ liệu để xác định IC₅₀.

4. Các nghiên cứu in-vivo

Hoạt tính in-vivo của các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh trong các mô hình về hiệu quả đối với bệnh viêm in vivo nêu dưới đây.

4.1 Bệnh viêm ruột (chuột nhắt).

Mô hình về bệnh viêm ruột (IBD) mạn tính gây ra bởi DSS ở chuột nhắt là mô hình bệnh đã được công nhận đối với bệnh viêm ruột (Wirtz S. et al., 2007 Nature Protocols 2, 541-546; Sina C. et al., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522).

Để gây ra bệnh viêm ruột kết mạn tính, các con chuột nhắt cái BALB/c được nuôi bằng dextran natri sulfat (DSS) 4% được hòa tan trong nước uống trong 4 ngày, sau đó là 3 ngày uống nước bình thường. Chu trình này được lặp lại ba lần. Quy trình này cho phép gây ra bệnh viêm ruột kết mạn tính trong khi tránh được tỷ lệ tử vong cao. Các con vật được chia thành một số nhóm:

- a. nước nguyên vẹn; chất dẫn thuốc đơn lẻ, n=10),
- b. bị bệnh (DSS; chất dẫn thuốc đơn lẻ, n=10),
- c. sulfazalazin được sử dụng làm tham chiếu (DSS; 20mg/kg/ngày, p.o., n=10) và
- d. hợp chất thử nghiệm (DSS; 1, 3, 10, 30mg/kg/ngày, p.o., n=10).

Các thông số lâm sàng được đo cách ngày. Chỉ số hoạt tính bệnh (DAI) là đại lượng đo phức hợp, là sự kết hợp của các điểm số riêng lẻ cho sự giảm cân, độ đặc của phân và sự chảy máu trực tràng. Các con chuột nhắt bị giết để thí nghiệm vào ngày 20 của thí nghiệm theo quy trình được giới thiệu bởi Sina và các đồng tác giả (2009). Tại thời điểm giết để thí

nghiệm, toàn bộ phần ruột kết được lấy ra và được rửa bằng PBS vô khuẩn. Các đoạn ruột kết ngoại biên được cắt ra để phân tích mô học, sự biểu hiện gen và đo lượng protein.

4.2 Bệnh viêm khớp gây ra bởi collagen (chuột nhắt).

Bệnh viêm khớp do collagen gây ra ở chuột nhắt (CIA) là mô hình về bệnh viêm khớp dạng thấp tiêu chuẩn vàng (Brand, et al., 2007 Nature Protocols 2, 1269- 1275, Lin et al., 2007 Br J Pharmacol 1, 829-831). Các con chuột nhắt đực DBA1//J được tiêm dung dịch collagen II (chất bổ trợ Freund đầy đủ). Phản ứng miễn dịch được tăng cường bằng liều tiêm thứ hai (chất bổ trợ Freund không đầy đủ) 21 ngày sau đó. Vào ngày 31, bệnh viêm khớp được chấm điểm theo phương pháp của Khachigian và các đồng tác giả (Khachigian et al., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516) và các con vật được chọn ngẫu nhiên để đạt điểm số lâm sàng trung bình là 2 cho mỗi nhóm. Các con vật được chia thành một số nhóm: nguyên vẹn (không điều trị, n=5), bị bệnh (chất dẫn thuốc đơn lẻ, n=10), Enbrel® làm tham chiếu (10mg/kg, 3x tuần, i.p., n=10), và hợp chất thử nghiệm (3, 10 hoặc 30mg/kg/ngày, p.o., n=10). Việc dùng liều trị liệu kéo dài từ ngày 31 đến ngày 46 và bệnh viêm khớp được chấm điểm hàng ngày. Các con chuột nhắt bị giết để thí nghiệm vào ngày 46, các ảnh tia X được chụp cho các chi sau của mỗi con vật riêng lẻ và mức độ nghiêm trọng của sự bào mòn xương được xếp hạng với điểm số Larsen về X quang (Salvemini et al., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921).

4.3 Mô hình về khối thuốc lá (chuột nhắt)

Sự phơi nhiễm hàng ngày của các con chuột nhắt cái lai cùng dòng C57BL/6J đối với khói thuốc lá (TS) trong 11 ngày liên tiếp gây ra bệnh viêm phổi, như được thể hiện bởi sự tăng tổng số lượng tế bào được phục hồi trong dịch rửa phế quản-phế nang (BAL), khi so với nhóm phơi nhiễm với không khí được điều trị theo cách tương tự, 24 giờ sau lần phơi nhiễm cuối cùng. Khoảng thời gian phơi nhiễm đối với TS được làm tăng vào lúc đầu từ 25 phút vào lúc bắt đầu nghiên cứu (ngày 1) đến tối đa là 45 phút vào ngày 3 cho đến ngày 11. Các con vật được chia thành một số nhóm: nguyên vẹn (không điều trị, n=5), bị bệnh (chất dẫn thuốc đơn lẻ, n=10), Roflumilast làm tham chiếu (5mg/kg/ngày p.o., n=10), và các hợp chất thử nghiệm (10 hoặc 30mg/kg/bid, p.o., n=10). Vào thời điểm kết thúc 11 ngày, số lượng của các đại thực bào, các tế bào biểu mô, các bạch cầu trung tính và các tế bào bạch huyết được đếm trong BAL. BAL được tiếp tục phân tích về sự biểu hiện gen và lượng protein. Mô phổi được cắt ra để phân tích mô học, sự biểu hiện gen và đo lượng protein.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng phần mô tả nêu trên chỉ mang tính ví dụ và giải thích về bản chất, và nhằm minh họa sáng chế và các phương án được ưu tiên của sáng chế. Thông qua các thí nghiệm thông dụng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận biết được các cải biến và các biến đổi hiển nhiên mà có thể được thực hiện mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế. Tất cả các cải biến như vậy mà nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm được dự định là được bao gồm trong đó. Vì vậy, sáng chế được dự định là được xác định không chỉ bởi phần mô tả nêu trên, mà còn bởi các yêu cầu bảo hộ đi kèm và các phương án tương đương của chúng.

Tất cả các tài liệu công bố, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các patent và các đơn yêu cầu cấp patent, được trích dẫn trong bản mô tả sáng chế này đều được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Cần phải hiểu rằng các yếu tố như khả năng thâm vào tế bào khác nhau của các hợp chất khác nhau có thể góp phần vào sự khác nhau giữa hoạt tính của các hợp chất trong các thử nghiệm sinh hóa và các thử nghiệm tế bào in vitro.

Ít nhất một số trong số các tên hóa học của hợp chất theo sáng chế như được đưa ra và được nêu trong bản mô tả này, có thể được tạo ra trên cơ sở tự động bằng cách sử dụng chương trình phần mềm đặt tên hóa học có bán trên thị trường, và chưa được thẩm tra một cách độc lập. Các chương trình tiêu biểu thực hiện chức năng này bao gồm công cụ đặt tên Lexichem được bán bởi Open Eye Software, Inc. và công cụ phần mềm Autonom được bán bởi MDL, Inc. Trong trường hợp mà tên hóa học được thể hiện và cấu trúc được mô tả khác nhau, thì cấu trúc được mô tả sẽ đóng vai trò quyết định.

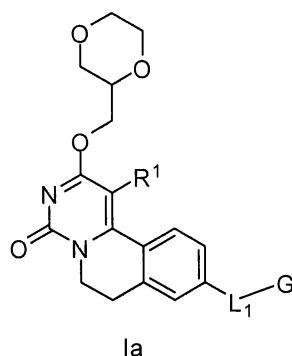
Các cấu trúc hóa học được thể hiện trong bản mô tả này được tạo ra bằng cách sử dụng ChemDraw® hoặc ISIS® /DRAW. Bất kỳ hóa trị mở nào xuất hiện trên nguyên tử cacbon, oxy hoặc nitơ trong các cấu trúc nêu trong bản mô tả này đều thể hiện sự có mặt của nguyên tử hydro. Khi tâm không đối xứng tồn tại trong cấu trúc nhưng không có hóa học lập thể cụ thể nào được thể hiện cho tâm không đối xứng này, thì cả hai chất đồng phân đối ảnh liên quan đến cấu trúc không đối xứng đều được bao hàm bởi cấu trúc này.

Tài liệu tham khảo

- Wittenberger et al., 2001 J Mol Biol, 307, 799-813
- Yousefi S et al., 2001 J Leukoc Biol, 69, 1045–52
- Wang et al., 2006 The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 34457-34464
- Venkataraman et al., 2005, Immunology Letters, 101, 144-153
- WO2007/027661 A2
- Berry et al., 2010, Nature, 466, 973-979
- Bouchard et al., 2007, Glia, 55:790-800
- Bundgard, H., 1985 Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
- Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
- T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 2006 Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition
- Young Kim et al., 2007 Bioorganic & Medicinal Chemistry 15, 2667–2679
- Le Pouls et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489
- Brown et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319
- Stoddart et al., 2008, Pharmacological Reviews, 60, 405-417
- Wirtz S. et al., 2007 Nature Protocols 2, 541-546
- Sina C. et al., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522
- Brand, et al., 2007 Nature Protocols 2, 1269- 1275
- Lin et al., 2007 Br J Pharmacol 1, 862-872
- Khachigian et al., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516
- Salvemini et al., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921
- Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129
- Nagasaki et.al., 2012, FEBS Letters, 586, 368–372

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

R^1 là H, Me, hoặc halo;

L_1 không có mặt hoặc là -O-, -S-, hoặc -NR^{4a}-;

G là

R^2 ,

-W-L₂-R², hoặc

-W-L₃-R³;

W là C₁₋₄ alkylen, C₂₋₄ alkenylen có một liên kết đôi, hoặc C₂₋₄ alkynylen có một liên kết ba;

L₂ không có mặt hoặc là -O-;

R² là

- H,

- C₁₋₈ alkyl, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ:

- OH,
- halo,
- CN,
- C₁₋₆ alkoxy,
- C₃₋₇ xycloalkyl,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O,

- heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, và
- phenyl,
- C₄₋₇ xycloalkenyl chứa một liên kết đôi,
- heteroxycloalkenyl có từ 5 đến 7 cạnh chứa một liên kết đôi, và một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S,
- C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁵ độc lập được chọn,
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁶ độc lập được chọn, hoặc
- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁶ độc lập được chọn;

L₃ là -NR^{4b}-;

R³ là:

- C₁₋₄ alkyl được thế bằng:
 - C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, hoặc
 - heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn,
- heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn, hoặc
- C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R⁷ độc lập được chọn;

Mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và C₃₋₇ xycloalkyl;

R⁵ là oxo hoặc R⁶;

R⁶ là:

- OH,
- halo,
- -NO₂,
- C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,
- C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, và OH,

- C₃₋₇ xycloalkyl,
- C(=O)OR⁸,
- C(=O)NR⁹R¹⁰,
- NHC(=O)-C₁₋₄ alkyl,
- CN,
- phenyl,
- O-phenyl,
- heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, hoặc
- heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CN, halo, và -C(=O)OR¹¹ độc lập được chọn;

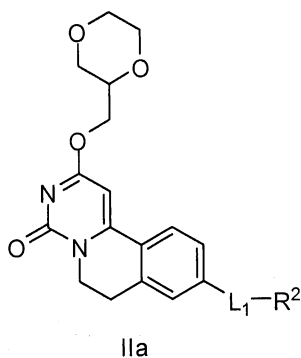
R⁷ là C₁₋₄ alkyl, hoặc halo; và

mỗi nhóm trong số các nhóm R⁸, R⁹, R¹⁰ và R¹¹ độc lập được chọn từ H và C₁₋₄ alkyl,

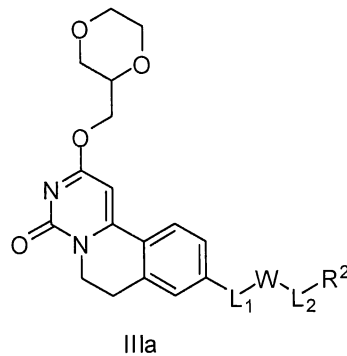
hoặc muối được dụng, hoặc solvat, hoặc solvat của muối được dụng.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R¹ là H.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IIa hoặc IIIa:



hoặc



trong đó L₁, W, L₂, và R² là như được xác định trong điểm 1.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó hợp chất này có công thức IIa, và L₁ không có mặt.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó hợp chất này có công thức IIIa, và L_1 không có mặt hoặc là -O-; W là C_{1-4} alkylen, hoặc C_{2-4} alkenylen có một liên kết đôi.
6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó hợp chất này có công thức IIIa, và L_1 không có mặt; W là C_{2-4} alkynylen có một liên kết ba; và L_2 , và R^2 là như được xác định trong điểm 1.
7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 5 hoặc 6, trong đó L_2 không có mặt.
8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó hợp chất này có công thức IIIa, trong đó L_1 và L_2 không có mặt, W là $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, hoặc $C\equiv C-$, và R^2 là như được xác định trong điểm 1.
9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 8, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^6 độc lập được chọn.
10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 9, trong đó R^6 được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-6} alkoxy, -CN, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, và phenyl.
11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 8 trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ OH, halo, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, và O, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S, và O, và phenyl.
12. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 8, trong đó R^2 là C_{3-7} xycloalkyl.
13. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:
 9-Alyloxy-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,

4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,

[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-axetonitril,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(oxazol-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(pyridin-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(3,5-Diclo-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Benzofuran-2-yl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

tert-butyl este c a axit 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-indol-1-carboxylic,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-indol-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-metoxypyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-triflometil-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-yletynil)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(5-tert-Butyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

metylamit của axit 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-carboxylic,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pent-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyridin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-pyrazin-2-yl-etyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-indazol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzamid,

5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-2-flo-benzamid,

N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-phenyl}-axetamid,

9-Xyclopropyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-hydroxy-xyclopentyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyrimidin-5-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclohex-1-enyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-metyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-2-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pent-4-ynnitrit,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-metoxi-phenyletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-3-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-N-metyl-benzamit,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metoxi-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(2-Clo-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-3-ylmetoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-3-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-4-flo-benzamit,
- 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-5-flo-benzamit,
- 9-(3,3-Dimethyl-but-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyridin-4-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-methyl-isoxazol-5-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridin-2-cacbonitril,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-etoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 9-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3-Clo-2-methoxy-pyridin-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-isonicotinonitril,
- 9-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-nicotinonitril,
- 9-tert-Butoxymethyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-phenyl-oxazol-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(5-tert-Butyl-oxazol-2-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(5-Xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclopentyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclohexyletynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-hex-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-[3-(Benzyl-methyl-amino)-prop-1-ynyl]-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-5-methyl-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclopropyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4-methyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-ethyl-3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-3-phenyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(3-Benzylamino-prop-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[(furan-2-ylmetyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[1-(3-metyl-butyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(5-metyl-furan-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,

2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitril,

9-(5-Xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-etynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-pyrimidin-2-yletynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopentyloxymetyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopropyletynyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2-Xyclopropyl-ethyl)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopentyloxymetyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Alyloxy-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Alyloxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-yloxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-prop-1-ynyl}-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pentyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclopropyletynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(2-Xyclopropyl-etyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(oxetan-3-yloxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-(2,2-Dimetyl-butylamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-hydroxy-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-etyl-hexylamino)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-metoxo-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-etoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

9-Xyclopropylmetoxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-flo-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-metoxo-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-etoxy-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[3-(2-flo-etoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 9-(2,2-Dimethyl-propoxymethyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclohexyloxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopropylmethoxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(4,4-Dimethyl-pentyloxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3-Xyclopropyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclohexylamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-Xyclopentylmethoxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(Xyclohexyl-metyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(Xyclohexylmetyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-etyl-3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(2,2-Dimetyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-4-metyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmethoxymetyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-methoxy-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxetan-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 9-(3-Xyclopropyl-propoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)-ethyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yletynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(3-methoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)-ethyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-propoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-propoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-isopropoxy-etoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on, và

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(4-methoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-on.

14. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, và chất mang dược dụng.