



(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

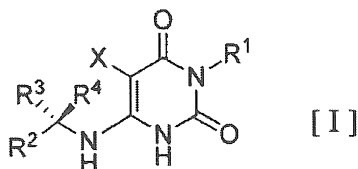
(11) 
1-0022810

(51)⁷ **C07D 403/12, 405/12, A61K 31/513, (13) B**
C07D 293/545, 401/04, 239/553,
401/12, 413/04, 403/04, A61P 9/10,
C07D 405/04

-
- | | |
|--|---------------------------------|
| (21) 1-2016-00254 | (22) 19.06.2014 |
| (86) PCT/US2014/043192 19.06.2014 | (87) WO2014/205223A1 24.12.2014 |
| (30) 61/838,088 21.06.2013 US | |
| 61/939,655 13.02.2014 US | |
| 61/981,366 18.04.2014 US | |
| (45) 27.01.2020 382 | (43) 26.09.2016 342 |
| (73) MYOKARDIA, INC. (US) | |
| 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America | |
| (72) OSLOB, Johan. (US), ANDERSON, Robert (US), AUBELE, Danielle (US), EVANCHIK, Marc (US), FOX, Jonathan Charles (US), KANE, Brian (US), LU, Puping (US), MCDOWELL, Robert (US), RODRIGUEZ, Hector (US), SONG, Yonghong (US), SRAN, Arvinder (US) | |
| (74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | |
-

(54) **HỢP CHẤT PYRIMIDINDION VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidindion và muối dược dụng của chúng hữu ích cho việc điều trị bệnh cơ tim phì đại (HCM) và các tình trạng liên quan đến phì đại tâm thất trái hoặc rối loạn tâm trương. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất pyrimidindion và muối được dụng của chúng, hợp chất theo sáng chế hữu ích trong điều trị bệnh cơ tim phì đại (HCM) và các tình trạng liên quan đến phì đại tâm thất trái hoặc rối loạn tâm trương.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh cơ tim phì đại di truyền (có thể di truyền) (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) bao gồm nhóm các bệnh tim mạch di truyền theo tính trạng trội, đơn nguồn, thâm nhiễm cao. Bệnh HCM bị gây ra bởi một hoặc nhiều đột biến trong số hơn 1000 đột biến điểm đã biết nằm trên một trong số các gen protein cấu trúc bất kỳ góp phần tạo nên đơn vị chức năng của cơ tim, tâm cơ. Khoảng 1 trong số 500 cá thể trong tổng dân số được phát hiện ra là mắc bệnh phì đại tâm thất trái không giải thích được bằng các nguyên nhân đã biết khác (ví dụ, tăng huyết áp hoặc bệnh van tim), và nhiều người trong số này có thể được chỉ ra là mắc HCM, khi các nguyên nhân thâm nhiễm, hoặc chuyển hoá, di truyền (ví dụ, các bệnh liên quan tới lysosom) đã được loại trừ. Các đột biến gen tâm cơ mà có thể gây ra bệnh HCM có tính thâm nhiễm cao, nhưng có sự biến thiên rộng về mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng và diễn biến lâm sàng. Một số kiểu gen có khả năng gây bệnh ác tính cao hơn, nhưng có sự khác biệt đáng kể giữa các gia đình và ngay trong cùng một gia đình mang cùng một đột biến. Các khác biệt về giới tính cũng được chú ý, với các bệnh nhân nam thường mắc bệnh nặng hơn bệnh nhân nữ. Mặc dù nhiều bệnh nhân bị mắc HCM báo cáo các triệu chứng rất nhẹ hoặc không có triệu chứng trong các khoảng thời gian kéo dài, bệnh HCM là bệnh tiến triển với gánh nặng bệnh tật lũy kế đáng kể. Các triệu chứng do quá sức chiếm ưu thế và có thể trở nên trầm trọng hơn khi tập thể dục và các hình thức vận động khác làm tăng nhịp tim và/hoặc làm giảm tiền gánh. Như với nhiều rối loạn khác, các triệu chứng có xu hướng xấu đi theo tuổi tác. Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất đối với các bệnh nhân mắc

bệnh HCM là cảm giác khó thở khi gắng sức, làm hạn chế các hoạt động hàng ngày của họ và có thể gây yếu sức.

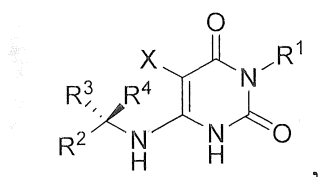
Các bệnh nhân mắc bệnh HCM thường có triệu chứng khi vắng mặt các bất thường về động lực máu đã có trong tài liệu như tắc nghẽn luồng máu ra khỏi tâm thất trái (có hoặc không có sự phun ngược ở van hai lá). Các triệu chứng khó thở khi gắng sức của bệnh nhân có thể xấu đi nhanh khi xuất hiện rung tâm nhĩ, biến chứng phổ biến của HCM có thể nhanh chóng dẫn đến phù phổi cấp làm tăng nguy cơ mắc bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, bao gồm đột quỵ. Các tình trạng bất lợi khác liên quan đến HCM bao gồm không chịu được khi giảm hoặc tăng lưu lượng máu và ngất. Bệnh động mạch vành đồng phát có thể gây ra nguy cơ mắc hội chứng vành cấp tính cao hơn so với ở các bệnh nhân không mắc HCM. Đột tử do bệnh tim (sudden cardiac death: SCD) ở các bệnh nhân mắc HCM không phổ biến và cũng khó dự đoán nhưng là nguyên nhân hàng đầu của tử vong không do chấn thương ở người trẻ tuổi. Đối với những bệnh nhân sống sót sau SCD, việc thay thế ICD là thực hành chuẩn, còn ở các bệnh nhân mắc HCM khác, tiền sử nguy cơ, mặc dù không chính xác, được sử dụng để xác định các bệnh nhân nào cần phải thận trọng trong việc thay thế ICD để phòng ngừa ban đầu.

Liệu pháp dùng thuốc cho bệnh HCM chỉ giới hạn ở việc điều trị các triệu chứng và không giải quyết nguyên nhân gốc cơ bản của bệnh - sự phá vỡ chức năng tâm cơ bình thường. Các liệu pháp sẵn có hiện nay có hiệu quả khác nhau trong việc làm giảm các triệu chứng nhưng thường thể hiện tác dụng giảm đi khi thời gian mắc bệnh kéo dài. Vì vậy, các bệnh nhân được điều trị theo kinh nghiệm bằng thuốc phong bế beta, thuốc phong bế kênh canxi phi dihydropyridin, và/hoặc disopyramit. Không có thuốc nào trong số này có chỉ định trên nhãn là để điều trị bệnh HCM, và gần như không có bằng chứng nào từ thử nghiệm lâm sàng nghiêm ngặt là có sẵn để hướng dẫn cách sử dụng chúng. Tình trạng không may này càng tồi tệ hơn bởi thực tế là trong nhiều năm không tìm ra được liệu pháp điều trị bằng thuốc nào mới cho bệnh HCM. Đối với các

bệnh nhân bị tắc nghẽn luồng máu ra đáng kể do động lực máu (gradient tĩnh >30mmHg), ở các bệnh nhân được lựa chọn thích hợp, phẫu thuật cắt bỏ cơ hoặc đốt nhánh vách bằng cồn thường là cần thiết để làm giảm tắc nghẽn động lực máu. Được đề xuất ở đây là các thuốc mới và các phương pháp đáp ứng nhu cầu đã được mong đợi từ lâu để cải thiện việc điều trị bệnh HCM và các rối loạn tim mạch liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, công thức trên đây, R1 là nhóm được chọn từ C1-C8 alkyl, C3-C8 xycloalkyl, C3-C8 xycloalkyl-C1-C4 alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, phenyl-C1-C4 alkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh và heteroaryl-C1-C4 alkyl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 Ra; R2 là nhóm được chọn từ phenyl, phenyl-C1-C4 alkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh-C1-C4 alkyl, trong đó mỗi R2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 Rb; R3 là nhóm được chọn từ C1-C4 alkyl, C3-C4 xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh trong đó mỗi R3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 Rc; R4 là H; X là nhóm được chọn từ H và halo, và theo một số phương án X được chọn từ H và F. Mỗi Ra, khi có mặt, được chọn độc lập từ halo, CN, hydroxyl, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxy, phenyl, phenyl-C1-C4 alkyl, phenyl-C1-C4 alkoxy, phenoxy, -CORa1, -CO2Ra1, -SO2Ra1, -SO2NRa1Ra2, và -CONRa1Ra2, trong đó mỗi Ra1 và Ra2 được chọn độc lập từ H, C1-C4 alkyl và phenyl, hoặc tùy ý Ra1 và Ra2 khi được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh. Tương tự, mỗi Rb, khi có mặt, được chọn một cách độc lập từ halo, CN, hydroxyl, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxy, phenoxy, phenyl-C1-C4 alkoxy, metylendioxy,

diflometylendioxy, $-\text{COR}^{\text{b1}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{b1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{b1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{CONR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo, trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} được chọn độc lập từ H và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl hoặc tùy ý R^{b1} và R^{b2} khi được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh; và mỗi R^{c} , khi có mặt, được chọn độc lập từ halo, hydroxyl và $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó được mô tả ở đây và tá được dụng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện sơ đồ tổng hợp các hợp chất hoặc muối được dụng của chúng (Fig. 1A) và con đường bào chế các amin bất đối (Fig. 1B).

Mô tả chi tiết sáng chế

Một loạt các hợp chất pyrimidindion và muối được dụng của chúng đã được phát hiện ra là làm giảm sự co quá mức ở các tình trạng co quá mức và/hoặc thúc đẩy sự giãn tim ở tim bị rối loạn chức năng tâm trương bằng cách làm ổn định hình dạng của myosin beta của tim sau khi thủy phân ATP nhưng trước khi liên kết mạnh với sợi actin và giải phóng phosphat, do đó làm giảm tỉ lệ các phân tử myosin sẵn sàng tham gia vào phần “hành trình sinh công” của chu kỳ co cơ. Do đó, các hợp chất này có thể cải thiện tính đàn hồi của tim, làm giảm tắc nghẽn luồng máu ra tĩnh và/hoặc động, cải thiện sự giãn tâm thất trái ở thời kỳ tâm trương, làm giảm áp lực tâm trương ở tâm thất trái (làm đầy), làm giảm phun ngược ở van hai lá chức năng, và/hoặc làm giảm áp lực bít mao mạch phổi và tâm nhĩ trái ở bệnh nhân mắc bệnh HCM giúp khắc phục chứng khó thở khi gắng sức và/hoặc các triệu chứng có thể là do tắc nghẽn luồng máu ra khỏi tâm thất trái (tiền ngất hoặc ngất) mà thường đi kèm theo bệnh này. Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tim khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ gốc béo, bão hoà, mạch thẳng hoặc nhánh có số nguyên tử cacbon đã được chỉ ra. Alkyl có thể có số lượng cacbon bất kỳ, như C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{1-7} , C_{1-8} , C_{2-3} , C_{2-4} ,

C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ và C₅₋₆. Ví dụ, C₁₋₆ alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, v.v... Alkyl có thể chỉ nhóm alkyl có tới 20 nguyên tử cacbon, như, nhưng không giới hạn ở heptyl, octyl, nonyl, dextyl, v.v... Trừ khi được định nghĩa khác, các nhóm alkyl là không được thế. Nhóm “alkyl được thế” có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ cấu trúc vòng đa vòng có cầu nối hoặc vòng đôi dung hợp, vòng đơn, bão hoà hoặc không bão hoà một phần chứa từ 3 đến 12 nguyên tử vòng, hoặc số lượng nguyên tử được chỉ định. Xycloalkyl có thể chứa số lượng cacbon bất kỳ, như C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, và C₆₋₈. Các vòng xycloalkyl một vòng no bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xyclooctyl. Các vòng xycloalkyl hai vòng và đa vòng no bao gồm, ví dụ, norbornan, [2.2.2] bixyclooctan, decahydronaphthalen và adamantan. Các nhóm xycloalkyl cũng có thể không bão hoà một phần, có một hoặc nhiều liên kết đôi trong vòng. Các nhóm xycloalkyl điển hình không bão hoà một phần bao gồm nhưng không giới hạn ở, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, đồng phân xyclohexadien (1,3- và 1,4), xyclohepten, xycloheptadien, xycloocten, các đồng phân xyclooctadien (1,3-, 1,4- và 1,5-), norbornene, và norbornadien. Trừ khi được định nghĩa khác, các nhóm xycloalkyl là không được thế. Nhóm “xycloalkyl được thế” có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ hệ vòng bão hoà có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Các nguyên tử khác loại khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, B, Al, Si và P cũng có thể có mặt trong nhóm heteroxycloalkyl. Các nguyên tử khác loại có thể được oxy hoá để tạo thành các gốc như, nhưng không giới hạn ở, -S(O)- và -S(O)₂-. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể chứa số lượng

nguyên tử vòng bất kỳ, như, 3 đến 6, 4 đến 6, 5 đến 6, hoặc 4 đến 7 nguyên tử vòng. Số lượng nguyên tử khác loại thích hợp bất kỳ có thể được chứa trong các nhóm heteroxycloalkyl, như 1, 2, 3, hoặc 4, hoặc 1 đến 2, 1 đến 3, 1 đến 4, 2 đến 3, 2 đến 4, hoặc 3 đến 4. Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm nhưng không giới hạn ở, aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepan, azocan, quinuclidin, pyrazolidine, imidazolidine, piperazine (1,2-, 1,3- and 1,4-isomers), oxirane, oxetan, tetrahydrofuran, oxan (tetrahydropyran), oxepan, thiiran, thietan, thiolan (tetrahydrothiophen), thian (tetrahydrothiopyran), oxazolidin, isoxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, dioxolan, dithiolan, morpholin, thiomorpholin, dioxan, hoặc dithian. Các nhóm heteroxycloalkyl là không được thế, nhưng có thể được mô tả, theo một số phương án là được thế. Các nhóm “heteroxycloalkyl được thế” có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm hai vòng hoặc ba vòng dung hợp hoặc một vòng chứa từ 5 đến 16 nguyên tử vòng, trong đó từ 1 đến 5 nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại như N, O hoặc S. Các nguyên tử khác loại khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, B, Al, Si và P cũng có thể xuất hiện trong nhóm heteroaryl. Các nguyên tử khác loại có thể được oxy hoá để tạo thành các gốc như, nhưng không giới hạn ở, -S(O)- và -S(O)₂-. Các nhóm heteroaryl có thể chứa số lượng nguyên tử vòng bất kỳ, như, 5 đến 6, 5 đến 8, 6 đến 8, 5 đến 9, 5 đến 10, 5 đến 11, hoặc 5 đến 12 nguyên tử vòng. Số lượng nguyên tử khác loại thích hợp bất kỳ có thể chứa trong nhóm heteroaryl là, chẳng hạn như 1, 2, 3, 4, hoặc 5, hoặc 1 đến 2, 1 đến 3, 1 đến 4, 1 đến 5, 2 đến 3, 2 đến 4, 2 đến 5, 3 đến 4, hoặc 3 đến 5. Các nhóm heteroaryl có thể có từ 5 đến 8 nguyên tử vòng và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, hoặc từ 5 đến 8 nguyên tử vòng và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử vòng và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử vòng và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm nhưng không giới hạn ở, pyrrol, pyridin, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, các đồng phân triazin (1,2,3-,

1,2,4- và 1,3,5-), thiophene, furan, thiazol, isothiazol, oxazol, và isoxazol. Các nhóm heteroaryl là không được thể, nhưng có thể được mô tả, theo một số phương án là được thể. Các nhóm “heteroaryl được thể” có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl có nguyên tử oxy nối nhóm alkyl vào điểm gắn: nghĩa là, alkyl-O-. Như với phần alkyl, các nhóm alkoxy có thể có số lượng nguyên tử cacbon thích hợp bất kỳ, như C₁₋₆ hoặc C₁₋₄. Các nhóm alkoxy bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, 2-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexoxy, v.v... Các nhóm alkoxy là không được thể, nhưng có thể được mô tả, theo một số phương án là được thể. Các nhóm “alkoxy được thể” có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “halo” và “halogen” dùng để chỉ flo, clo, brom, và iot.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được dụng” dùng để chỉ chất tương thích với hợp chất hoặc muối như được mô tả ở đây, cũng như với các thành phần bất kỳ khác mà hợp chất này được bào chế cùng. Ngoài ra, hợp chất được dụng không gây hại cho người dùng chất này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối” dùng để chỉ muối axit hoặc bazơ của hợp chất được mô tả ở đây. Các muối được dụng có thể thu được, ví dụ, từ các axit vô cơ (axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit phosphoric, và các axit tương tự khác), axit hữu cơ (axit axetic, axit propionic, axit glutamic, axit xitric và các hợp chất tương tự), và các ion amoni bậc bốn. Được hiểu là các muối được dụng là không độc. Thông tin khác về các muối được dụng thích hợp có thể được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, được nộp kèm theo đây để tham

khảo. Dạng trung tính của hợp chất có thể được tái tạo bằng cách cho muối này tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách học gốc theo cách thông thường.

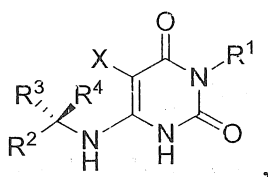
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dược phẩm” dùng để chỉ sản phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả ở đây, tá dược như được xác định ở đây, và các thành phần tùy ý khác với lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ được tạo thành trực tiếp hoặc gián tiếp từ việc kết hợp các thành phần xác định với lượng xác định.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tá dược” dùng để chỉ chất hỗ trợ việc sử dụng thành phần hoạt chất cho đối tượng. Tá dược được dụng bao gồm nhưng không giới hạn ở, tá dược dính, tá dược độn, tá dược rã, tá dược trơn, màng bao, chất điều vị, chất điều hương và chất màu. Một chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ công nhận là các tá dược này có thể là hữu ích.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ dấu hiệu thành công bất kỳ trong việc điều trị hoặc làm giảm bệnh, tổn thương, tình trạng, hoặc triệu chứng liên quan đến bệnh cơ tim phì đại, bao gồm tham số đích hoặc tham số chính bất kỳ như dị bót; thuyên giảm; giảm triệu chứng; làm cho bệnh, tổn thương, tình trạng hoặc triệu chứng trở nên dễ chịu hơn đối với bệnh nhân; giảm tần số hoặc thời gian mắc bệnh, tổn thương, tình trạng hoặc triệu chứng; hoặc trong một số trường hợp, ngăn ngừa sự phát bệnh, tổn thương, tình trạng, hoặc triệu chứng. Việc điều trị hoặc làm thuyên giảm có thể dựa vào tham số đích hoặc tham số chính bất kỳ; bao gồm, ví dụ, kết quả của cuộc kiểm tra thể chất.

III. Các hợp chất và muối được dụng của chúng

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối được dùng của nó.

Trong công thức trên đây, R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh và heteroaryl - C_1 - C_4 alkyl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^a ; R^2 là nhóm được chọn từ phenyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh và heteroaryl - C_1 - C_4 alkyl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^b ; R^3 là nhóm được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh trong đó mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^c ; R^4 là H; X là nhóm được chọn từ H và halo, và trong các phương án đã chọn được chọn từ H và F: Mỗi R^a , khi có mặt, được chọn độc lập từ halo, CN, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, phenyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl, phenyl- C_1 - C_4 alkoxy, phenoxy, $-COR^{a1}$, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, và $-CONR^{a1}R^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} được chọn độc lập từ H, C_1 - C_4 alkyl và phenyl, hoặc tùy ý R^{a1} và R^{a2} khi được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh. Tương tự, mỗi R^b , khi có mặt, được chọn độc lập từ halo, CN, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, phenoxy, phenyl- C_1 - C_4 alkoxy, metylendioxy, diflometylendioxy, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, $NR^{b1}R^{b2}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo, trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} được chọn độc lập từ H và C_1 - C_4 alkyl hoặc tùy ý R^{b1} và R^{b2} khi được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh; và mỗi R^c , khi có mặt, được chọn độc lập từ halo, hydroxyl và C_1 - C_2 alkoxy.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^a . R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^b . R^3 được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, trong đó mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^c . R^4 là H, và X là H hoặc F. Theo một số phương án, mỗi R^a , khi có mặt,

độc lập là halo, CN, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, hoặc -CONR^{a1}R^{a2}, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl. Ngoài ra, R^{a1} và R^{a2}, khi được gắn vào nguyên tử nitơ, tùy ý được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh. Mỗi R^b, khi có mặt, độc lập là halo, CN, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2}, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo, trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl. Ngoài ra, R^{b1} và R^{b2}, khi được gắn vào nguyên tử nitơ, tùy ý được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh. Mỗi R^c, khi có mặt, độc lập là halo hoặc C₁-C₂ alkoxy.

Theo một số phương án, X là H.

Theo một số phương án, R¹ là C₃-C₄ alkyl, C₃-C₅ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R¹ tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^a.

Theo một số phương án, R¹ là phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R¹ tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^a.

Theo một số phương án, R¹ là C₃-C₄ alkyl, C₃-C₅ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh.

Theo một số phương án, R¹ là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^a được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, và -CONR^{a1}R^{a2}, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl.

Theo một số phương án, R¹ là xyclobutyl, isopropyl, isobutyl, 1-metoxipropan-2-yl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-tetrahydropyranyl, 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl, 1-(metoxycacbonyl)piperidin-4-yl, 4,4-difloxyclohexyl, phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 3-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, hoặc 1-metyl-3-pyrazolyl.

Theo một số phương án, R² tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^b.

Theo một số phương án, R^2 là phenyl, 3-metylphenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2,5-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, 3-clophenyl, 3-metoxyphephenyl, 3-(3-oxazolidin-2-onyl)phenyl, 3-(2-metyl-1-imidazyl)phenyl, 3-(1-pyrazolyl)phenyl, hoặc 3-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl.

Theo một số phương án, R^3 là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxyalkyl, hoặc C_3 - C_4 xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^3 là metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-metoxymetyl.

Theo một số phương án, R^3 là metyl.

Các hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả ở đây có thể có tổ hợp bất kỳ của các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^b , R^{b1} , R^{b2} , R^c , và X được trích dẫn trên đây. Các phương án đã chọn trích dẫn cho R^2 , ví dụ, có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các phương án đã chọn được trích dẫn cho R^1 , ngược lại, các phương án đã chọn được trích dẫn cho R^1 lại có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các phương án đã chọn được trích dẫn cho R^3 .

Theo một số phương án, ví dụ, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl. Trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-\text{CO}_2R^{a1}$, $-\text{SO}_2NR^{a1}R^{a2}$, hoặc $-\text{SO}_2R^{a1}$; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl. Vẫn trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl, R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl.

Trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl. Vẫn trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-\text{CO}_2R^{a1}$, hoặc $-\text{SO}_2R^{a1}$; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl. Vẫn trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl.

Theo một số phương án, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng 1-2 C_1 - C_4 alkoxy hoặc halo. Vẫn trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-CO_2R^{a1}$, hoặc $-SO_2R^{a1}$; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 C_1 - C_4 alkoxy hoặc halo. Vẫn trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 C_1 - C_4 alkoxy hoặc halo.

Theo một số phương án, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 C_1 - C_4 alkoxy hoặc halo. Trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-CO_2R^{a1}$, hoặc $-SO_2R^{a1}$; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 C_1 - C_4 alkoxy hoặc halo. Trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 C_1 - C_4 alkoxy hoặc halo.

Theo một số phương án, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxycycl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo. Trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-CO_2R^{a1}$, hoặc $-SO_2R^{a1}$; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxycycl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo. Trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl, R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxycycl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo.

Theo một số phương án, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxycycl có từ 5

đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo. Trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-CO_2R^{a1}$, hoặc $-SO_2R^{a1}$; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo. Trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo.

Theo một số phương án, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng CN, C_1 - C_4 alkyl, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, hoặc $NR^{b1}R^{b2}$. Trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-CO_2R^{a1}$, hoặc $-SO_2R^{a1}$; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng CN, C_1 - C_4 alkyl, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, hoặc $NR^{b1}R^{b2}$. Trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl; R^3 là C_3 - C_4 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và R^2 là phenyl được thế bằng CN, C_1 - C_4 alkyl, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, hoặc $NR^{b1}R^{b2}$.

Theo một số phương án, R^1 là C_3 - C_8 alkyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng CN, C_1 - C_4 alkyl, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, hoặc $NR^{b1}R^{b2}$. Trong các phương án khác, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, $-CO_2R^{a1}$, hoặc $-SO_2R^{a1}$; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng CN, C_1 - C_4 alkyl, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, hoặc $NR^{b1}R^{b2}$. Trong các phương án khác, R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc phenyl; R^3 là C_1 - C_4 alkyl; và R^2 là phenyl được thế bằng CN, C_1 - C_4 alkyl, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, $NR^{b1}R^{b2}$, hoặc $-CONR^{a1}R^{a2}$.

Theo một số phương án, R^1 là isopropyl; R^2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^b ; và R^3 là methyl.

Theo một số phương án, R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^a được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $-\text{COR}^{a1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, và $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} có thể độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl; R^2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^b ; và R^3 là methyl.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^a ; R^2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^b ; và R^3 là methyl.

X có thể là H trong phương án bất kỳ trong các phương án trên đây. Trong các phương án khác, X có thể là F trong phương án bất kỳ trong các phương án trên đây. Ngoài ra, các hợp chất được đề xuất ở đây với hoá lập thể xác định (được chỉ ra là R hoặc S, hoặc với ký hiệu liên kết qua đường đậm nét hoặc nét đứt) sẽ được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực này là gần như không chứa các đồng phân khác (ví dụ, ít nhất 80%, 90%, 95% đến 100% hợp chất được chọn từ:

(S)-3-isopropyl-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-5-flo-3-isopropyl-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4 (không chứa đồng phân còn lại).

[0001] Theo một số phương án, (1H,3H)-dion;

(S)-5-bromo-3-isopropyl-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-clophenyl)ethyl)amino)-5-flo-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3,5-diflophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((xyclopropyl(phenyl)methyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((cyclopropyl(3-methoxyphenyl)methyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((cyclobutyl(phenyl)methyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-flophenyl)ethyl)amino)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-methoxyphenyl)ethyl)amino)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

6-(((S)-1-phenylethyl)amino)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

methyl (S)-4-(2,6-dioxo-4-((1-phenylethyl)amino)-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat;

3-((R)-sec-butyl)-6-(((S)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-phenylethyl)amino)-3-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-(isoxazol-3-yl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-6-((1-(3-methoxyphenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-6-((1-(2-methoxyphenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-6-((1-phenylpropyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-5-methyl-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(2-flophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-flophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-clophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

- (S)-6-((1-(4-flophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-5-flo-3-isopropyl-6-((1-phenylpropyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-5-flo-6-((1-(3-flophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-5-flo-3-isopropyl-6-((1-(3-metoxypheyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-6-((1-(2,5-diflophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-6-((1-(3-bromophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-etyl-6-((1-phenylpropyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-xyclopropyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-6-((1-phenyletyl)amino)-3-(pyridin-2-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-(isoxazol-5-yl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-6-((1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-isopropyl-6-((1-(3-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-isopropyl-6-((1-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-xyclohexyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-phenyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-etyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-metyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-6-((1-phenyletyl)amino)-3-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
- (S)-3-(3,5-diflophenyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-6-((1-(m-tolyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(4-flophenyl)propan-2-yl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(R)-3-isopropyl-6-((2,2,2-triflo-1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

3-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-(((S)-1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

3-((R)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(((S)-1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-6-((1-(3-(triflometyl)phenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-2-(1-((1-isopropyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)amino)ethyl)benzonitril

(S)-3-benzyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-(2,6-diflophenyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(2,6-diflophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-6-((1-(pyridin-4-yl)propan-2-yl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(4-hydroxyphenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(R)-6-((2-(benzyloxy)-1-phenyletyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-(6-metylpyridin-2-yl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-(2,2-difloetyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)amino)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-isopropyl-6-((1-(o-tolyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-xyclobutyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-isopropyl-6-((1-(2-(triflometyl)phenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-
 dion;
 (S)-3-(1-metylxyclopropyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-(3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-phenyletyl)amino)-3-(pyridazin-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-4-((1-phenyletyl)amino)-2H-[1,5'-bipyrimidin]-2,6(3H)-dion;
 (S)-6-((1-phenyletyl)amino)-3-(pyrazin-2-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-isopropyl-6-((1-(pyridin-3-yl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-
 dion;
 (S)-3-isopropyl-6-((1-phenylbutyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 6-(((S)-1-phenyletyl)amino)-3-((R)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)pyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-xyclopentyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-isopropyl-6-((2-metyl-1-phenylpropyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(4,4-difloxyclohexyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(pentan-3-yl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(1-benzoylpiperidin-4-yl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-
 dion;
 (S)-3-isopropyl-6-((4-phenylbutan-2-yl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 metyl (S)-2-(2,6-dioxo-4-((1-phenyletyl)amino)-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-
 yl)acetate

(S)-3-isopropyl-6-((1-phenylpropan-2-yl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 3-((S)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-(((S)-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 3-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(((S)-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (R)-6-((2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 6-(((S)-1-phenylethyl)amino)-3-((R)-1,1,1-triflopropan-2-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 6-(((S)-1-phenylethyl)amino)-3-((S)-1,1,1-triflopropan-2-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 6-(((S)-1-phenylethyl)amino)-3-(4,4,4-triflobutan-2-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-phenylethyl)amino)-3-(2,2,2-trifloethyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(tert-butyl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(2-methoxyethyl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 6-(((S)-1-phenylpropyl)amino)-3-((S)-1,1,1-triflopropan-2-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 3-((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(((S)-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 3-((S)-1-cyclopropylethyl)-6-(((S)-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((cyclobutyl(phenyl)methyl)amino)-3-ethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)amino)-3-ethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-phenylpropyl)amino)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(xyclopropylmetyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((xyclopropyl(phenyl)metyl)amino)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((xyclobutyl(phenyl)metyl)amino)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 6-(((S)-1-(4-flophenyl)propan-2-yl)amino)-3-((S)-1,1,1-triflopropan-2-
 yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-(3-hydroxyphenyl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 6-((1-(2-hydroxyphenyl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-phenyletyl)amino)-3-(1-(triflometyl)xyclopropyl)pyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(3,5-diflophenyl)-6-((1-(4-flophenyl)propan-2-yl)amino)pyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-
 2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-(2-clophenyl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-isopropyl-6-((1-(4-metoxyphenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((xyclopropyl(phenyl)metyl)amino)-3-etylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-6-((1-(3-clophenyl)etyl)amino)-3-etylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-etyl-6-((1-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;
 (S)-3-(xyclopropylmetyl)-6-((1-(3-flophenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-
 dion;

(S)-3-(xyclopropylmetyl)-6-((1-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-clophenyl)etyl)amino)-3-(xyclopropylmetyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-5-clo-6-((1-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-flophenyl)etyl)amino)-3-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(3-clophenyl)etyl)amino)-3-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-propyl-6-((1-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-3-xyclobutyl-6-((1-(4-flophenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(2-hydroxyphenyl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

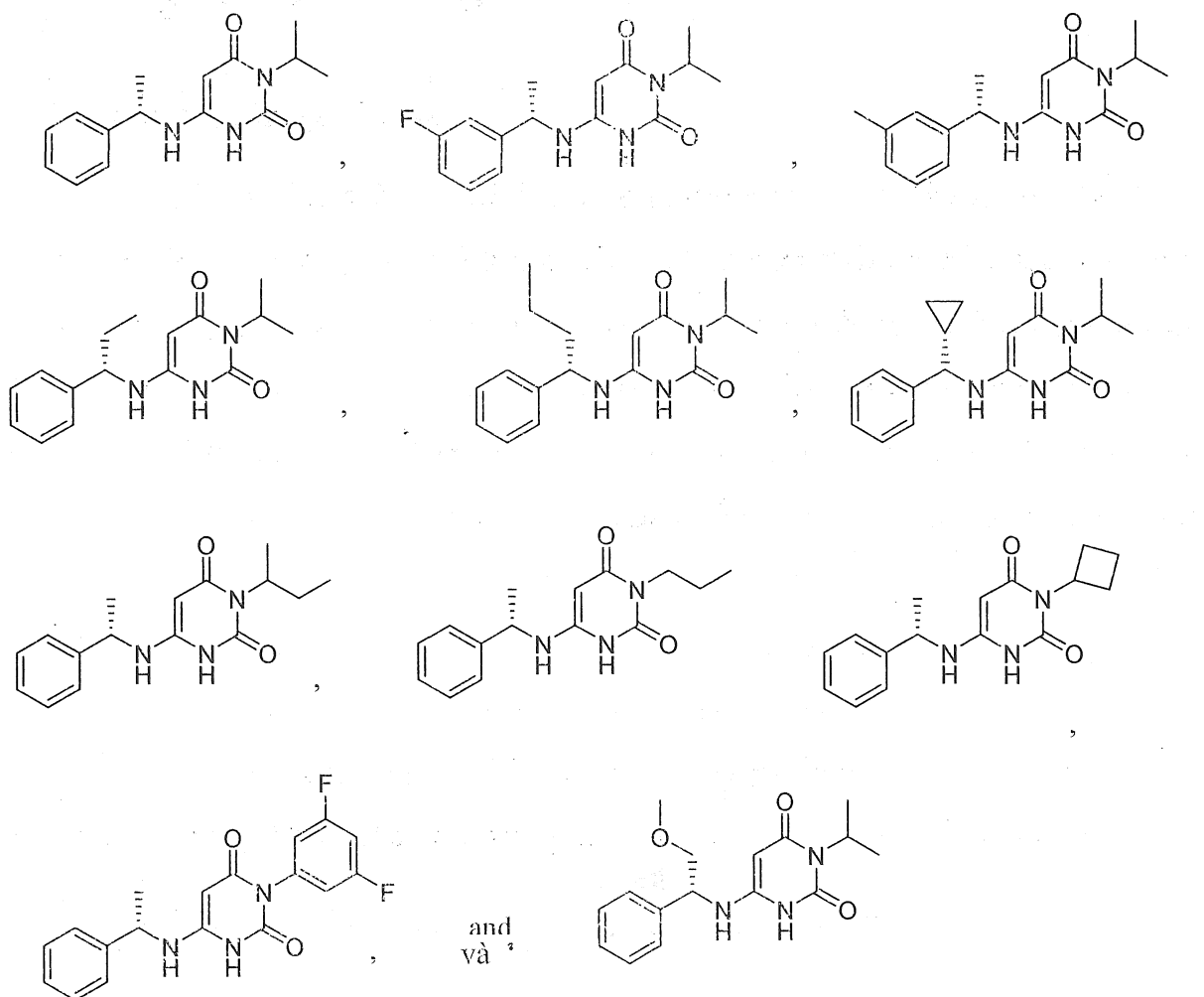
(S)-6-((1-(3,4-diflophenyl)etyl)amino)-3-etylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

3-((S)-sec-butyl)-6-(((S)-1-(4-flophenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

(S)-6-((1-(4-flophenyl)etyl)amino)-3-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion; and

(S)-3-(6-flopyridin-2-yl)-6-((1-phēnyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, hoặc muối được dụng của bất kỳ trong số các hợp chất trên đây.

Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ



hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả ở đây (I) có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Các hợp chất có thể được điều chế, ví dụ, bằng con đường được chỉ ra trong Fig. 1. Như được thể hiện trong Fig. 1A, pyrimidin trione v có thể được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ ure iii với malonat iv. Ure iii có thể được điều chế bằng phản ứng của amine i với xyanat thích hợp ii. Pyrimidin trion v được tạo dẫn xuất với nhóm chuyển rời thích hợp (Lg) để tạo ra chất trung gian vi. Nhóm chuyển rời này có thể là, nhưng không giới hạn ở, halogen như clorua hoặc iodua. Chất trung gian được halogen hoá vì có thể được điều chế từ các pyrimidin trion bằng các phương pháp như được mô tả bởi Brown (The Chemistry of Heterocyclic Hợp chất, The Pyrimidins, John Wiley & Sons, 2009). Các chất trung gian vi có thể được chuyển hoá thành các

hợp chất có công thức I bằng phản ứng với các amin vii. Các amin bất đối có thể được điều chế từ keton hoặc aldehyt ix như được thể hiện trong Fig. 1B; asulfinyl imin xii thu được từ keton hoặc aldehyt có thể được cho phản ứng với chất phản ứng Grignard xiii để tạo ra amin bất đối vii. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng các phương pháp khác, như đã được mô tả bởi LaRock (*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, 1999).

IV. Dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng được mô tả ở đây và tá dược dược dụng. Các chế phẩm này có thể là hữu ích trong việc điều trị bệnh cơ tim phì đại ở người và các đối tượng khác.

Dược phẩm để sử dụng các hợp chất hoặc muối dược dụng được mô tả ở đây có thể được trình bày một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và phân phối thuốc. Tất cả các phương pháp đều bao gồm bước cho thành phần hoạt chất kết hợp với chất mang chứa một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, dược phẩm được bào chế bằng cách cho thành phần hoạt chất này kết hợp kỹ và đồng nhất với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia mịn hoặc cả hai, và sau đó nếu cần, tạo hình sản phẩm thành chế phẩm mong muốn. Trong dược phẩm này, thành phần hoạt chất thường được chứa với lượng đủ để gây ra tác dụng mong muốn trên sự co cơ tim (nghĩa là, để làm giảm sự co rút tâm thu quá mức bình thường xảy ra thường xuyên ở bệnh HCM) và để cải thiện sự giãn tâm thất trái trong thời kì tâm trương. Sự giãn được cải thiện này có thể làm giảm các triệu chứng ở bệnh cơ tim phì đại và các nguyên nhân gây bệnh khác của rối loạn tâm trương. Nó cũng có thể cải thiện các tác dụng trên rối loạn tâm trương gây suy giảm lưu lượng máu động mạch vành, cải thiện lưu lượng máu động mạch vành như một hoạt chất kết hợp trong chứng đau thắt ngực và bệnh tim do thiếu máu cục bộ. Nó cũng có thể gây ra tác dụng tốt trên sự tái cấu trúc có lợi cho tâm thất trái ở bệnh HCM và các nguyên nhân

khác của bệnh phì đại thất trái do tăng gánh áp suất hoặc thể tích mạn tính do, ví dụ, bệnh van tim hoặc bệnh tăng huyết áp.

Dược phẩm chứa thành phần hoạt chất này có thể ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng, ví dụ, viên nén, viên tròn dẹt, viên hình thoi, huyền phù dầu hoặc nước, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, siro, cồn ngọt, dung dịch, miếng dán má, gel dùng trong miệng, gôm nhai, viên nén nhai được, bột sủi và viên nén dạng sủi. Các chế phẩm được dự định để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất dược phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất điều vị, chất điều hương, chất màu, chất oxy hoá và chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm thuốc dễ uống và hấp dẫn. Các viên nén chứa thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với tá dược được dùng không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng trợ, như xenluloza, silicon dioxit, nhôm oxit, canxi cacbonat, natri cacbonat, glucoza, manitol, sorbitol, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất làm rắn, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; tá dược dính, ví dụ PVP, xenluloza, PEG, tinh bột, gelatin hoặc acacia, và tá dược trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén này có thể không được bao hoặc có thể được bao tan trong ruột, hoặc theo cách khác bằng các kỹ thuật đã biết để làm chậm sự phân rã và hấp thu trong đường tiêu hoá và do đó gây ra tác dụng kéo dài trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu kéo dài thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chúng cũng có thể được bao để tạo ra viên nén điều trị kiểu thẩm thấu để giải phóng kiểm soát.

Các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng cũng có thể được trình bày dưới dạng viên nang gelatin cứng, trong đó thành phần hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm, trong đó thành phần hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc dầu, ví dụ dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu oliu. Ngoài ra,

nhũ tương có thể được điều chế với các thành phần không thể trộn lẫn với nước như dầu và được ổn định bằng chất hoạt động bề mặt như mono-diglycerit, PEG este và các hợp chất tương tự.

Các huyền phù nước chứa các nguyên liệu hoạt động trong hỗn hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất các huyền phù nước. Các tá dược này là các chất tạo huyền phù, ví dụ natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxy-propylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacanth và gôm acacia; chất phân tán và chất làm ướt có thể là phosphatit tự nhiên, ví dụ lexitin, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo, ví dụ polyoxy-etylen stearat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxycetanol, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este một phần thu được từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Các huyền phù nước này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ etyl, hoặc n-propyl, p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất màu, một hoặc nhiều chất điều hương, và một hoặc nhiều chất điều vị, như sucroza hoặc saccharin.

Huyền phù dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ dầu lạc, dầu oliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Huyền phù dầu này có thể chứa chất làm dày, ví dụ sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetylic. Chất điều vị như các chất đã đề cập trên đây, và chất điều hương có thể được thêm vào để tạo ra chế phẩm dễ uống để sử dụng qua đường miệng. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung các chất chống oxy hoá như axit ascorbic.

Bột và hạt phân tán được thích hợp để bào chế huyền phù nước bằng cách bổ sung nước vào cung cấp thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với chất phân tán hoặc chất làm ướt, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc chất làm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp được lấy

ví dụ như đã đề cập trên đây. Các tá dược cộng thêm, ví dụ chất điều vị, chất điều hương và chất màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm được mô tả ở đây cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, ví dụ dầu oliu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ parafin lỏng hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất nhũ hoá thích hợp có thể là gồm tự nhiên, ví dụ gồm acacia hoặc gồm tragacanth, phosphatit tự nhiên, ví dụ đậu tương, lexithin, và este hoặc este một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ sorbitan monooleat, và các sản phẩm ngưng tụ của các este một phần này với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các nhũ tương này cũng có thể chứa chất điều vị và chất điều hương.

Siro và cồn ngọt có thể được bào chế với chất điều vị, ví dụ glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm này cũng có thể chứa chất chống viêm, chất bảo quản và chất điều hương và chất màu. Dung dịch sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế kết hợp với, ví dụ, xyclodextrin, PEG và chất hoạt động bề mặt.

Dược phẩm có thể ở dạng huyền phù nước vô trùng tiêm được hoặc huyền phù dầu. Huyền phù này có thể được bào chế theo cách đã biết sử dụng chất phân tán hoặc chất làm ướt và các chất tạo huyền phù thích hợp đã được đề cập trên đây. Chế phẩm vô trùng tiêm được này cũng có thể là dung dịch vô trùng tiêm được hoặc huyền phù vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được dùng ngoài đường tiêu hoá, ví dụ dưới dạng dung dịch trong 1,3-butan diol. Trong số các chất mang và dung môi được chấp nhận mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer's và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu vô trùng, không bay hơi thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Với mục đích này, dầu nhớt không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng để bào chế các chế phẩm tiêm được.

Các hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng ở dạng viên thuốc đạn để sử dụng được chất này ở trực tràng. Các chế phẩm này có thể được điều chế bằng cách trộn được chất với tá dược không kích ứng thích hợp là dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng được chất. Các nguyên liệu này bao gồm bơ ca cao và các polyetylen glycol. Thêm vào đó, các hợp chất hoặc muối được dụng có thể được sử dụng bằng cách phân phối qua mắt bằng dung dịch hoặc mỡ. Ngoài ra, việc phân phối qua da hợp chất này hoặc các muối được dụng có thể được thực hiện bằng miếng dán điện chuyển ion và tương tự. Để sử dụng khu trú, kem, mỡ, thạch, dung dịch hoặc huyền phù v.v..., chứa các hợp chất hoặc muối được dụng đã mô tả ở đây được sử dụng. Như được sử dụng ở đây, việc sử dụng khu trú là cũng có nghĩa là bao gồm sử dụng nước xúc và rửa miệng.

Các hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả ở đây cũng được kết hợp với chất mang là polyme thích hợp tạo thành chất mang được chất gắn đích. Các polyme này có thể chứa polyvinylpyrrolidon, pyran copolyme, polyhydroxypropyl-methacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamit-phenol, hoặc polyetylenoxit-polylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Ngoài ra, các hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả ở đây có thể được kết hợp với chất mang là polyme có thể thoái biến sinh học hữu ích để đạt được sự giải phóng được chất có kiểm soát, như axit polylactic, axit polyglycolic, các copolyme của axit polylactic và polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat và các copolyme khối lượng cực hoặc liên kết chéo của các hydrogel. Các polyme và các chất nền polyme bán thấm có thể được tạo thành các chế phẩm có hình thù, như như van, stent, ống, bộ phận giả và tương tự.

V. Phương pháp điều trị các rối loạn tim

Sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị các rối loạn tim. Các đột biến dẫn đến bệnh HCM gây ra các lo ngại đáng kể về đặc tính cơ học của myosin. Các đột biến này gây ra tác động bằng cơ chế riêng biệt phụ thuộc vào vị trí của chúng trong gen myosin. Các đột biến gây bệnh HCM đã được nghiên cứu kỹ, R403Q và R453C, nằm ở các phần khác nhau của vùng chức năng vận động và gây ra các lo ngại về cơ chế riêng biệt dẫn đến hậu quả phổ biến là sự sản sinh năng lượng gia tăng. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, tin rằng các hợp chất này hoặc muối được dụng được mô tả ở đây có thể gắn trực tiếp với các protein sacomere đột biến và chỉnh sửa lại chức năng bất thường của chúng, theo kiểu cis (bằng cách tác động lên cùng một nhóm chức đặc hiệu) hoặc trans (bằng cách thay đổi nhóm chức bổ sung). Như vậy, chúng có thể tạo ra các lợi ích điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh HCM bằng cách chống lại sự co quá mức và/hoặc sự giãn bị suy yếu ở bệnh này.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh HCM hoặc rối loạn tim có một hoặc nhiều đặc điểm sinh lý bệnh liên quan đến HCM. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần được điều trị hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu.

Các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng có thể làm thay đổi nguồn gốc tự nhiên của HCM và các bệnh khác hơn là chỉ làm giảm các triệu chứng. Các cơ chế gây ra lợi ích lâm sàng cho bệnh nhân mắc bệnh HCM có thể mở rộng cho cả các bệnh nhân bị mắc các dạng bệnh tim khác có cùng sinh lý bệnh tương tự, có hoặc không có tác động di truyền có thể chứng minh được. Ví dụ, phác đồ điều trị bệnh HCM, bằng cách cải thiện sự giãn tâm thất trong kỳ tâm trương, cũng có thể có hiệu quả trên quần thể rộng hơn được đặc trưng bởi rối loạn tâm trương. Các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng cũng có thể tác động đặc hiệu đến các nguyên nhân gốc rễ của các tình trạng này hoặc tác động theo con đường xuôi dòng khác. Theo đó, các hợp

chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng cũng có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân bị mắc bệnh suy tim tâm trương có phân số tổng máu được bảo toàn, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, bệnh đau thắt ngực, hoặc bệnh cơ tim hạn chế. Các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng cũng có thể thúc đẩy sự tái cơ cấu tâm thất có lợi ở bệnh phì đại tâm thất trái do tăng gánh áp suất hoặc thể tích; ví dụ, phun máu ngược ở van hai lá mãn tính, hẹp van động mạch chủ mãn tính, hoặc tăng huyết áp mãn tính; kết hợp với các liệu pháp nhằm mục đích sửa chữa hoặc làm giảm nguyên nhân chính gây ra sự tăng gánh về thể tích hoặc áp suất (sửa/thay thế van, liệu pháp chống tăng huyết áp hữu hiệu). Bằng cách làm giảm áp suất làm đầy thất trái, các hợp chất này có thể làm giảm nguy cơ bị phù phổi và suy hô hấp. Việc làm giảm hoặc loại bỏ hoàn toàn sự phun máu ngược ở van hai lá chức năng và/hoặc làm giảm áp lực ở tâm nhĩ trái có thể làm giảm nguy cơ bị rung tâm nhĩ bộc phát hoặc thường xuyên và làm giảm nguy cơ mắc phải các biến chứng huyết khối tĩnh mạch kèm theo bao gồm nhưng không giới hạn ở đột quỵ do tắc tĩnh mạch não. Việc làm giảm hoặc loại bỏ hoàn toàn sự tắc nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái động và/hoặc tĩnh có thể làm giảm khả năng cần phải sử dụng liệu pháp nâng vách ngăn, kể cả phẫu thuật hoặc dưới da, cùng với các nguy cơ kèm theo của chúng là các biến chứng ngắn và dài hạn. Các hợp chất hoặc muối được dụng của chúng có thể làm giảm mức độ trầm trọng của tình trạng thiếu máu cục bộ mãn tính liên quan đến bệnh HCM và do đó làm giảm nguy cơ đột tử do bệnh tim (Sudden Cardiac Death: SCD) hoặc nguy cơ tương tự của nó ở các bệnh nhân được cấy máy khử rung cơ tim tự động (phóng điện ICD thường xuyên và/hoặc lặp lại) và/hoặc làm giảm nhu cầu về các thuốc chống loạn nhịp có khả năng gây độc. Các hợp chất này hoặc muối được dụng của chúng có thể sẵn có để làm giảm hoặc loại bỏ nhu cầu về các thuốc được sử dụng đồng thời với độc tính tiềm tàng kèm theo của chúng, tương tác thuốc-thuốc, và/hoặc các tác dụng phụ. Các hợp chất này hoặc muối được dụng của chúng có thể làm giảm sự xơ hoá cơ tim kẽ và/hoặc làm chậm sự phát triển, ngăn chặn hoặc đảo ngược sự phì đại tâm thất trái.

Tùy thuộc vào bệnh được điều trị và tình trạng của bệnh nhân, các hợp chất này hoặc muối được dụng được mô tả ở đây có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá (ví dụ, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, ICV, tiêm hoặc truyền trong bể dịch não tủy, tiêm dưới da, hoặc cấy dưới da), bằng cách cấy (ví dụ, như khi hợp chất này hoặc muối được dụng được kết hợp với thiết bị stent), bằng cách sử dụng theo đường xông hít, đường mũi, đường âm đạo, trực tràng, dưới lưỡi, hoặc khu trú và có thể được bào chế, một mình hoặc cùng nhau, trong các chế phẩm đơn vị liều thích hợp chứa các chất mang được dụng không độc thông thường, tá dược và chất mang lỏng thích hợp cho mỗi đường sử dụng.

Trong quá trình điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng cần phải cải thiện sự giãn tâm thất trong kỳ tâm trương, mức liều thích hợp thường sẽ là khoảng từ 0,001 đến 100mg trên mỗi kg thể trọng mỗi ngày, liều này có thể được sử dụng thành một liều duy nhất hoặc nhiều liều. Theo một số phương án, mức liều này sẽ là khoảng từ 0,01 đến khoảng 25mg/kg mỗi ngày; theo một số phương án, khoảng từ 0,05 đến khoảng 10mg/kg mỗi ngày. Mức liều thích hợp có thể là khoảng từ 0,01 đến 25mg/kg mỗi ngày, khoảng từ 0,05 đến 10mg/kg mỗi ngày, hoặc khoảng từ 0,1 đến 5mg/kg mỗi ngày. Trong khoảng này, liều này có thể là 0,005 đến 0,05, 0,05 đến 0,5 hoặc 0,5 đến 5,0mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án, để sử dụng qua đường miệng, các chế phẩm này được cung cấp ở dạng viên nén chứa từ 1,0 đến 1000 miligam thành phần hoạt chất, cụ thể là 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, và 1000,0 miligam thành phần hoạt chất để điều chỉnh triệu chứng của liều này cho bệnh nhân cần được điều trị. Các hợp chất này hoặc muối được dụng có thể được sử dụng theo chế độ liều từ 1 đến 4 lần mỗi ngày, theo một số phương án, một hoặc hai lần mỗi ngày.

Tuy nhiên, sẽ được hiểu là mức liều cụ thể và tần số liều cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất đặc hiệu hoặc muối được dụng được sử dụng, sự ổn định chuyển

hoá và thời gian tác dụng của các hợp chất hoặc muối được dụng đó, tuổi, thể trọng, các đặc điểm di truyền, thể trạng chung, giới tính và chế độ ăn của đối tượng, cũng như đường dùng và thời gian sử dụng, tốc độ thải trừ, kết hợp thuốc, và mức độ trầm trọng của tình trạng cụ thể đối với đối tượng đang sử dụng liệu pháp.

Các hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với các dược chất khác mà được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa, ngăn chặn hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng mà các hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây là hữu ích cho chúng. Các dược chất khác này có thể được sử dụng, qua đường sử dụng và với lượng thường được sử dụng cho đường đó, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây. Khi hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều dược chất khác, một dược phẩm chứa các dược chất khác này cộng với hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây được ưu tiên hơn. Theo đó, dược phẩm được đề xuất ở đây bao gồm các dược phẩm mà cũng chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt chất khác hoặc chất điều trị khác, cộng với hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây. Các hoạt chất cộng thêm thích hợp bao gồm, ví dụ: các liệu pháp làm chậm sự phát triển của bệnh suy tim bằng cách điều hoà giảm sự kích thích tim bởi hệ thần kinh nội tiết và ngăn ngừa sự tái cấu trúc tim (ví dụ, các chất ức chế ACE, chất phong bế thụ thể angiotensin (angiotensin receptor blocker: ARB), chất phong bế β , chất đối vận thụ thể aldosteron, hoặc chất ức chế endopeptidaza thần kinh); các liệu pháp cải thiện chức năng tim bằng cách kích thích sự co tim (ví dụ, các chất tác động tích cực lên sự co bóp của tim, như dobutamin chủ vận β -adrenergic hoặc milrinon ức chế phosphodiesteraza); và các liệu pháp làm giảm tiền gánh cho tim (ví dụ, thuốc lợi tiểu, như furosemit) hoặc hậu gánh (chất giãn mạch thuộc nhóm bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở chất phong bế kênh canxi, chất ức chế phosphodiesteraza, chất chủ vận thụ thể endothelin, chất ức chế renin, hoặc chất điều hoà myosin cơ trơn). Tỷ lệ khối lượng của hợp chất được đề xuất ở đây với thành phần hoạt chất thứ hai có thể thay đổi và phụ thuộc

vào liều hữu hiệu của mỗi thành phần. Nói chung, liều hữu hiệu của mỗi thành phần sẽ được sử dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ký hiệu viết tắt:

aq: nước

BBr₃: boro tribromua

CH₂Cl₂: diclometan

CH₃CN: axetonitril

CH₃OH: metanol

DIAD: diisopropyl azodicarboxylat

DIEA: diisopropyl etylamin

DMF: dimetyl formamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

equiv.: đương lượng

Et₃N: trietylamin

Et₂O: dietyl ete

EtOH: etanol

FeSO₄: sắt sulfat

h: giờ

HCl: hydro clorua

H₂O: nước

K₂CO₃: kali cacbonat

KHSO₄: kali bisulfat

KNCO: kali isoxyanat

LiBr: liti bromua

MgSO₄: magie sulfat

mL: mililit

MW: vi sóng (phản ứng được thực hiện trong lò vi sóng)

NaCl: natri clorua

NaH: natri hydrua

NaHCO₃: natri bicacbonat

NaOEt: natri ethoxit

NaOH: natri hydroxit

NaOMe: natri methoxit

Na₂SO₄: natri sulfat

NH₄Cl: amoni clorua

NMP: n-metyl pyrrolidinon

pH: -log [H⁺]

POCl₃: phosphoryl tricolorua

PPTS: pyridin p-toluensulfonat

RP-HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo

RT: nhiệt độ phòng

SEMCl: 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua

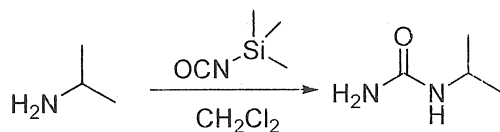
TEBAC: trietylbenzylamoni clorua

TFA: axit trifloaxetic

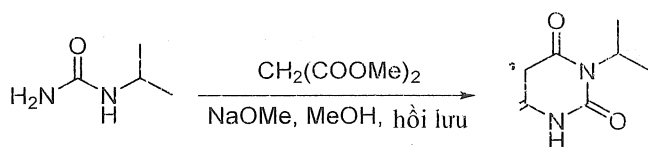
THF: tetrahydrofuran

TLC: sắc ký lớp mỏng

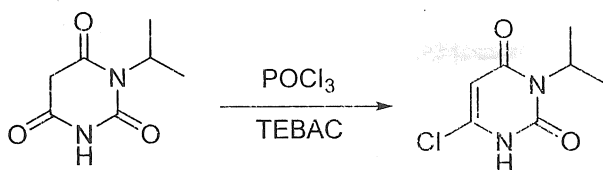
Ví dụ 1. Quy trình điều chế (S)-3-isopropyl-6-((1-phenylethyl) amino) pyrimidin-2, 4(1H,3H)-dion.



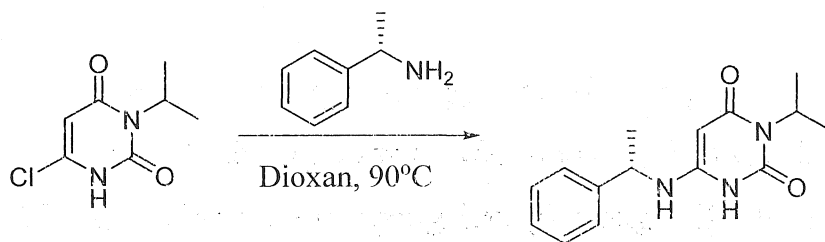
Hợp chất 1.1. Isopropylure. Nhỏ từng giọt trimethylsilyl isoxyanat (30g, 0,26mol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa isopropylamin (15,3g, 0,258mol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (200ml) trong argon ở 0°C . Hỗn hợp tạo thành được cho đạt tới nhiệt độ môi trường và được khuấy qua đêm. Sau khi làm lạnh đến 0°C , CH_3OH (100ml) được nhỏ giọt vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ (h) ở nhiệt độ phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được kết tinh lại từ $\text{CH}_3\text{OH}:\text{Et}_2\text{O}$ (1:20) để tạo thành 15,4g (58%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 103 (M+H)⁺.



Hợp chất 1.2. Axit 1- isopropyl barbituric. Dung dịch được khuấy chứa hợp chất 1.1 (14,4g, 0,14mol, 1,00 đương lượng) trong CH_3OH (500ml) được bổ sung dimethyl malonat (19,55g, 0,148mol, 1,05 đương lượng) và natri methoxit (18,9g, 0,35mol, 2,50 đương lượng). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở 65°C . Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và sau đó đến 0°C , độ pH được điều chỉnh cẩn thận đến 3 bằng cách sử dụng dung dịch nước HCl đặc. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong EtOH (200ml) và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20:1) làm chất rửa giải để tạo thành 16,8g (50%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 171 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 11,19 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H).



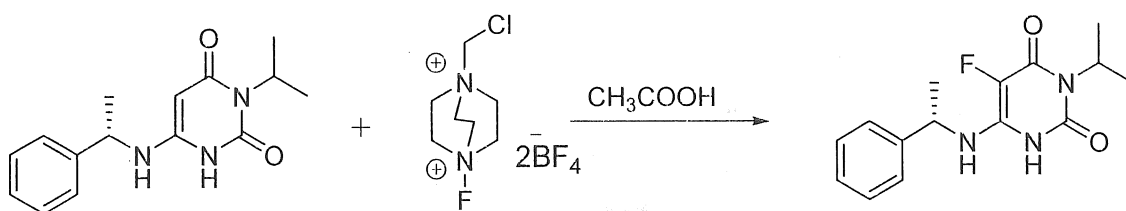
Hợp chất 1.3. 6-clo-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Bình thốt cổ đáy tròn 100ml chứa hợp chất 1.2 (11,4g, 66,99mmol, 1,00 đương lượng) trong argon được bổ sung triethylbenzylamoni clorua (21,3g, 93,51mmol, 1,40 đương lượng) và POCl₃ (30ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hoà tan trong CH₂Cl₂ (150ml) sau đó bổ sung chậm H₂O (100ml). Các pha được phân tách và lớp hữu cơ được rửa bằng H₂O (100ml), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng EtOAc/ete dầu mỏ (1:1) làm chất rửa giải để tạo thành 5,12g (40%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ12,22 (s, 1H); 5,88 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H).



Hợp chất 1. (S)-3-Isopropyl-6-((1-phenylethyl) amino) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch chứa 6-clo-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất 1.3, 1,0g, 5,31mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) được bổ sung (S)-α-methylbenzylamin (Sigma-Aldrich, 1,43g, 11,7mmol, 2,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong EtOAc (70ml) và được rửa bằng dung dịch nước HCl 1N (2 x 50ml) và nước muối (40ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm đến nửa thể tích ban đầu để tạo thành kết tủa. Hexan (20ml) được bổ

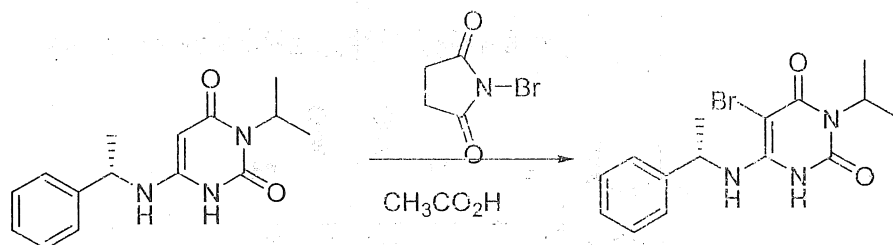
sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng hexan (20ml), và được làm khô để tạo thành 1,0g (69%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 274 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,77 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,31 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,24 (m, 6H), ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,39-7,20 (m, 5H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,36 (m, 6H).

Ví dụ 2. Quy trình điều chế (S)-5-fluoro-3-isopropyl-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion(2).



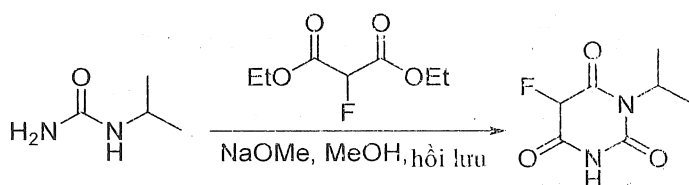
Dung dịch chứa 1 (80mg, 0,293mmol) trong axit axetic (2,0ml) được bổ sung selectflo (104mg, 0,293mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, được rửa giải bằng 0-50% EtOAc trong hexan để tạo ra 6mg (7%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 292 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD):δ ppm 7,36-7,24 (m, 5H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 1,54 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,39 (m, 6H).

Ví dụ 3. Quy trình điều chế (S)-5-bromo-3-isopropyl-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3).



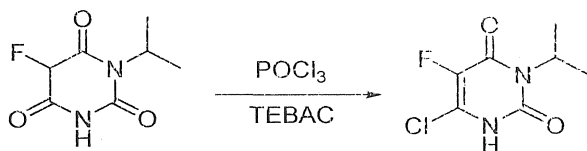
Dung dịch chứa hợp chất 1 (55mg, 0,201mmol) trong axit axetic (1,0ml) được bổ sung N-bromosuccinamit (35mg, 0,196mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silica gel, được rửa giải bằng 0-40% EtOAc trong hexan để tạo ra 52mg (74%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 352, 354 (M+H, mẫu brom)⁺. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8,96 (br s, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 5,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,45-1,39 (m, 6H).

Ví dụ 4. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(3-clophenyl)etyl)amino)-5-flo-3-isopropyl pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

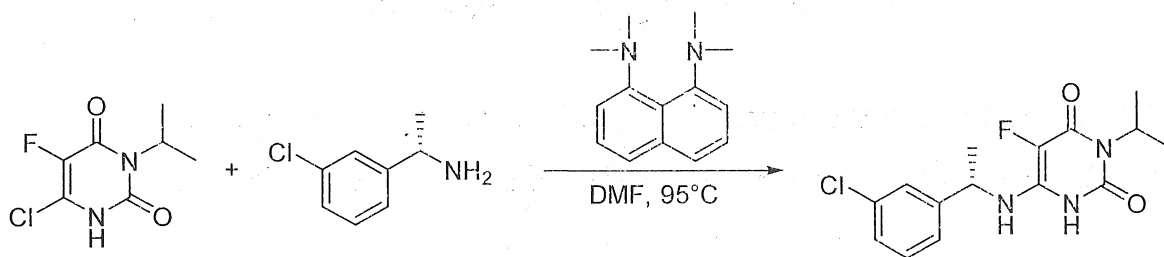


Hợp chất 4.1. 5-flo-1-isopropylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Bình thót cổ đáy tròn 100ml chứa dung dịch chứa hợp chất 1.1 (1,31g, 0,013mol, 1,00 đương lượng) trong CH₃OH (15ml) được bổ sung diethyl flomalonat (2,41g, 0,014mol, 1,05 đương lượng) và natri methoxit (1,74g, 0,032mol, 2,50 đương lượng). Bình thót cổ phản ứng được lắp với bình ngưng tụ hồi lưu và được khuấy trong 4h trong bể dầu được gia nhiệt ở 85°C. Phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được dập tắt bằng cách bổ sung một cách cẩn thận HCl đặc, điều chỉnh

đến độ pH=2 bằng cách bổ sung lượng dư HCl đặc. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và cạn thu được được làm khô trong 18h trong chân không cao để tạo ra 2,65g hợp chất theo đề mục (98%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,53 (d, $J=24,0$ Hz, 1H), 4,91 (m, 2H), 1,46 (m, 6H).



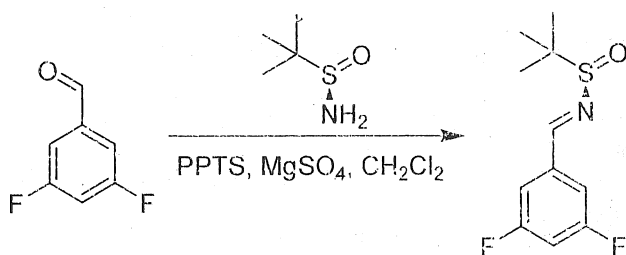
Hợp chất 4.2. 6-clo-5-flo-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Bình thót cổ đáy tròn 100ml được lắp với bình ngưng tụ hồi lưu chứa hợp chất 4.1 (2,65g, 0,014mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung triethylbenzylamoni clorua (4,50g, 0,019mmol, 1,40 đương lượng) và POCl_3 (25ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4h ở 50°C và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và cạn thu được được hoà tan trong CH_2Cl_2 (50ml). Nước (50ml) được bổ sung chậm và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa lần thứ hai bằng H_2O (100ml), được làm khô bằng MgSO_4 khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 30% EtOAc trong hexan) để tạo thành 2,67g (93%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,19-5,05 (m, 2H), 1,48 (d, $J=7,04$ Hz, 6H).



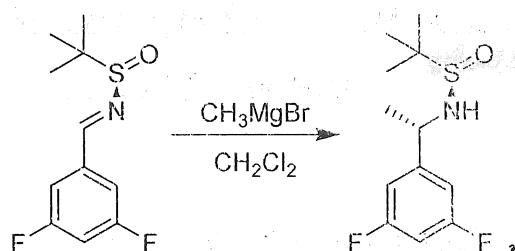
Hợp chất 4. (S)-6-((1-(3-clophenyl)etyl)amino)-5-flo-3-isopropyl pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch chứa hợp chất 4.2 (150mg, 0,70mmol, 1 đương lượng) trong DMF (2ml) chứa trong bình áp lực vách dày được bổ sung (S)-3-clo- α -metylbenzylamin (150mg, 0,70mmol, 1,0 đương lượng) và xốp proton (190mg, 0,90mol, 1,25 đương lượng). Bình áp lực này được nút kín và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C trong 3 giờ sau màn chắn nóng. Hỗn

hợp phản ứng được làm nguội nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế sử dụng hệ thống Shimadzu, Prominence LC-20AP được lắp với cột Phenomenex Gemini-NX C18 (rửa giải bằng 10-90% CH₃CN/H₂O trong 30 phút, 20ml/phút (đều chứa 0,1%TFA)). Các phân đoạn chứa hợp chất tinh khiết được kết hợp và được làm lạnh khô để tạo ra 30mg (13%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 326 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,47 (br s, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (m, 6H).

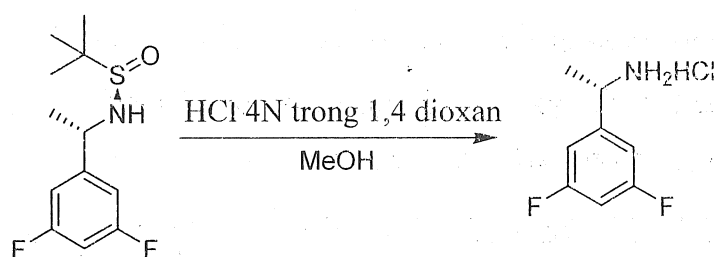
Ví dụ 5. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-3-isopropyl pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



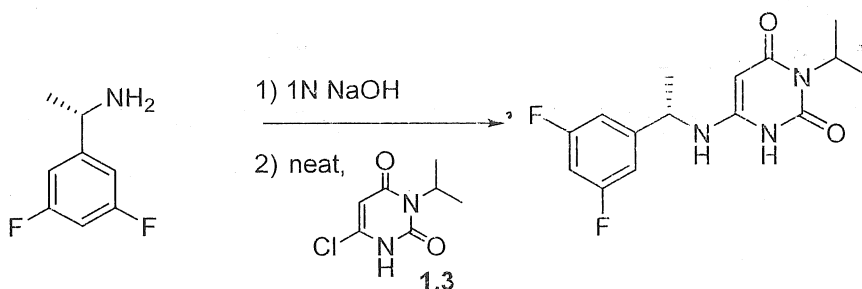
Hợp chất 5.1. ((R,E)-N-(3,5-diflobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit. Dung dịch chứa 3,5-diflobenzaldehyt (1,00g, 7,04mmol, 1,00 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (20ml) được bổ sung pyridin p-toluensulfonat (0,089g, 0,35mmol, 0,05 đương lượng), (R)-(+)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,852g, 7,03mmol, 1,00 đương lượng), và MgSO₄ (4,2g, 35,00mmol, 5,00 đương lượng). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 500mg (29%) hợp chất theo đề mục dưới dạng dầu màu vàng.



Hợp chất 5.2. (R)-N-((S)-1-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinit. Metylmagie bromua (5,17ml, 3M, 2,00 đương lượng) được nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5.1 (1,9g, 7,75mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (50ml) trong argon ở -48°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt cẩn thận bằng dung dịch nước bão hoà NH_4Cl (20ml). Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng CH_2Cl_2 (3x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,3g (64%) hợp chất theo đề mục dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,92-6,81 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 4,65-4,55, (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 9H).

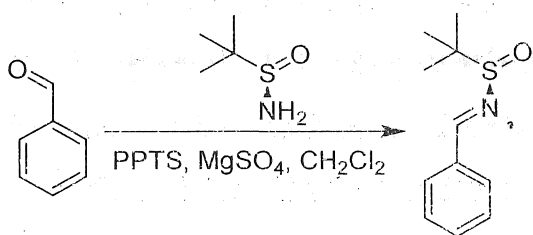


Hợp chất 5.3. (S)-1-(3,5-diflophenyl)etan-1-amin hydroclorua. Dung dịch chứa hợp chất 5.2 (1,3g, 4,97mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_3OH (10ml) được bổ sung HCl 4N trong 1,4-dioxan (2,67ml, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5h ở nhiệt độ phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hoà tan trong CH_3OH (3ml) và Et_2O (300ml) được bổ sung. Kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc để tạo ra 0,80g (83%) hợp chất theo đề mục. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ ppm 6,98-6,83 (m, 3H), 4,45-4,38 (m, 1H), 1,51-1,48 (d, $J=6,9\text{Hz}$, 3H).



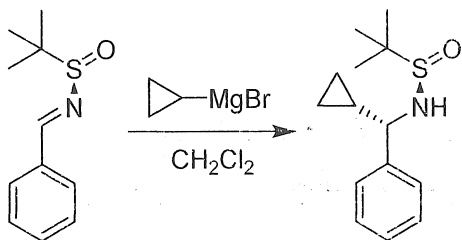
Hợp chất 5. (S)-6-((1-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-3-isopropyl pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 5.3 (50mg, 0,32mmol, 1,00 đương lượng) được hoà tan trong 1N NaOH (10ml), và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (5x10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được và hợp chất 1.3 (35,6mg, 0,19mmol, 0,60 đương lượng) được kết hợp. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế để tạo ra 28mg (29%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES+) 310 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 3H), 6,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 6. Quy trình điều chế (S)-6-((xyclopropyl(phenyl)metyl)amino)-3-isopropyl pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

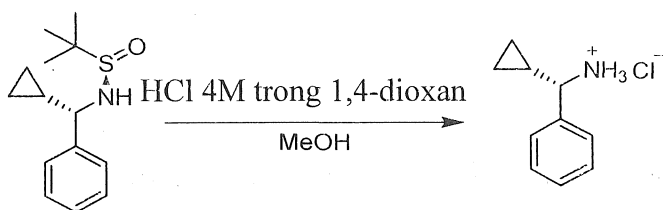


Hợp chất 6.1. (R,E)-N-benzyliden-2-metylpropan-2-sulfinamit. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo cách giống như hợp chất 5.1 ngoại trừ benzaldehyt (5,0g, 47,12mmol, 1,00 đương lượng) được sử dụng thay thế cho 3,5-diflobenzaldehyt để tạo ra 2,8g (28%) hợp chất theo đề mục. ¹H NMR (300

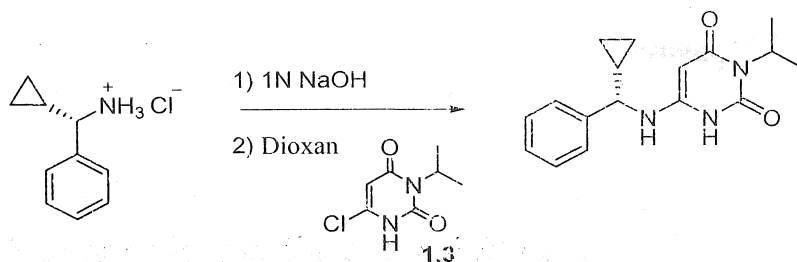
MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).



Hợp chất 6.2. (S)-N-((S)-cyclopropyl(phenyl)methyl)-2-methylpropan-2-sulfonamid. Hợp chất theo đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho quy trình điều chế hợp chất 5.2 ngoại trừ hợp chất 6.1 (1,0g, 4,78mmol, 1,00 đương lượng) và cyclopropylmagie bromua (9,6ml, 1M, 2,00 đương lượng) được sử dụng thay cho hợp chất 5.1 và metylmagie bromua để tạo ra 0,5g (35%) hợp chất theo đề mục dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,36-7,23 (m, 5H), 3,67-3,51 (m, 2H), 1,31 (m, 10H), 0,85-0,15 (m, 4H)

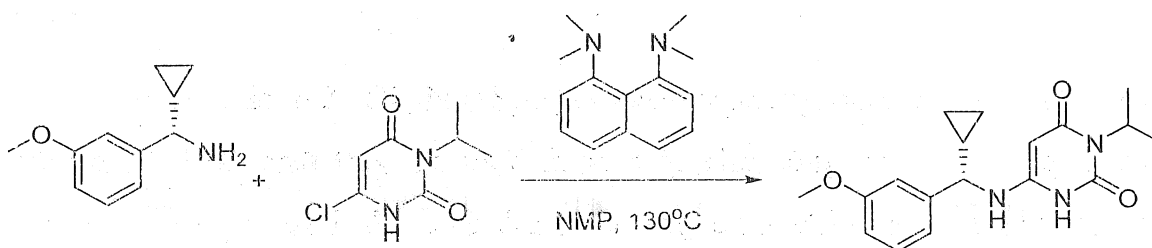


Hợp chất 6.3. (S)-cyclopropyl(phenyl)metanamin hydroclorua. Hợp chất theo đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng hợp chất 5.3 ngoại trừ hợp chất 6.2 (500mg, 1,69mmol, 1,00 đương lượng) được sử dụng thay thế cho hợp chất 5.2 để tạo ra 220mg (88%) hợp chất theo đề mục dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,37-7,31 (m, 5H), 3,53 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,53-0,31 (m, 2H), 0,25-0,15 (m, 1H).



Hợp chất 6. (S)-6-((cyclopropyl(phenyl)methyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất theo đề mục được điều chế sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất 5 ngoại trừ hợp chất 6.3 (200mg, 1,36mmol, 1,00 đương lượng) được sử dụng thay cho hợp chất 5.3 và 1,4-dioxan được sử dụng làm dung môi. Sau khi cô dưới áp suất giảm, tinh chế bằng cách sử dụng HPLC chiral (cột Phenomenex Lux 5 μ Xenluloza-4, 2.12*25, 5 μ m) với hỗn hợp đồng thể chứa EtOH: Hexan (1: 4) làm chất rửa giải tạo ra 22mg (5%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 300 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,82 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 7,25-7,32 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 1,57 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,56-0,32 (m, 2H).

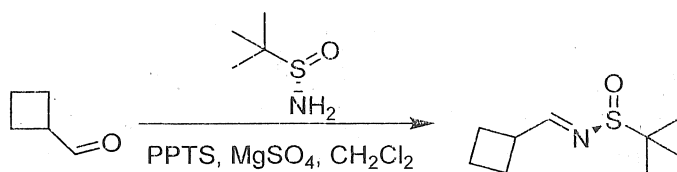
Ví dụ 7. Quy trình điều chế (S)-6-((cyclopropyl(3-metoxyphenyl)methyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



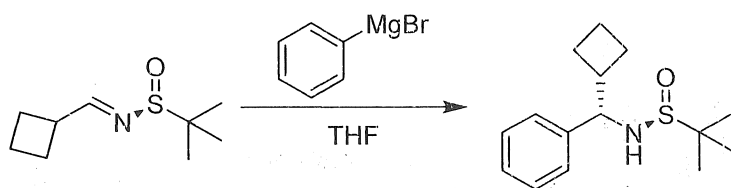
Dung dịch chứa 6-clo-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất 1.3, 50mg, 0,265mmol), (S)-cyclopropyl-(3-metoxyphenyl)metylamin (Sigma-Aldrich, 104mg, 0,587mmol), và xốp proton (85mg, 0,397mmol) trong NMP (0,5ml) được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (hệ thống Shimadzu,

Prominence LC-20AP được lắp với cột Phenomenex Gemini-NX C18), rửa giải bằng 20-90% CH₃CN trong H₂O (đều chứa 0,1%TFA). Các phân đoạn chứa hợp chất tinh khiết được kết hợp và được làm lạnh khô để tạo ra 10mg (11%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 330 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,26 (t, J = 7,8 Hz, H), 6,92-6,79 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,50-0,42 (m, 1H), 0,41-0,34 (m, 1H).

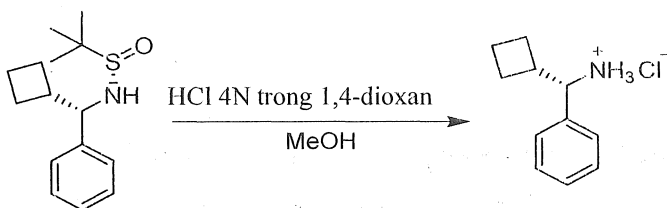
Ví dụ 8. Quy trình điều chế (S)-6-((xyclobutyl(phenyl)metyl)amino)-3-isopropyl pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



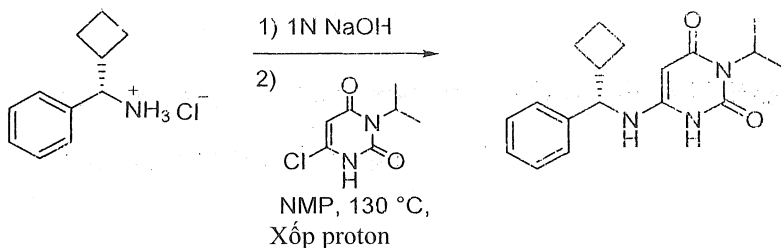
Hợp chất 8.1. (S,E)-N-(xyclobutylmetylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit. Dung dịch chứa xyclobutancarbaldehyt (1,0g, 11,89mmol, 1,00 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (10ml) được bổ sung pyridin p-toluensulfonat (0,143g, 0,57mmol, 0,05 đương lượng), (S)-(-)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,22g, 10,07mmol, 0,85 đương lượng), và magie sulfat (7,14g, 59,32mmol, 5,00 đương lượng). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 2,0g (90%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 8,08 (d, J=10,8Hz, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).



Hợp chất 8.2. (S)-N-((S)-xyclobutyl(phenyl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfonamid. Phenylmagie bromua (3M trong Et₂O, 15,3ml, 2,00 đương lượng) được nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất 8.1 (4,3g, 22,96mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (40ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 3 giờ ở 65°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ phòng và được dập tắt cẩn thận bằng dung dịch nước bão hoà NH₄Cl (30ml). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EtOAc (3x30ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,8g (95%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,21 (m, 5H), 4,23 (d, J=9,6 Hz, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 6H), 1,14 (s, 9H).



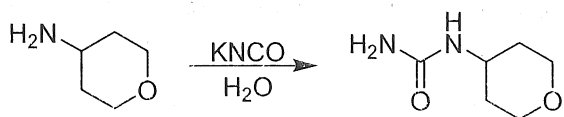
Hợp chất 8.3. (S)-xyclobutyl(phenyl)metanamin hydroclorua. Hợp chất theo đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất 5.3 ngoại trừ hợp chất 8.2 (5,8g, 0,022mol, 1,00 đương lượng) được sử dụng thay thế cho hợp chất 5.2 để tạo ra 3,20g (91%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ ppm 7,36-7,28 (m, 5H), 4,18 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 5H).



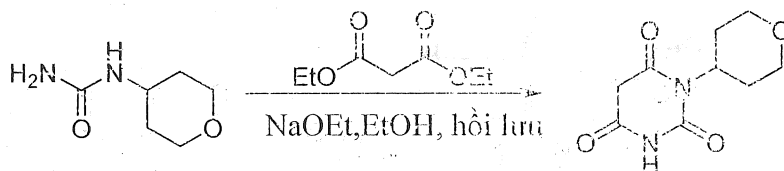
Hợp chất 8. (S)-6-((xyclobutyl(phenyl)metyl)amino)-3-isopropyl pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 8.3 (0,200g, 1,24mmol, 1,00 đương lượng) được hoà tan trong 1N NaOH (10ml), và được khuấy trong 1 giờ ở 25°C.

Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (5x10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hoà tan trong NMP và được kết hợp với hợp chất 1.3 và xố proton và được gia nhiệt như được mô tả cho quy trình điều chế 7. Hợp chất theo đề mục (35mg, 9%) được tách ra là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 314 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 5H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

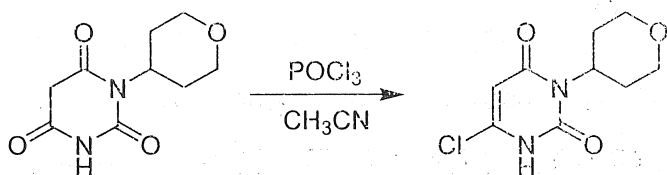
Ví dụ 9. Quy trình điều chế (S)-6-((1-phenylethyl)amino)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



Hợp chất 9.1. 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ure. Hỗn hợp của tetrahydro-2H-pyran-4-amin (5,0g, 49,4mmol, 110 đương lượng.) và kali isoxyanat (4,0g, 49,5mmol, 1,0 đương lượng.) được hồi lưu trong H₂O (50ml) qua đêm. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lượng dư NaCl được bổ sung để giúp bão hoà lớp nước. Kết tủa được tách bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,28g, 8,88mmol). Lớp nước được rửa bằng EtOAc (3x 15ml) và sau đó được cô và được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (3x 100ml). Chất rắn tạo thành được tạo huyền phù trong 1:4 CH₃OH:EtOAc (100ml) và được lọc tất cả là 4 lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và được kết hợp với kết tủa đã tách ra để tạo ra 5,01g (70%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES⁺) 145 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,85 (dt, J = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,38 (td, J = 11,4, 2,2 Hz, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H)

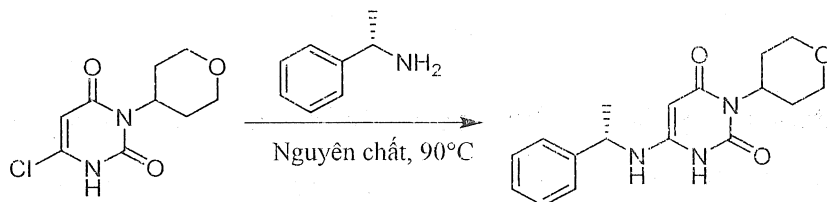


Hợp chất 9.2. 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Hợp chất 9.1 (2,8g, 19,4mmol) được hoà tan trong EtOH (30ml), và diethyl malonat (2,45ml, 21,4mmol, 1,1 đương lượng.), và NaOEt (7,55ml, 23,3mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 85°C qua đêm, và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (5ml), và lượng dư KHSO₄ được bổ sung vào để bão hoà lớp nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-25% CH₃OH trong CH₂Cl₂) để tạo ra 1,57g hỗn hợp chứa hợp chất theo đề mục mà được sử dụng ngay không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z(ES-) 211 (M-H)⁻.



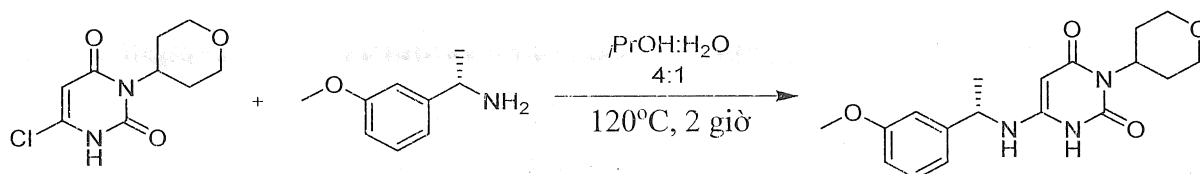
Hợp chất 9.3. 6-clo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch chứa hợp chất 9.2 (1,57g, 7,4mmol, 1 đương lượng) trong CH₃CN (15ml) được bổ sung POCl₃ (0,551ml, 5,9mmol, 0,8 đương lượng.). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Phần phân ước khác chứa POCl₃ (0,4 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Các phần phân ước bổ sung chứa POCl₃ (0,4 đương lượng) được bổ sung sau 3 giờ và 5 giờ khuấy ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, cô, tạo xoáy với Et₂O (15ml) và gạn. Cặn thu được được rửa bằng Et₂O (15ml) và gạn đến khi Et₂O gạn được trở nên trong. Cặn thu được được tạo huyền phù thận trọng trong CH₃OH (10ml), và lọc. Dịch lọc được cô để thu được hỗn hợp chứa

nguyên liệu bắt đầu và hợp chất theo đề mục (tinh khiết ~85%, 1,6g). LC/MS: m/z (ES-) 229 (M-H)⁻.



Hợp chất 9. (S)-6-((1-phenylethyl)amino)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp của hợp chất 9.3 (0,15g, 0,65mmol, 1 đương lượng) và (S)-(-)- α -metylbenzylamin (470mg, 3,88mmol, 6,0 đương lượng) được khuấy qua đêm ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội nhiệt độ phòng và cần thu được được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế (0-40% CH₃CN trong H₂O trong 30 phút), sau đó tinh chế lần thứ hai trên đĩa TLC điều chế (2000um) (7% CH₃OH trong CH₂Cl₂) để tạo ra 23mg (11%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+) 316 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,23 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,31-7,17 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,28 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2,63-2,39 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,35-1,16 (m, 2H).

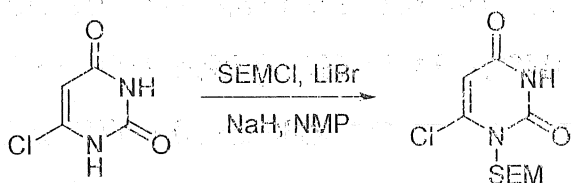
Ví dụ 10. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(3-metoxiphenyl)ethyl)amino)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (10).



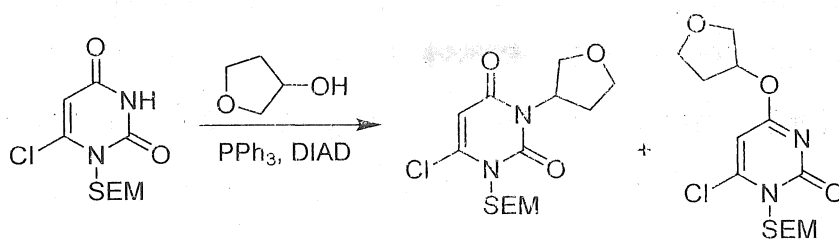
Dung dịch chứa hợp chất 9.3 (0,58g, 0,25mmol) trong hỗn hợp chứa 2-propanol và H₂O (4:1, 1ml) được bổ sung (S)-1-(3-metoxiphenyl)-etylamin (0,113g, 0,75mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, hòa tan trong CH₃OH và được lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng RP-HPLC

điều chế (20-100% CH₃CN trong H₂O trong 40 phút, ở tốc độ 25ml/phút) để tạo ra 18mg (21%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES+) 346 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, axeton-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,55 (m, 2H) 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (m, 2H).

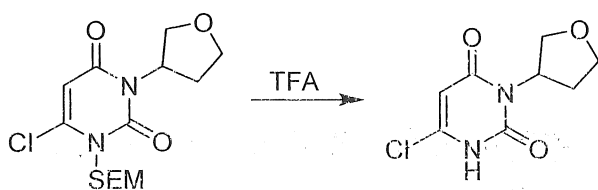
Ví dụ 11. Quy trình điều chế 6-(((S)-1-phenyletyl)amino)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



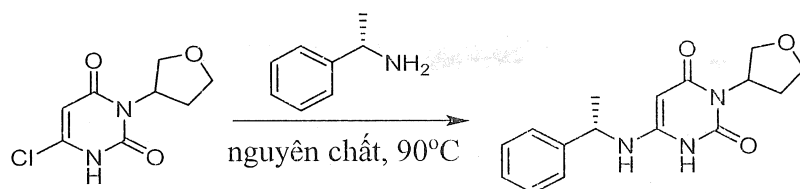
Hợp chất 11.1. 6-clo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa 6-clo-uraxil (3,0g, 20,47mmol, 1 đương lượng) và LiBr (1,78g, 20,5mmol, 1,0 đương lượng) trong NMP (70ml) ở 0°C được bổ sung NaH (hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,82g, 20,5mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl clorua (3,75g, 22,5mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từ từ qua một phễu bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó pha loãng với EtOAc (150ml). Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (50ml), dung dịch bão hòa NaHCO₃ (50ml), và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3,2 g (57%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 299 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,00-8,80 (br-s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).



Hợp chất 11.2. 6-clo-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch chứa hợp chất 11.1 (277mg, 1,0mmol, 1 đương lượng), 3-hydroxytetrahydrofuran (106mg, 1,2mmol, 1,2 đương lượng), và triphenylphosphin (320mg, 1,2mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (7,5ml) ở 0°C, được bổ sung từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (0,240g, 1,2mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và cạn thu được được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (20-100% CH₃CN trong H₂O với hệ đệm axit formic 0,1% trong 40 phút ở tốc độ 25ml/phút.) để tạo ra 102mg (29%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES⁺) 347 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,92 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,41(s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 0,95 (t, 2H), 0,01 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 160,7, 150,7, 145,6, 102,0, 74,8, 68,7, 67,9, 67,5, 51,9, 28,7, 18,0, 0,0.

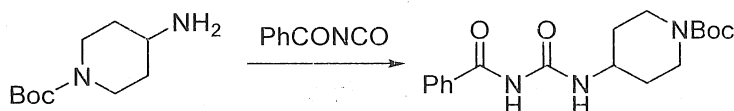


Hợp chất 11.3. 6-clo-3-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 11.2 (0,50g, 1,4mmol, 1,0 đương lượng) được hoà tan trong axit trifloaxetic (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cạn thu được được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (10% CH₃CN trong H₂O trong 40 phút ở tốc độ 25ml/phút) để tạo ra 300mg (96%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 217 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 5,90 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).

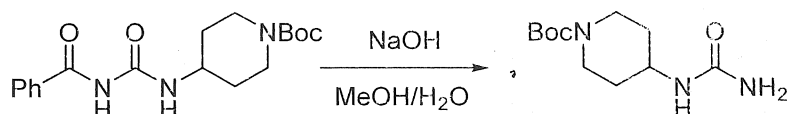


Hợp chất 11. 6-(((S)-1-phenylethyl)amino)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho quy trình điều chế hợp chất 9 ngoại trừ hợp chất 11.3 (22mg, 0,10mmol, 1,00 đương lượng) được sử dụng thay thế cho hợp chất 9.3 để tạo ra 15mg (50%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 302 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,50 (1H), 7,50-7,20 (m, 5H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,45-2,10 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 12. Quy trình điều chế (S)-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1-phenylethylamino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

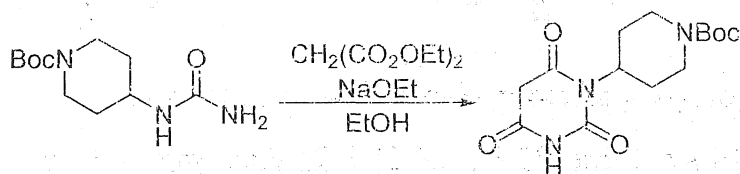


Hợp chất 12.1. tert-butyl 4-(3-benzoylureido)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa benzoylisoxyanat (4,8g, 32,6mmol) trong CH₂Cl₂ (180ml) ở 0°C được bổ sung 4-amino-1-N-boc-piperidin (6,0g, 30mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và được cô. Phần cặn được xử lý với Et₂O (100ml). Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng Et₂O để tạo ra 5,70g (55%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 337 (M+H)⁺.

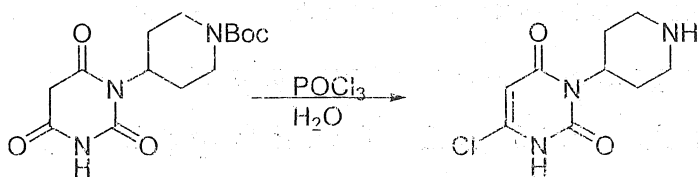


Hợp chất 12.2. tert-butyl 4-ureidopiperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp chứa hợp chất 12.1 (5,60g, 16,1mmol) trong CH₃OH (70ml) và H₂O (70ml) được bổ

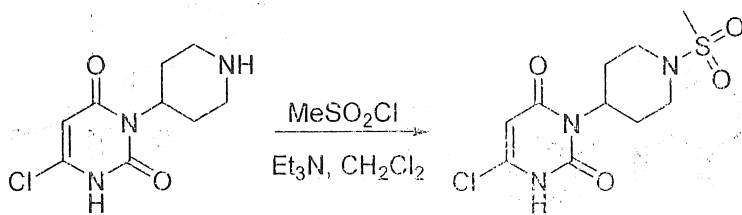
sung từng phần natri hydroxit (11,6g, 290mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội nhiệt độ phòng và cô dưới áp suất giảm để loại CH_3OH . Chất kết tủa được lọc, rửa bằng H_2O , và làm khô để tạo ra 3,2g (82%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES^+) 266 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



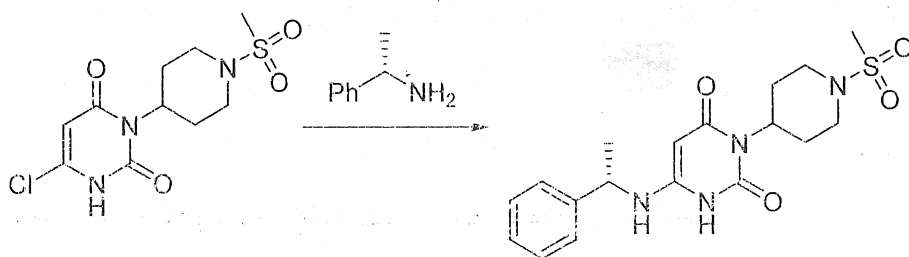
Hợp chất 12.3. tert-butyl 4-(2,4,6-trioxo-tetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp chứa 12.2 (3,63g, 14,9mmol), diethylmalonat (2,6ml, 16,5mmol, 1,1 đương lượng) và etanol khan (60ml) được bổ sung NaOEt (21% trong EtOH, 6,6ml, 17,7mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 14 giờ và được cô. Cặn được hấp thụ trong H_2O (15ml) và rửa bằng EtOAc (2 x 30ml). Lớp nước được tách và điều chỉnh đến độ pH=5 bằng HCl đặc. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng H_2O và làm khô để tạo ra 3,70g (80%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES^+) 334 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



Hợp chất 12.4. 6-clo-3-(piperidin-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa hợp chất 12.3 (2,55g, 8,19mmol) và POCl_3 (10ml, 100,65mmol) được bổ sung từng giọt H_2O (0,41ml, 22,78mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 30 phút và sau đó cô. Phần cặn được thu lấy cẩn thận trong nước đá (20g). Vào hỗn hợp này, bổ sung từng phần K_2CO_3 (~8,0g) cho đến khi độ pH ~7. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng H_2O (20ml) và EtOAc (50ml). Nguyên liệu thu được được làm khô để tạo ra 1,45g (77%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES^+) 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

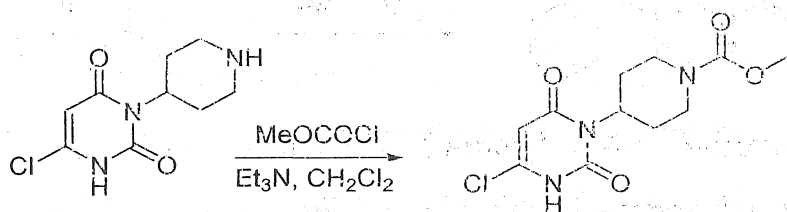


Hợp chất 12.5. 6-chloro-3-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa hợp chất 12.4 (380mg, 1,65mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (8ml) được bổ sung Et_3N (0,70ml, 4,95mmol, 3 đương lượng) và metansulfonyl clorua (0,23ml, 2,5mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó dập tắt bằng H_2O (3ml) để tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng CH_2Cl_2 (3 x 3ml). Dịch lọc được cô đến ~ 1,5ml. Lọc lần kết tủa thứ hai sau đó rửa bằng H_2O (2 x 1ml) và CH_2Cl_2 (3x 2ml). Các phần kết tủa được kết hợp để thu được 320mg (63%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES^+) 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

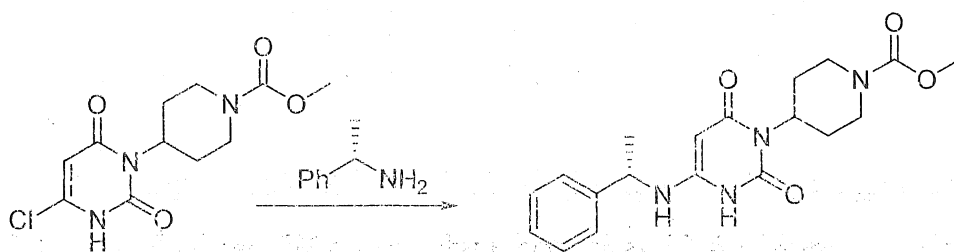


Hợp chất 12. (S)-3-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1-phenylethylamino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa hợp chất 12.5 (20mg, 0,065mmol) và (S)- α -methylbenzylamin (180mg, 1,5mmol, 23 đương lượng) được khuấy ở 125°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, hòa tan trong CH_3OH và lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế rửa giải bằng gradient tuyến tính 20% đến 100% CH_3CN trong H_2O (đệm axit formic 0,1%) trong 40 phút để tạo ra 16mg (63%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES^+) 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,40 (br s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ 13. Quy trình điều chế (S)-metyl 4-(2,6-dioxo-4-(1-phenyletylamino)-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)piperidin-1-carboxylat.

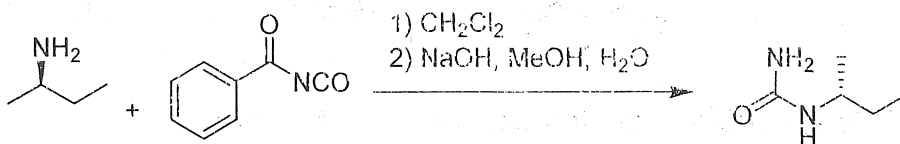


Hợp chất 13.1. Metyl 4-(4-clo-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp chứa hợp chất 12.4 (115mg, 0,5mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2ml) được bổ sung Et_3N (0,14ml, 1,5mmol, 3,0 đương lượng), sau đó metyl cloformat (95mg, 1,0mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, pha loãng với CH_2Cl_2 (8ml), được rửa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 (1ml), H_2O (1ml), nước muối (1ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô để tạo ra 105mg (73%) chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES^+) 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

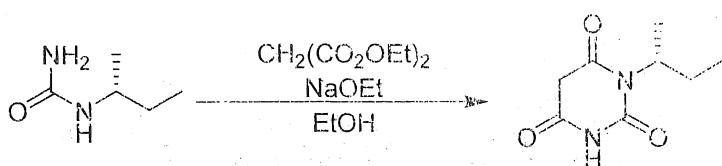


Hợp chất 13.(S)-metyl 4-(2,6-dioxo-4-(1-phenyletylamino)-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp chứa hợp chất 13.1 (58mg, 0,20mmol) và (S)- α -metylbenzylamin (240mg, 1,5mmol) được khuấy ở 120°C trong 0,5 giờ. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho quy trình điều chế hợp chất 9 để tạo ra 40mg (63%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES^+) 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 5H), 5,75 (br s, 1), 4,80 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

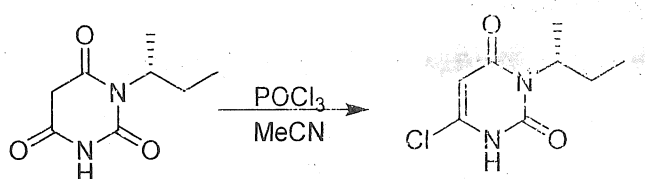
Ví dụ 14. Quy trình điều chế 3-(R)-sec-butyl-6-((S)-1-(3-metoxyphenyl)ethylamino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



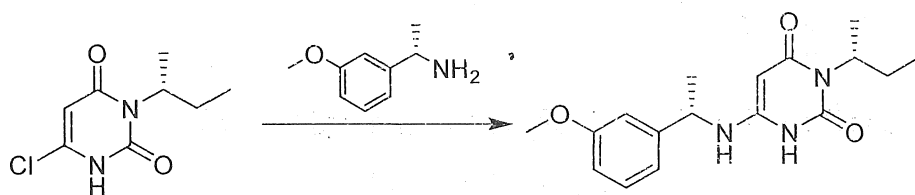
[0002] Hợp chất 14.1. (R)-1-sec-butylure. Benzoyl isoxyanat (5,36g, 36,5mmol, 1,05 đương lượng) được hoà tan trong CH_2Cl_2 (20ml) và làm lạnh đến 0°C trong bồn đá. (R)-butan-2-amin (2,54g, 34,7mmol, 1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (10ml) được bổ sung cẩn thận vào trong lúc khuấy. Hỗn hợp này được để khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng được đánh giá là hoàn thành, hỗn hợp này được cô. Phần cặn được phân tán trong Et_2O (20ml) và được lọc. Chất rắn được đưa vào hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa CH_3OH và H_2O (200ml) sau đó bổ sung NaOH (6,9g, 174mmol, 5 đương lượng). Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. CH_3OH được bốc hơi từ dung dịch và kết tủa tạo ra (1,66g, 39%) được thu lấy. LC/MS: m/z (ES⁺) 117 (M+H)⁺.



Hợp chất 14.2. (R)-1-sec-butylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Hợp chất 14.1 (1,66g, 14,3mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong EtOH (10ml), và diethyl malonat (1,8ml, 15,7mmol, 1,1 đương lượng), và NaOEt (5,6ml, 17,1mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Nước (20ml) được bổ sung vào và sau đó EtOH được loại bằng cách bốc hơi. KHSO_4 (dư) được bổ sung vào để gây bão hòa lớp nước, sau đó được chiết với EtOAc. Phần lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng MgSO_4 khan và được cô để tạo ra 1,6g (61%) hợp chất theo đề mục là phần cặn thô được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS: m/z (ES⁻) 183 (M-H)⁻.



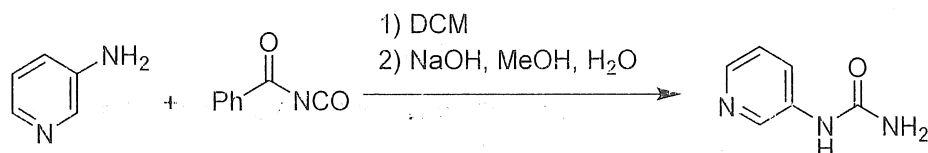
Hợp chất 14.3. (R)-3-sec-butyl-6-chloropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa 14.2 (1,6g, 8,7mmol, 1 đương lượng) và POCl₃ (648μL, 7,0mmol, 0,8 đương lượng) trong CH₃CN (10ml) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Bổ sung POCl₃ (0,8 đương lượng) và khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, dập tắt cẩn thận bằng CH₃OH (10ml), khuấy trong 30 phút và tinh chế bằng HPLC pha thông thường 0-25% CH₃OH/CH₂Cl₂ sau đó CH₃OH nhanh. Sản phẩm và nguyên liệu bắt đầu được đồng rửa giải. Hỗn hợp này được cô, cặn được hấp thụ trong CH₃CN (10ml) và bổ sung POCl₃ (648 uL). Phản ứng được khuấy ở 90°C trong 3 giờ và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt cẩn thận bằng CH₃OH (10ml) và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha thông thường với điều kiện trên, được cô và được làm khô trong chân không để tạo ra 450mg (32%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES-) 201 (M-H)⁻.



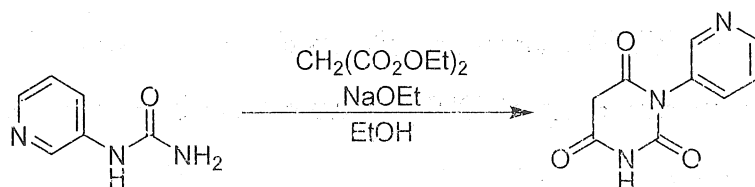
Hợp chất 14. 3-(R)-sec-butyl-6-((S)-1-(3-methoxyphenyl)ethylamino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa hợp chất 14.3 (150mg, 0,74mmol, 1,0 đương lượng) trong (S)-1-(3-methoxyphenyl)etanamin (400uL) nguyên chất được khuấy qua đêm ở 90°C. Phản ứng được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế trên hệ Agilent với gradient là 0-40% CH₃CN trong H₂O trong 45 phút để tạo ra 13mg (6%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng đục. LC/MS: m/z (ES+) 318 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H),

4,47 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 15. Quy trình điều chế (S)-6-(1-phenyletylamino)-3-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

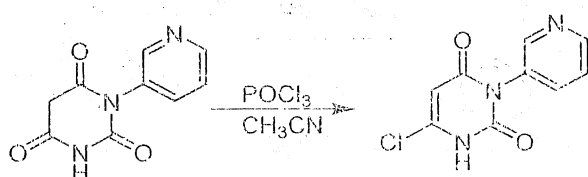


Hợp chất 15.1. 1-(pyridin-3-yl)ure. Benzoyl isoxyanat (3,28g, 22,3mmol, 1,05 đương lượng) được cho vào CH_2Cl_2 (30ml) và làm lạnh đến -10°C . Pyridin-3-amin (2g, 21,2mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào từng phần trong lúc khuấy. Hỗn hợp này được để khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng được đánh giá là hoàn thành, cô và sau đó được đưa vào hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa CH_3OH và H_2O (100ml), sau đó NaOH (4,25g, 106,3mmol, 5 đương lượng). Phản ứng được để cho khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, cô đến khô, và sau đó được cất đồng sôi ba lần với toluen. Hỗn hợp chứa CH_3OH 10% trong EtOAc (100mL) được bổ sung vào chất rắn và khuấy trong 10 phút sau đó lọc. Chất rắn được tạo huyền phù và được lọc thêm hai lần nữa. Dịch lọc gộp lại được lọc một lần nữa để loại chất rắn bất kỳ đi qua phễu và được cô. Phần cặn được nghiền với EtOAc (5ml) và làm khô trong chân không để tạo ra 3,5 g nguyên liệu thô (chất rắn màu trắng đục) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z (ES $^+$) 138 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

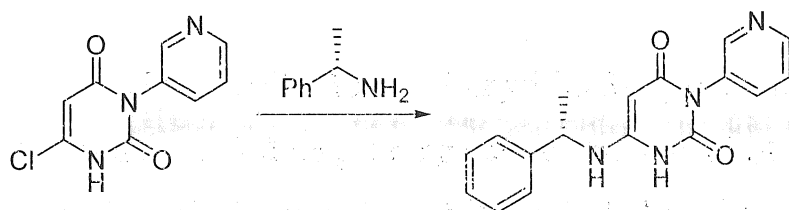


Hợp chất 15.2. 1-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Hợp chất 15.1 (3,0g, 21,8mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung EtOH (20ml), sau đó bổ sung diethyl malonat (2,75ml, 24,1mmol, 1,1 đương lượng), và NaOEt (8,5ml,

26,3mmol, 1,2 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở 85°C qua đêm và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Nước (100ml) được bổ sung chậm sau đó thận trọng bổ sung natri bicacbonat (8 g). Hỗn hợp tạo ra được rửa ba lần với EtOAc. Lóp nước được cô đến 50ml và bổ sung CH₃OH (150ml). Chất kết tủa được loại bằng cách lọc và dịch lọc được cô. Cặn thu được được tinh chế sắc ký nhanh (silica gel, 0-25% CH₃OH/CH₂Cl₂) để tạo ra 1,70g (38%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: m/z (ES⁺) 206 (M+H)⁺.



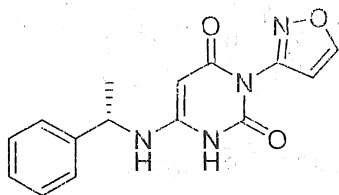
Hợp chất 15.3. 6-clo-3-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa hợp chất 15.2 (700mg, 3,41mmol, 1,0 đương lượng) và POCl₃ (255μL, 2,7mmol, 0,8 đương lượng) trong CH₃CN (10ml) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Bổ sung POCl₃ (0,8 đương lượng) và tiếp tục khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Bổ sung POCl₃ (1,6 đương lượng) sau đó thận trọng bổ sung H₂O (150 ul 2,5 đương lượng) Phản ứng được khuấy qua đêm ở 90°C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa kỹ bằng CH₃OH (1ml). Etyl axetat (20ml) được bổ sung vào dịch lọc và kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra 230mg (30%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: m/z (ES⁺) 224 (M+H)⁺.



Hợp chất 15. - (S)-6-(1-phenylethylamino)-3-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hỗn hợp chứa 15.3 (100mg, 0,45mmol, 1 đương lượng) trong (S)-(-)-α-methylbenzylamin tinh khiết(500 uL) được khuấy qua đêm ở 100°C. Sau khi làm mát, phản ứng được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế trên hệ thống Agilent với gradient là 0-40% CH₃CN trong H₂O trong 45 phút, sau đó tinh chế

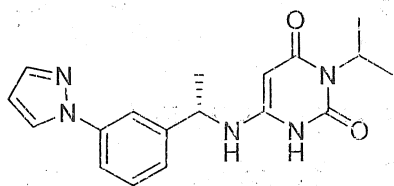
lần thứ hai trên đĩa TLC điều chế (2000 μm) với 7% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ để tạo ra 39,5mg (28%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+) 309 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,15 (s, 1H), 8,49 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ 16. Quy trình điều chế (S)-3-(isoxazol-3-yl)-6-(1-phenyletylamino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (16).



Hợp chất theo đề mục được điều chế theo quy trình giống như các quy trình dùng để điều chế hợp chất 15 ngoại trừ isoxazol-3-amin được sử dụng thay thế cho pyridin-3-amin. LC/MS: m/z (ES+) 299 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 3,9$ Hz, 4H), 7,28 (dd, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,74-4,52 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 17. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (17).



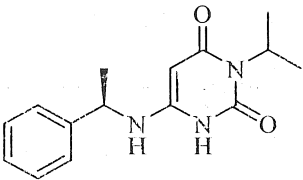
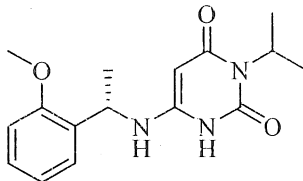
Hợp chất theo đề mục được điều chế bằng phản ứng kết hợp Ullman (P.E. Fanta. "The Ullmann Synthesis of Biaryls". Synthesis, 1974, 9-21) của hợp chất 35 với 1H-pyrazol trong sự có mặt của đồng iodua, xesi cacbonat, và trans-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin. LC/MS: m/z (ES+) 340 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H -

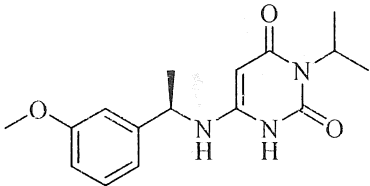
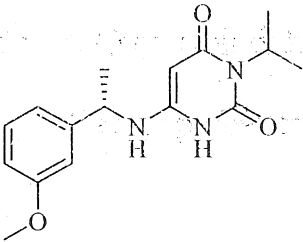
NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,37 (m, 6H).

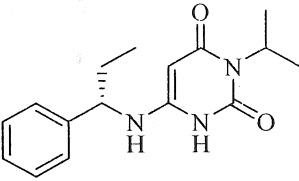
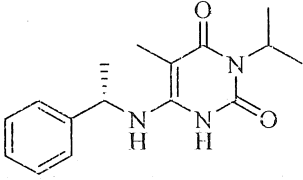
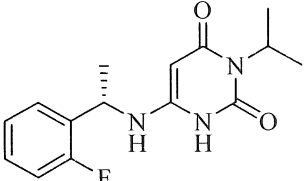
Ví dụ 18. Quy trình điều chế hợp chất Pyrimidinđion bổ sung.

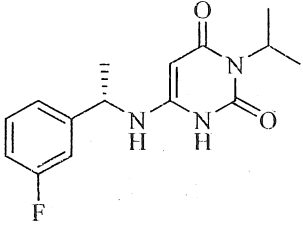
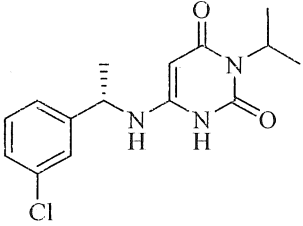
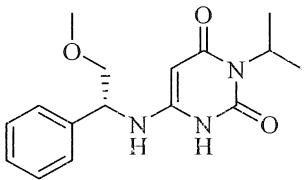
Các hợp chất trong Bảng Bảng 1 được điều chế theo các ví dụ được mô tả trên.

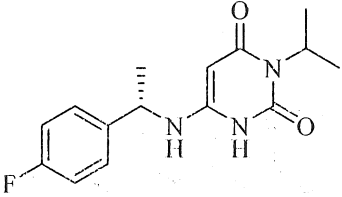
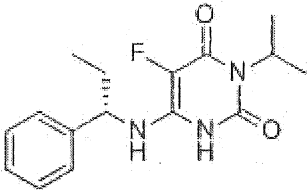
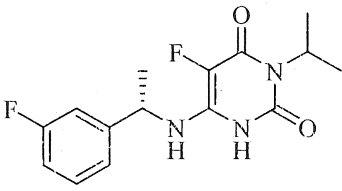
Bảng 1. Hợp chất và số liệu phân tích

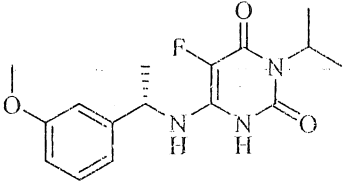
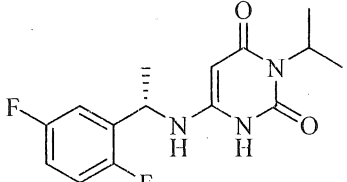
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ¹ H NMR
	19R ----- 1	274(M+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,42 - 7,22 (m, 5H), 5,06 - 4,94 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,36 (m, 6H).
	20R ----- 1	304(M+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 10,39 (br s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 3H), 5,31 (br s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,44 - 1,38 (m, 6H).

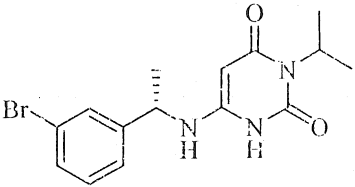
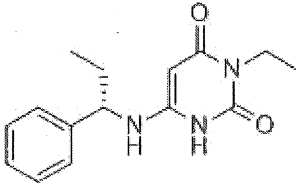
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	21 ----- 1	$304(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,26 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).
	22 ----- 1	$304(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,29 - 7,17 (m, 1 H), 7,00 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 5,05 - 4,97 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,80 - 4,74 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,45 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H), 1,38 - 1,34 (m, 6 H).

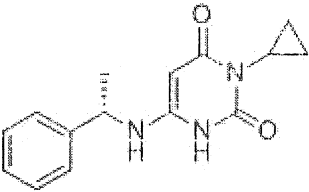
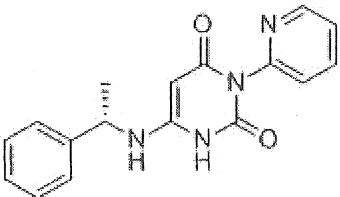
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	24 ----- 1	$288(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,76 (br s, 1H), 7,41 - 7,13 (m, 5H), 6,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,83 - 1,58 (m, 2H), 1,35 - 1,10 (m, 6H), 0,83 (m, 3H).
	25 ----- 1	$288(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,46 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,08 (br s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,46 (m, 3H), 1,29 (m, 6H),
	26 ----- 1	$292(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,45 (br s, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 5,13 (dt, $J = 13,8, 7,0$ Hz, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,74 - 4,63 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,43 (m, 6H),

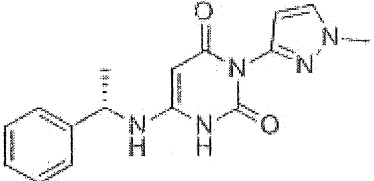
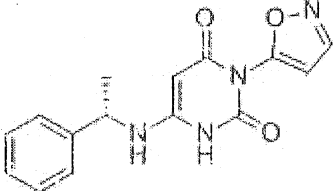
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	27 ----- 1	$292(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,28 (br s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,46 - 1,37 (m, 6H),
	28 ----- 1	$308(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H),
	29 ----- 1	$304 (\text{M}+\text{H})^+$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,56 (dd, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,36 (m, 6H).

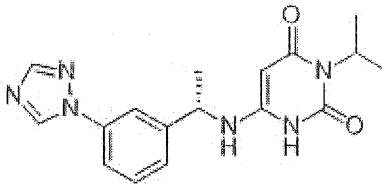
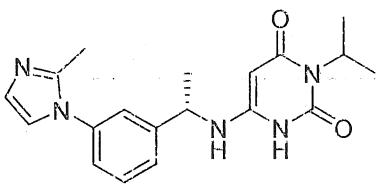
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	30 ----- 1	$292(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,34 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,07 - 4,95 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,37 (m, 6H).
	31 ----- 4 & 5	$306(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,70 (br s, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 5H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 1,88 (dq, $J = 14,3, 7,0$ Hz, 2H), 1,45 (m, 6H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
	32 ----- 4 & 5	$310(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,89 (br s, 1 H), 7,40 - 7,29 (m, 1 H), 7,13 - 6,95 (m, 3 H), 5,12 (m, 1 H), 5,02 - 4,87 (m, 1 H), 4,82 - 4,69 (m, 1 H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,42 (m, 6 H),

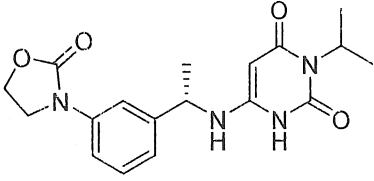
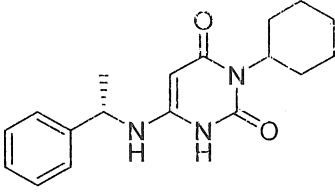
Cấu trúc	Hợp chất số. Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	33 --- 4 & 5	322(M+H)⁺ ^1H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,30 (dd, J = 9,00, 7,83 Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 3H), 5,19 - 5,04 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 6H).
	34 --- 6	310(M+H)⁺ ^1H-NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,74 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 1,49 - 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 - 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

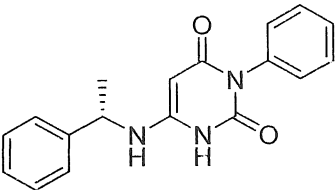
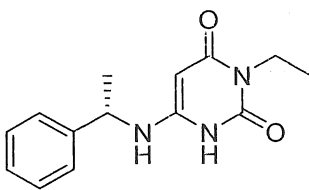
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	35 ----- 6	$352(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).
	36 ----- 1 & 5	$274(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9,96 (br s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,65 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

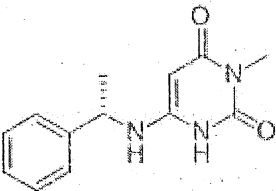
Cấu trúc	Hợp chất số. ---- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	37 ---- 1 & 5	$272 (\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).
	38 ---- 15	$309 (\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,92 (s, 1H), 8,57 – 8,42 (m, 1H), 7,85 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 5H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	39 ----- 15	$312(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 5H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).
	40 ----- 15	$299(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 4H), 7,31 – 7,04 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

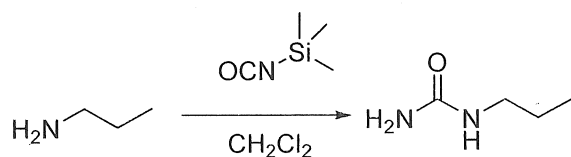
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	41 ----- 17	341(M+H)⁺ ^1H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,42 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (m, 6H).
	42 ----- 17	354(M+H)⁺ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,44 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 9,2 Hz, 6H).

Cấu trúc	Hợp chất số. Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	43 ----- 17	$359(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,61 (bs, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,69 – 4,43 (m, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,28 (m, 6H).
	44 ----- 15	$314(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,28 - 7,13 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,20 - 1,08 (m, 1H).

Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	45 ----- 15	$308(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,43 - 7,17 (m, 6H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,55 (br s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).
	46 ----- 15	$260(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,81 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

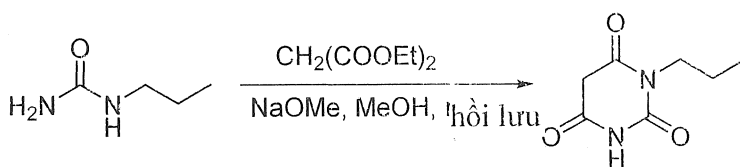
Cấu trúc	Hợp chất số. ----- Số ví dụ	Số khối lượng quan sát được và/hoặc ^1H NMR
	47 ----- 15	246 $(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10,02 (s, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,52 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,97 (s, 3H) 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H),

Ví dụ 48. Quy trình điều chế (S)-6-((1-phenylethyl)amino)-3-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

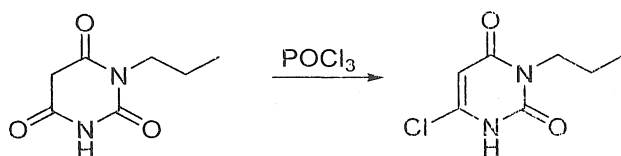


Hợp chất 48.1.1-propylure. Dung dịch đã được khuấy chứa n-propylamin (2,15g, 36,5mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (35ml) ở 0°C , bổ sung nhỏ giọt trimethylsilyl isoxyanat (4,94g (độ tinh khiết 85%), 36,5mmol, 1,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C . Hỗn hợp đã lạnh được dập tắt bằng cách bổ sung từng giọt CH_3OH (10ml) và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn tạo ra được phân tán trong Et_2O (30ml) và được lọc. Chất rắn được rửa tiếp bằng Et_2O

(30ml) và được làm khô để thu được 2,0g (38%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng.

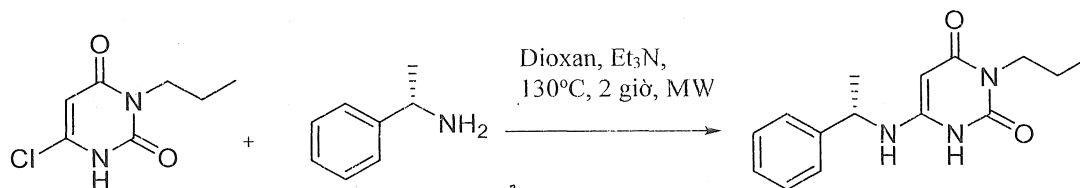


[0003] Hợp chất 48.2. 1-propylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Hợp chất 48.1 (600mg, 5,88mmol, 1,00 đương lượng) trong CH₃OH (1ml) được bổ sung diethyl malonat (960mg, 6,0mmol, 1,02 đương lượng) và natri metoxit (1ml, NaOCH₃ 25% trong CH₃OH theo trọng lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được điều chỉnh cẩn thận đến độ pH=3 bằng HCl đặc. Chất dễ bay hơi bị loại bỏ và H₂O được bổ sung (10ml). Chất rắn kết tủa và được lọc. Nó còn được rửa thêm bằng H₂O (10ml) và làm khô để thu được 560mg (56%) hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu trắng.



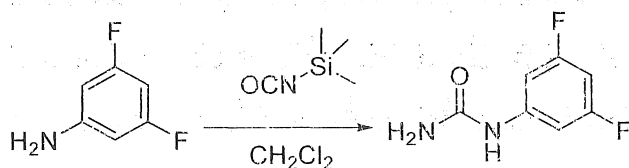
Hợp chất 48.3. 6-clo-3-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 48.2 (560mg, 3,30mmol) và POCl₃ (2ml) được bổ sung vào bình áp lực vách dày mà sau đó bình này được đậy kín. Dung dịch tạo ra được gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 50 phút sau màn chắn nóng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung vào cặn thu được CH₂Cl₂ (30ml), sau đó CH₂Cl₂ được loại dưới áp suất giảm. Thực hiện bước bổ sung và bốc hơi CH₂Cl₂ (30ml) một lần nữa và sau đó cặn thu được pha loãng với CH₂Cl₂ (50ml). Bổ sung cẩn thận vào lớp hữu cơ dung dịch bão hòa NaHCO₃ (50ml). Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa thêm bằng H₂O (30ml) và nước muối (30ml). Lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, sử dụng

EtOAc 10% trong CH_2Cl_2) để thu được 160mg (26%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng.



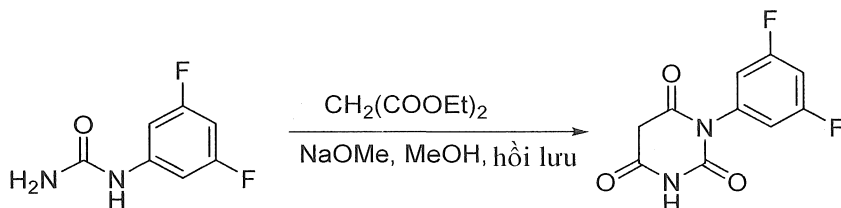
Hợp chất 48. (S)-6-((1-phenylethyl)amino)-3-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 48.3 (160mg, 0,85mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (1,5ml) được bổ sung Et_3N (200 μL) và (S)- α -metylbenzylamin (235mg, 1,94mmol, 2,3 đương lượng). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở 130°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và được cô. Cặn thu được được xử lý với hỗn hợp $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ tỷ lệ 8:3 tạo ra kết tủa. Chất rắn được lọc và được rửa lần lượt bằng H_2O (10ml) và EtOAc (10ml). Chất rắn được làm khô để tạo ra 67mg (29%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 274 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,92 (br s, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 6,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,50 (quin, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,54 (dd, $J = 8,0, 6,9$ Hz, 2H), 1,42-1,36 (m, 5H), 0,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 49. Quy trình điều chế (S)-3-(3,5-diflophenyl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

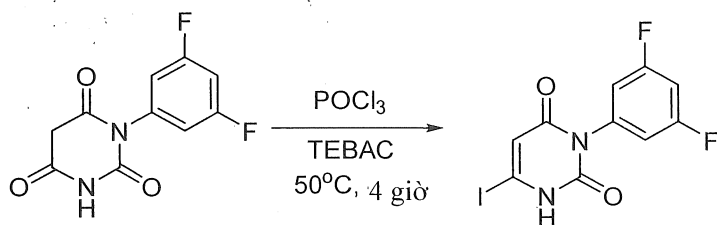


Hợp chất 49.1.1-(3,5-diflophenyl)ure. Dung dịch đã khuấy chứa 3,5-difloanilin (4,0g, 31mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (50ml) trong argon ở nhiệt độ phòng, được nhỏ giọt trimetylsilyl isoxyanat (3,56g, 30,90mmol, 1,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và đập tắt bằng cách bổ

sung từng giọt CH_3OH (50ml). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (10:1 đến 7:1)) để tạo ra 2,0g (38%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,07 (br s, 2H).

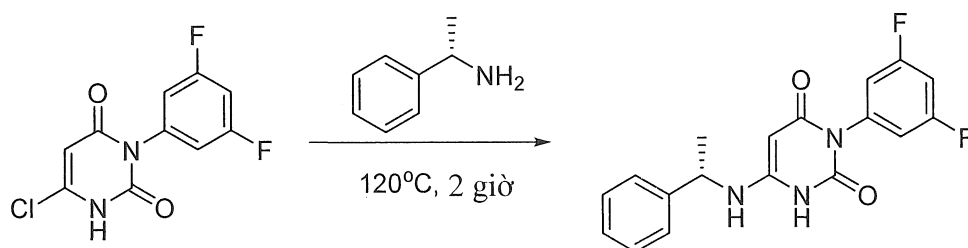


Hợp chất 49.2. 1-(3,5-diflophenyl)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 49.1 (1,6g, 0,0093mol, 1,1 đương lượng) trong CH_3OH (20ml) được bổ sung diethyl malonat (1,4g, 0,0087mol, 1,0 đương lượng) và natri metoxit (1,25g, 0,0231mol, 2,7 đương lượng). Hỗn hợp tạo ra được khuấy qua đêm ở 65°C . Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ xung quanh, độ pH được điều chỉnh cẩn thận đến 5 bằng dung dịch nước HCl 1N. Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (3x50ml). Lớp hữu cơ được gộp lại và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng CH_3OH (50ml) và chất rắn tạo ra được tách bằng cách lọc để tạo ra 700mg (31%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 3,77(s, 2H).



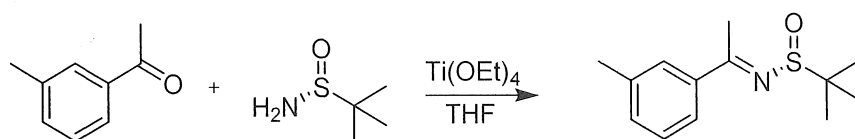
Hợp chất 49.3. 6-clo-3-(3,5-diflophenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Bình phản ứng đáy tròn 25-mL trong argon chứa hợp chất 49.2 (740mg, 3,08mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung triethylbenzylamoni clorua (840mg, 1,20 đương lượng) và POCl_3 (3ml). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 4 giờ ở

50°C. Phản ứng được làm mát và dập tắt bằng cách thận trọng bổ sung nước/đá (20ml). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 5 bằng natri hydroxit 2N. Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (2x10ml) và lớp hữu cơ được gộp lại. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10ml), làm khô trên MgSO₄ khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tạo ra 500mg (thô) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,60 (br, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,05 (s, 1H).

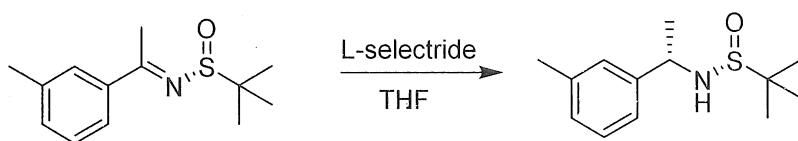


Hợp chất 49. (S)-3-(3,5-diflophenyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 49.3 (200mg, 0,77mmol) được bổ sung (S)- α -methylbenzylamin (1,5ml). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 2 giờ ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DMF (3ml) và sản phẩm thô (100mg) được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế với các điều kiện sau: Cột XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150mm; pha động, H₂O với TFA 0,05% và CH₃CN (40,0% CH₃CN đến 90,0% trong 10 phút). Tạo ra 21,6mg (8%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 344 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,25 (br s, 1H), 7,38-7,35 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,59 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

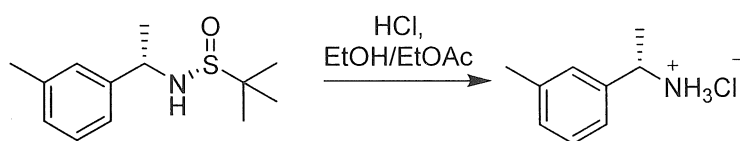
Ví dụ 50. Quy trình điều chế (S)-3-isopropyl-6-((1-(m-tolyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



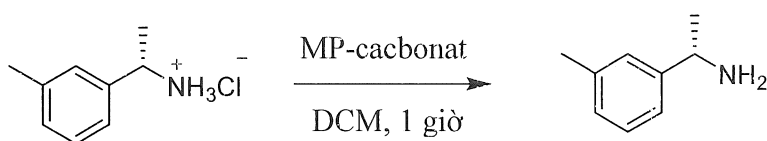
Hợp chất 50.1. (R,E)-2-metyl-N-(1-(m-tolyl)etyliden)propan-2-sulfinamit. Dung dịch đã khuấy chứa 1-(3-metylphenyl)etanon (1,61g, 12,0mmol, 1,00 đương lượng) và (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (1,94g, 14mmol, 1,33 đương lượng) trong THF (50ml) được bổ sung từng giọt $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,19g, 14mmol, 1,17 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở 60°C , làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và dập tắt bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 (50ml). Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 100ml). Phần lớp hữu cơ gộp lại được cô và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng 0-5% CH_3OH trong CH_2Cl_2) để thu được 1,51g (53%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 238 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



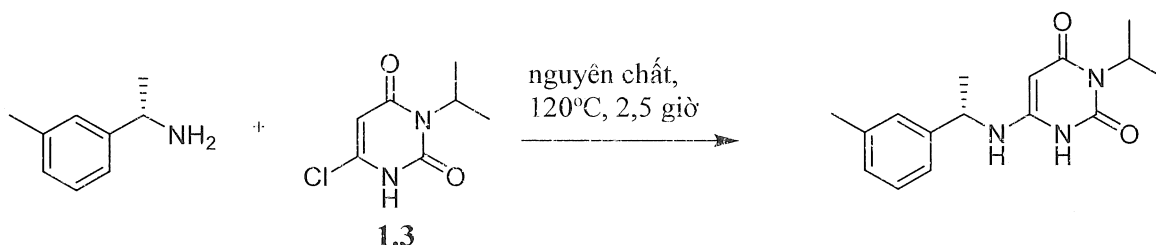
Hợp chất 50.2. (R)-2-metyl-N-((S)-1-(m-tolyl)etyl)propan-2-sulfinamit. Dung dịch chứa hợp chất 50.1 (1,51g, 6,37mmol) trong THF (30ml) ở -78°C trong điều kiện áp suất N_2 được bổ sung L-selectride (từng giọt, 10ml, 1,0M trong THF, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C , khuấy trong 1 giờ, và dập tắt cẩn thận bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (30ml). Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần lớp hữu cơ gộp lại được cô và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, được rửa giải bằng 0-5% CH_3OH trong CH_2Cl_2) để thu được 0,85g (56%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+) 240 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



Hợp chất 50.3.(S)-1-(m-tolyl)etan-1-amin hydroclorua. EtOH tuyệt đối (10ml) được bổ sung AcCl (1.5ml, từng giọt). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút và sau đó bổ sung vào hợp chất 50.2 (0,85g, 3,56mmol) trong EtOH (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ xung quanh và cô. Chất rắn tạo ra được phân tán trong Et₂O và được lọc. Chất rắn được rửa thêm bằng Et₂O và được làm khô để tạo ra 402mg (66%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 136 (M+H)⁺.



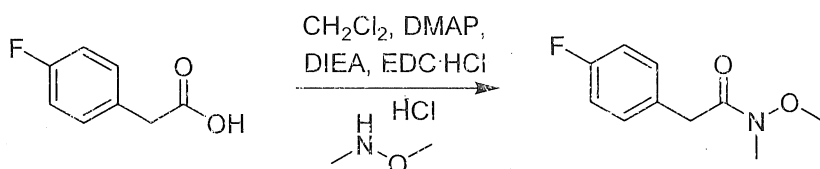
Hợp chất 50.4. (S)-1-(m-tolyl)etan-1-amin. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 50.3 (205mg, 1,20mmol) trong CH₂Cl₂(10ml) được bổ sung MP-cacbonat (1,0g, 3,18mmol/g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc. Các hạt rắn được rửa bằng 10ml CH₂Cl₂ bổ sung và dịch lọc gộp lại được cô để tạo ra hợp chất theo đề mục được chuyển tiếp mà không cần tinh chế.



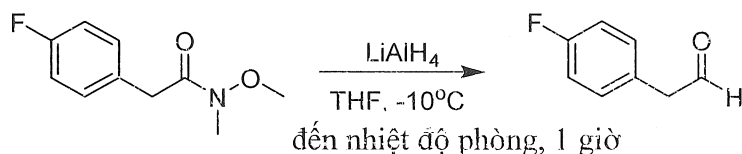
Hợp chất 50. (S)-3-isopropyl-6-((1-(m-tolyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 50.4 (khoảng ~1,2mmol từ phản ứng trước, 2,0 đương lượng) trong ống vi sóng thể tích từ 0,5 đến 2,0ml, được bổ sung hợp chất 1.3 (110mg, 0,59mmol, 1,0 đương lượng). Ống vi sóng được nút kín và gia nhiệt ở 120°C sau màn chắn nóng trong 2,5 giờ. Khi làm mát (đến ~60 °C), NMP (2,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được chiếu âm và gia nhiệt (đến ~60 °C) cho đến khi chất rắn được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch tạo ra được làm nguội đến 40°C và hỗn hợp H₂O/CH₃CN tỷ lệ 3:1 (5ml) được bổ sung. Chất rắn kết tủa và được thu lấy bằng cách lọc. Chất rắn màu be nhạt sau

đó được rửa bằng H₂O và được làm khô để tạo ra 97mg (57%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 288 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,42 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

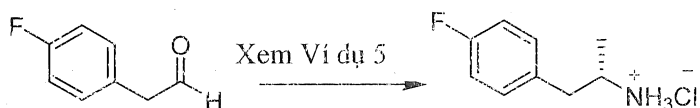
Ví dụ 51. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(4-flophenyl)propan-2-yl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



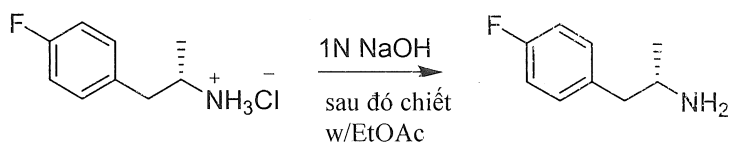
Hợp chất 51.1. 2-(4-flophenyl)-N-metoxý-N-metylaxetamit. Dung dịch đã khuấy chứa axit 2-(4-flophenyl)axetic (15g, 97,32mmol, 1,00 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (300mL), được bổ sung metoxý(metyl)amin hydroclorua (11,1g, 113,79mmol, 1,20 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (12g, 98,22mmol, 1,00 đương lượng), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua (28,2g, 147,10mmol, 1,50 đương lượng), và DIEA (37,5g, 290,14mmol, 3,00 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó pha loãng với EtOAc (150ml). Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl 1N (2 x 150ml) và nước muối (2 x 150ml). Sau đó nó được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc/ete dầu mỏ (1:3)). Tạo ra 18g (88%) hợp chất theo đề mục là dầu màu vàng. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,29-7,25 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).



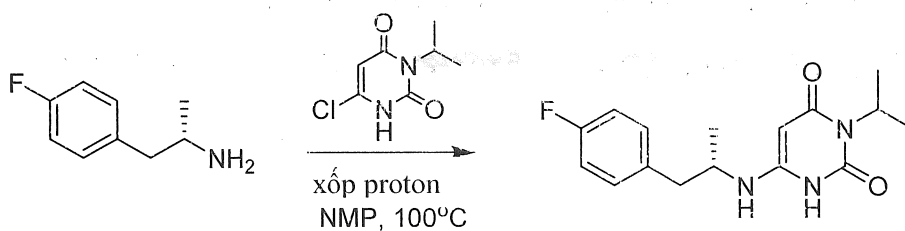
Hợp chất 51.2.2-(4-florophenyl)axetaldehyt. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 51.1 (3g, 15,21mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (60ml) trong argon ở -10°C , bổ sung LiAlH_4 (1,15g, 30,30mmol, 2,00 đương lượng) làm nhiều mẻ (cần thận trọng, phản ứng tỏa nhiệt). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi được làm lạnh đến -10°C . Phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách thận trọng bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (50ml). Chất rắn tạo ra được lọc và dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lóp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng anhydrous Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,5g (thô) hợp chất theo đề mục dưới dạng dầu màu vàng.



Hợp chất 51.3.(S)-1-(4-florophenyl)propan-2-amin hydroclorua. Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo phương pháp mô tả đối với quy trình điều chế hợp chất 5.3, sử dụng hợp chất 51.2 thay cho 3,5-diflobenzaldehyt. LC/MS: m/z (ES^+) 154 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

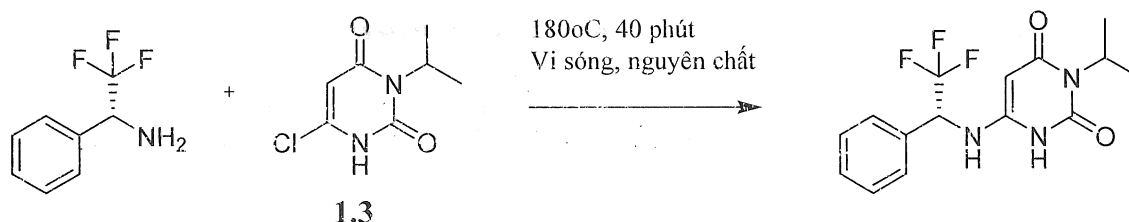


Hợp chất 51.4.(S)-1-(4-florophenyl)propan-2-amin. Dung dịch chứa NaOH 1N (5ml), được bổ sung hợp chất 51.3 (300mg, 1,59mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong một giờ ở 25°C . Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 160mg (65%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES^+) 154 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Hợp chất 51. (S)-6-((1-(4-fluorophenyl)propan-2-yl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 51.4 (160mg, 1,04mmol, 2,00 đương lượng) trong NMP (0,5ml) được bổ sung hợp chất 1.3 (99mg, 0,52mmol, 1,00 đương lượng) và xốp proton (168mg, 0,78mmol, 1,50 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 5 giờ ở 100°C trong bồn dầu. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn (100mg) được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế để thu được 30mg (19%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu xám. LC/MS: m/z (ES+) 306 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 5,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

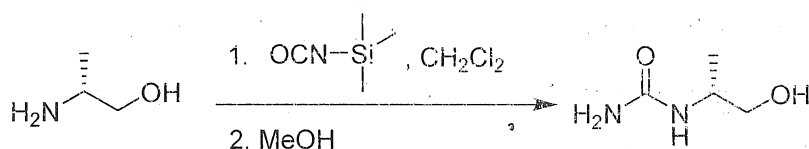
Ví dụ 52. Quy trình điều chế (R)-3-isopropyl-6-((2,2,2-trifluor-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion(52).



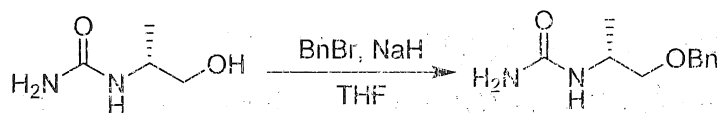
Ống vi sóng thể tích 0,2-0,5ml được bổ sung hợp chất 1.3 (85mg, 0,45mmol) và (R)-2,2,2-trifluor-1-phenyletan-1-amin (200 uL, dư). Hỗn hợp phản ứng được đậy kín và gia nhiệt ở 180°C trong bình phản ứng vi sóng trong 40

phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội nhiệt độ xung quanh và sau đó NMP (1ml) được bổ sung để hòa tan hoàn toàn chất rắn. Tiếp sau, bổ sung hỗn hợp tỷ lệ H₂O/CH₃CN 2:1 (6ml) tạo ra kết tủa. Chất rắn được tách bằng cách lọc, rửa bằng H₂O và làm khô để tạo ra 50mg (34%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 328 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,79 (br s, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 5,66-5,56 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 6H).

Ví dụ 53. Quy trình điều chế 3-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-(((S)-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

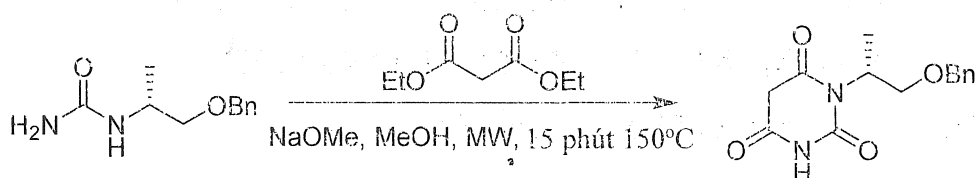


Hợp chất 53.1. (R)-1-(1-hydroxypropan-2-yl)urea. Dung dịch đã khuấy chứa (R)-(-)-2-amino-1-propanol (0,65g, 8,68mmol, 1 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (10ml) trong điều kiện N₂ ở 0°C, được nhỏ giọt trimethylsilyl isoxyanat vào (1,00g, 8,68mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong khi từ từ làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi làm lạnh đến 0°C, CH₃OH (10ml) được nhỏ giọt vào. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất theo đề mục (1,02g, 99%) là chất rắn màu trắng.

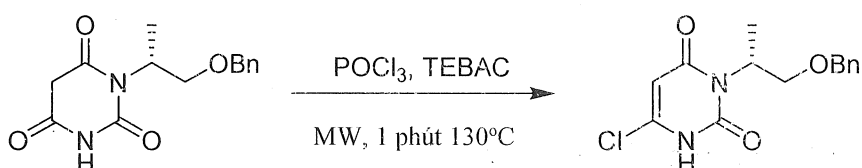


Hợp chất 53.2. (R)-1-(1-(benzyloxy)propan-2-yl)urea. Hỗn dịch chứa natri hydrua (0,52g, 13,2mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (10ml) ở 0°C, được bổ sung hợp chất 53.1 (1,02g, 8,67mmol, 1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở 0°C trong điều kiện N₂ trước khi bổ sung benzyl

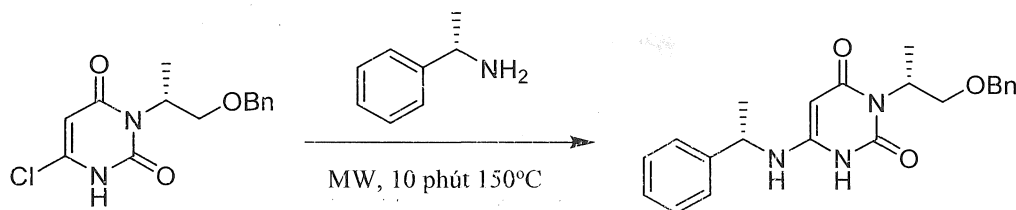
bromua (1,03ml, 8,67mmol, 1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong khi từ từ làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng H₂O (3ml) và chiết vào EtOAc (15ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (CH₃OH 10% trong CH₂Cl₂) để tạo ra 510mg (28%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+) 209 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δppm 7,42 - 7,27 (m, 5H), 4,79 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H).



Hợp chất 53.3. (R)-1-(1-(benzyloxy)propan-2-yl)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Ống vi sóng chứa hợp chất 53.2 (0,51g, 2,42mmol, 1 đương lượng) trong CH₃OH (10ml), được bổ sung diethyl malonat (2,55g, 2,55mmol, 1,05 đương lượng) sau đó natri metoxit (25% trọng lượng, dung dịch trong CH₃OH, 1,31g, 6,06mmol, 2,5 đương lượng). Ống được đậy và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng trong 15 phút ở 150°C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng H₂O (2ml) và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng HCl đặc. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình phản ứng đáy tròn và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (CH₃OH 5% trong CH₂Cl₂) để tạo ra 0,62g (92%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 277 (M+H)⁺, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δppm 7,99 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,56 (q, J = 1,57 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

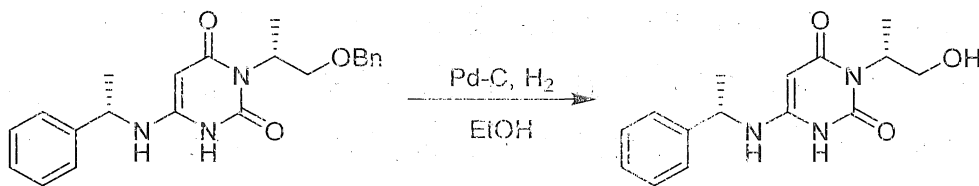


Hợp chất 53.4. (R)-3-(1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-clopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Ống vi sóng chứa hợp chất 53.3 (0,25g, 0,91mmol, 1 đương lượng), được bổ sung triethylbenzylamoni clorua (0,28g, 1,26mmol, 1,4 đương lượng) và POCl₃ (1mL). Ống này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng trong 1 phút ở 130°C. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình phản ứng đáy tròn và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hoà tan trong CH₂Cl₂ (5mL) và nước (2ml) được bổ sung cẩn thận vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 5% CH₃OH trong CH₂Cl₂) để tạo ra 150mg (55%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+) 295 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,27 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 5,32- 5,21 (m, 2H), 4,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,0, 9,2 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H).



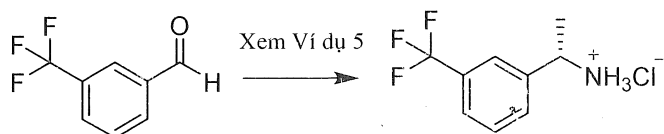
Hợp chất 53. 3-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-(((S)-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Ống vi sóng chứa (S)-α-methylbenzylamin (1.5ml), bổ sung hợp chất 53.4 (0,12g, 0,42mmol). Ống này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng trong 10 phút ở 150°C. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút silica gel (10% CH₃OH trong CH₂Cl) và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hoà tan trong CH₂Cl₂ (10ml) và được rửa bằng HCl 10% (5ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô để tạo ra 150mg (94%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+)380 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δppm 9,96 (br s 1H), 7,35-7,24 (m, 10H), 4,70 (br s, 1H), 4,53-4,41 (m, 4H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 1,49 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 54. Quy trình điều chế 3-((R)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(((S)-1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion(54).

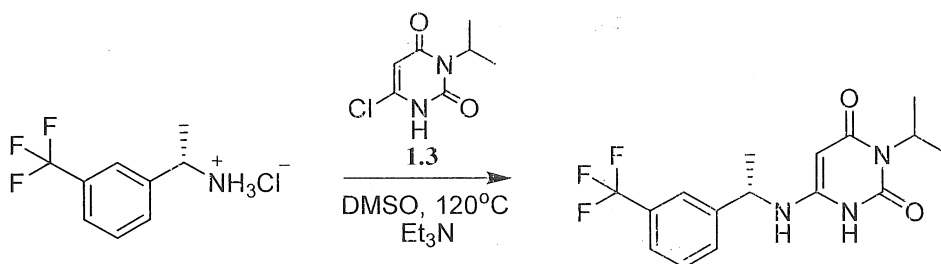


Dung dịch chứa hợp chất 53 (0,10g, 0,26mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (2ml) được bổ sung paladi trên cacbon (lượng nạp 10% trọng lượng (phần khô), cacbon hoạt tính nền, trợ ẩm, dạng Degussa, 0,025g). Bình thốt cổ phản ứng được làm sạch bằng nitơ và sau đó được nối với bong bóng $H_{2(g)}$. Hỗn hợp phản ứng được hút chân không và sau đó nạp đầy $H_{2(g)}$. Quy trình bơm/xả sạch được lặp ba lần và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi xả sạch bằng nitơ, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được phân tán trong CH_3CN (2ml) và chất kết tủa được tách bằng cách lọc. Chất kết tủa được hoà tan trong $CH_2Cl_2:CH_3OH$ (1:1, 2ml) và được lọc qua phễu lọc 2 μ M PTFE 25mm và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 27mg (35%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES $^{+}$) 290 ($M+H$) $^{+}$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9,67 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 5,64 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,70$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 7,00$ Hz, 3H).

Ví dụ 55. Quy trình điều chế (S)-3-isopropyl-6-((1-(3-(triflometyl)phenyl)ethyl)amino) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

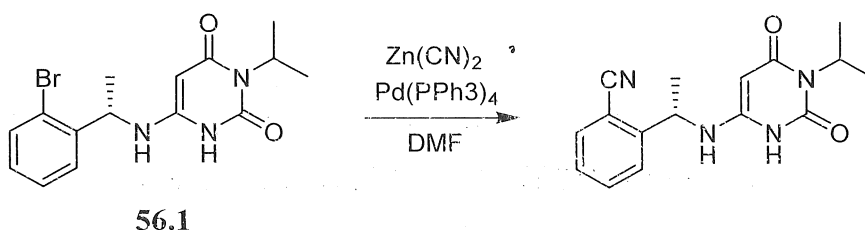


Hợp chất 55.1. (S)-1-(3-(triflometyl)phenyl)etan-1-amin hydroclorua. Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo phương pháp mô tả đối với quy trình điều chế hợp chất 5.3, sử dụng 3-(triflometyl)benzaldehyt thay cho 3,5-diflobenzaldehyt.



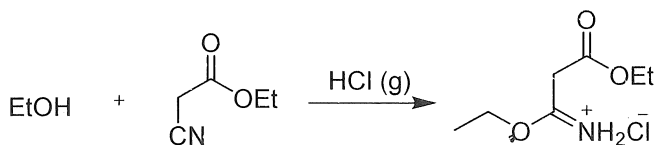
Hợp chất 55. (S)-3-isopropyl-6-((1-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 55.1 (59,8mg, 0,27mmol, 1,00 đương lượng) trong DMSO (1,5ml) trong điều kiện áp suất argon trơ, được bổ sung Et₃N (0,2ml) và hợp chất 1.3 (50mg, 0,27mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 6 giờ ở 120°C trong bồn dầu. Sau khi làm mát, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được (75mg) được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế để tạo ra 6,5mg (7%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 342 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,20 (br, 1H), 6,02 (br, 1H), 4,96 (dt, J = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H).

Ví dụ 56. Quy trình điều chế (S)-3-isopropyl-6-((1-(2-xyanophenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (56).



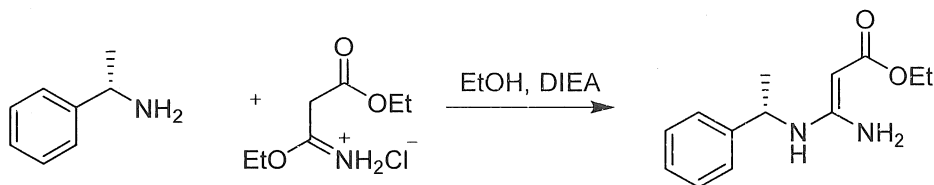
Chất trung gian 56.1 được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 35, sử dụng hợp chất 1.3 và (S)-1-(2-bromophenyl)etan-1-amin hydroclorua (tổng hợp từ 2-bromobenzaldehyt tương ứng bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 6.3). Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 56.1 (40mg, 0,11mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (2ml), được bổ sung $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (20mg, 0,17mmol, 1,50 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi (131mg, 0,11mmol, 0,20 đương lượng). Chú ý: Phản ứng xyanit. Dung dịch tạo ra được khuấy trong điều kiện áp suất argon ở 100°C trong bồn dầu trong 2 giờ. Khi làm mát, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch bão hòa FeSO_4 (5ml). Hỗn hợp tạo ra được pha loãng với EtOAc (20ml) và được rửa bằng dung dịch bão hòa FeSO_4 (2x20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (5mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế bất đối với các điều kiện sau: Cột, Phenomenex Lux-2 5u Xenluloza-2, 30*150mm; pha động, Hexan và EtOH (giữ 50,0% EtOH trong 35 phút); thu được 2,1mg (6%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+) 299 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H -NMR (300 MHz, CD_3CN): δ ppm 8,59 (br s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 5,09-4,94 (m, 3H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,34-1,26 (m, 6H).

Ví dụ 57. Điều chế (S)-3-benzyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

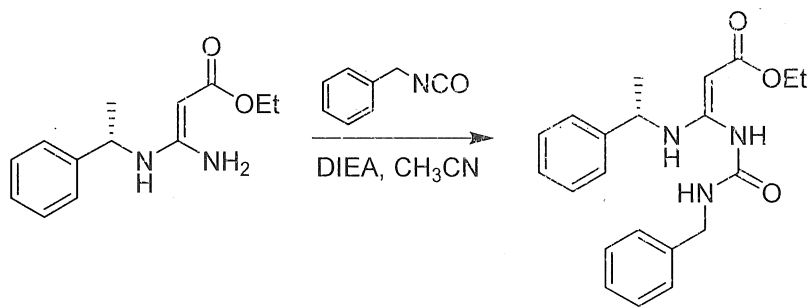


Hợp chất 57.1. 3-etoxy-3-oxo-1-(1-etoxy)propan-1-iminium clorua. Dung dịch đã khuấy chứa etyl xynoacetat (5,0g, 44mmol) trong Et_2O khan (5ml), được bổ sung EtOH tuyệt đối (3ml). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội

0°C và khí HCl được sục trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. Chất kết tủa trắng tạo ra được lọc và rửa bằng Et₂O (40ml) và làm khô để tạo ra (6,99g) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 160 (M+H)⁺.



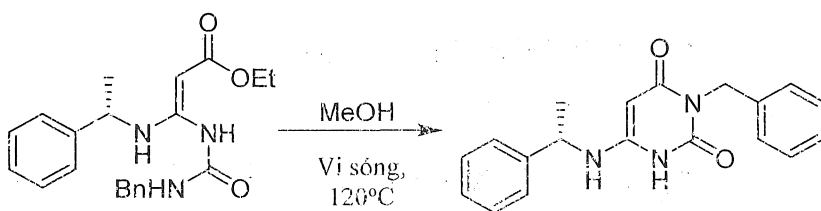
Hợp chất 57.2. Ethyl (S,E/Z)-3-amino-3-((1-phenylethyl)amino)acrylat. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 57.1 (585mg, 3,0mmol) trong EtOH (15ml), được bổ sung DIEA (0,8ml), và (S)- α -metylbenzylamin (290mg, 2,4mmol). Phản ứng được khuấy trong 16 giờ và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, rửa giải bằng CH₃OH trong CH₂Cl₂ (0 đến 10%)) để tạo ra 0,57g (98%) hợp chất theo đề mục là chất dầu trong. Phân tích NMR bộc lộ sản phẩm là hỗn hợp chứa các đồng phân E/Z. LC/MS: m/z (ES⁺) 235 (M+H)⁺.



Hợp chất 57.3. Ethyl (S,Z)-3-(3-benzylureido)-3-((1-phenylethyl)amino)acrylat.

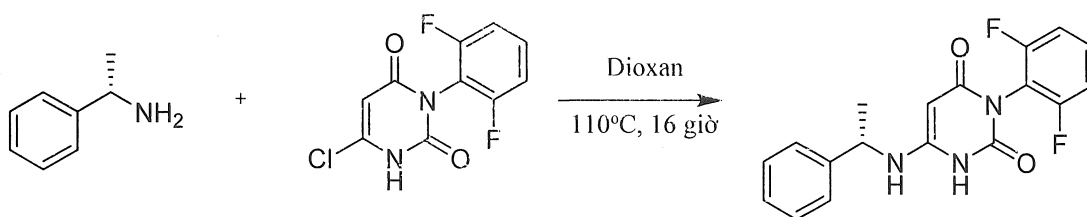
Hai phản ứng được thiết lập song song và được gộp lại sau đó khi cả hai phản ứng hình thành sản phẩm (bằng HPLC). Trong phản ứng đầu tiên, benzyl isoxyanat (150uL, 1,2mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 57.2 (143mg, 0,61mmol) trong CH₃CN (1ml). Sau 10 phút, DIEA (300 uL) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy thêm trong 10 phút và được dập tắt bằng H₂O (12ml). Chất rắn kết tủa và được loại riêng bằng cách lọc. Trong phản

ứng thứ hai, benzyl isoxyanat (150 uL, 1.2mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 57.2 (143mg, 0,61mmol) và DIEA (300uL) trong CH₃CN (1ml). Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng H₂O (10ml). Hỗn hợp tạo ra được pha loãng với EtOAc (40ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được bổ sung dịch lọc từ phản ứng thứ nhất. Các lớp được phân tách và các lớp hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất theo đề mục, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.



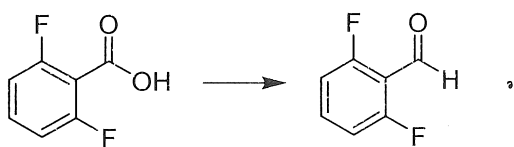
Hợp chất 57. (S)-3-benzyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hai phản ứng được tiến hành và kết hợp sau đó khi cả hai phản ứng hình thành sản phẩm (bằng HPLC). Phản ứng đầu tiên sử dụng 1/3 sản phẩm thô 57.3 trong CH₃OH (1ml). Nó được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 10 phút. 2/3 sản phẩm thô 57.3 trong CH₃OH (2ml) được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ xung quanh, các phản ứng được gộp lại và CH₃OH được loại dưới áp suất giảm. Hỗn hợp tỷ lệ 50/50 của CH₃CN/H₂O với TFA 0,1% (5ml) được bổ sung vào phần cạn thu được. Chất rắn kết tủa và được lọc. Chất rắn màu nâu thu được được rửa bằng EtOAc để tạo ra 7mg hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 322 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,05 (br s, 1H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 6H), 6,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,52 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 58. Quy trình điều chế (S)-3-(2,6-diflophenyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (58).

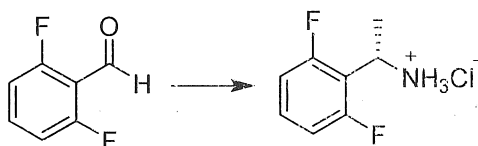


Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo quy trình được thay đổi một chút như mô tả trong Ví dụ 50. Trong đây, 1,4-dioxan được sử dụng làm dung môi và phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo ra được làm mát và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế để tạo ra 19mg hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 344 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,44 (br s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,34-7,16 (m, 3H), 6,91 (br s, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 1,43 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

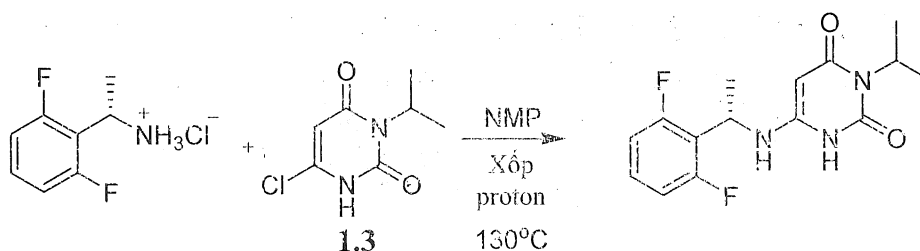
Ví dụ 59. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(2,6-diflophenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



Hợp chất 59.1. 2,6-diflobenzaldehyt. Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo phương pháp mô tả đối với quy trình điều chế 51.2. Trong đó, axit 2,6-diflobenzoic có bán trên thị trường được sử dụng thay thế cho axit 2-(4-flophenyl)axetic.

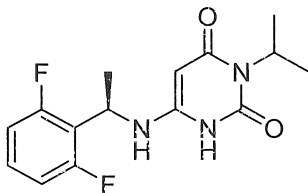


Hợp chất 59.2.(S)-1-(2,6-diflophenyl)etan-1-amin hydroclorua. Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo phương pháp mô tả đối với quy trình điều chế 5.3. Trong đó, hợp chất 59.1 được sử dụng thay thế cho 3,5-diflobenzaldehyt.



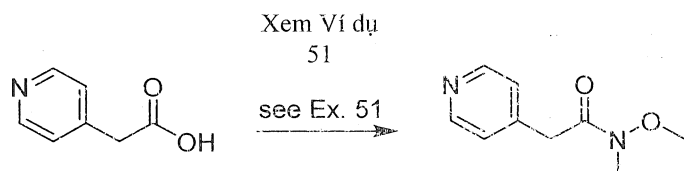
Hợp chất 59. (S)-6-((1-(2,6-diflophenyl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Phản ứng của hợp chất 59.1 với hợp chất 1.3 được tiến hành theo cách tương tự như quy trình mô tả trong Ví dụ 51. Tuy nhiên ở đây, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 130°C trong 5 giờ. Phân tích cho hỗn hợp phản ứng bằng HPLC không đối xứng bộc lộ các lượng dư vượt trội của chất đồng phân đối ảnh. Tiến hành tách chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế không đối xứng với hỗn hợp đồng thể chứa EtOH: Hexan (1:4) làm chất rửa giải từ cột Phenomenex Lux-2 5 μ Xenluloza-2, 30*150mm (chạy 40 phút). LC/MS: m/z (ES+) 310 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (br s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (5 vạch, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

Ví dụ 60. Quy trình điều chế (R)-6-((1-(2,6-diflophenyl)etyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (60R).

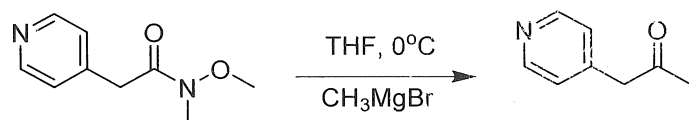


Hợp chất theo đề mục được tạo ra là sản phẩm phụ trong phản ứng hóa học tiến hành trong Ví dụ 59. Nó được tách bằng cách HPLC điều chế không đối xứng với hỗn hợp đồng thể chứa EtOH: Hexan (1: 4) làm chất rửa giải từ cột Phenomenex Lux-2 5 μ Xenluloza-2, 30*150mm (chạy 40 phút). LC/MS: m/z (ES+) 310 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,98-9,61 (br, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (5 vạch, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

Ví dụ 61. Quy trình điều chế (S)-3-isopropyl-6-((1-(pyridin-4-yl)propan-2-yl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

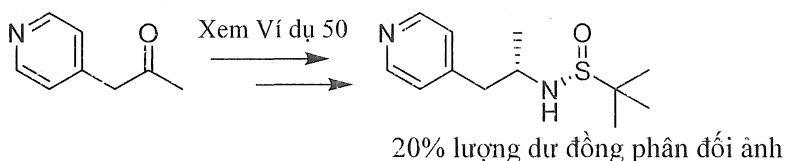


Hợp chất 61.1. N-metoxi-N-metyl-2-(pyridin-4-yl)axetamit. Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo phương pháp mô tả đối với quy trình điều chế 51.1. Trong đó, axit 4-pyridinaxetic có bán trên thị trường được sử dụng được sử dụng thay thế cho axit 2-(4-flophenyl)axetic.

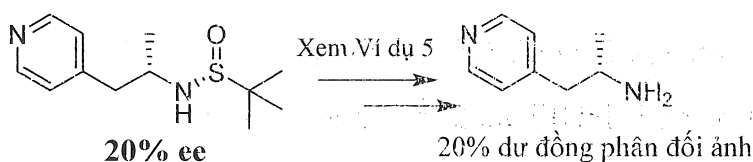


Hợp chất 61.2. 1-(pyridin-4-yl)propan-2-on. Vào bình phản ứng đáy tròn 3 cổ thể tích 250mL được xả sạch và duy trì bằng khí argon trơ, bổ sung THF (70ml) và N-metoxi-N-metyl-2-(pyridin-4-yl)axetamit (7,0g, 0,039mol,

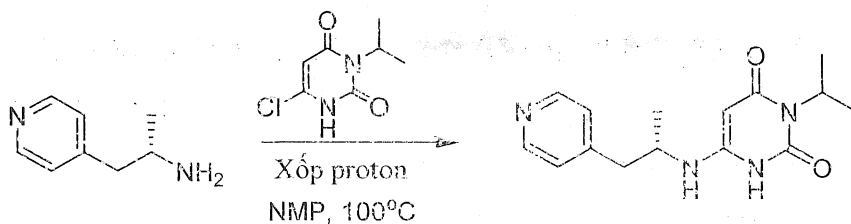
1,0 đương lượng). Hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C và CH_3MgBr (3M trong THF, 65ml, 5,0 đương lượng) được nhỏ giọt vào. Dung dịch tạo ra được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội 0°C và dập tắt bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa (dung dịch, 100ml). Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (3x200ml). Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20:1)) để tạo ra 2,7g (51%) hợp chất theo đề mục là dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,58 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 0,4$ Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).



Hợp chất 61.3. (R)-2-methyl-N-((S)-1-(pyridin-4-yl)propan-2-yl)propan-2-sulfonamid. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo các quy trình mô tả trong Ví dụ 50 sử dụng hợp chất 61.2 thay cho 1-(3-methylphenyl)etanon. Trong đó, phản ứng khử sử dụng L-selectride khiến cho tách hợp chất theo đề mục (61.3) (20% lượng dư chất đồng phân đối ảnh).

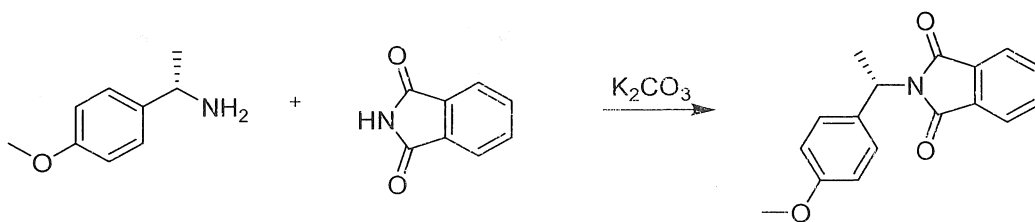


Hợp chất 61.4. (S)-1-(pyridin-4-yl)propan-2-amin. Hợp chất theo đề mục được điều chế sử dụng quy trình hai bước như mô tả trong Ví dụ 5. Đầu tiên, sulfonamid 61.3 được chuyển hóa thành muối hydroclorua bằng cách xử lý với HCl trong 1,4-dioxan (xem quy trình đối với Hợp chất 5.3). Sau đó, loại bazơ muối hydroclorua (xem quy trình đối với Hợp chất 5) thu được hợp chất theo đề mục (~20% lượng dư chất đồng phân đối ảnh).



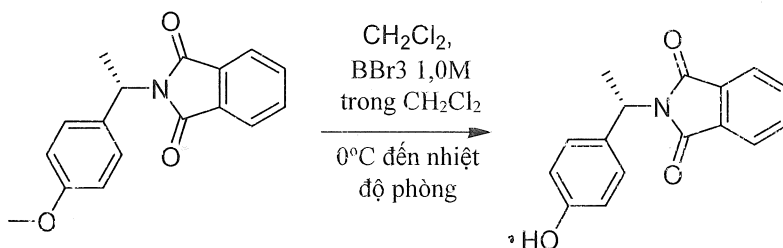
Hợp chất 61. (S)-3-isopropyl-6-((1-(pyridin-4-yl)propan-2-yl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo quy trình mô tả đối với hợp chất 51. Trong đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn (100mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 13,1mg hợp chất theo đề mục là hỗn hợp chứa chất đồng phân đối ảnh. Các chất đồng phân đối ảnh (13,1mg) được tách bằng HPLC điều chế bất đối với cột Chiralpak IC,2*25cm, 5um, sử dụng hỗn hợp đẳng dòng của EtOH: Hexan (1: 3) làm chất rửa giải (chạy 20 phút). Tạo ra 8,2mg (8%) hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: m/z (ES+) 289 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,12 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 62. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

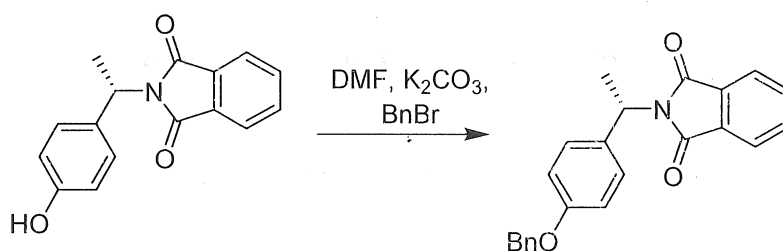


Hợp chất 62.1. (S)-2-(1-(4-(metoxy)phenyl)ethyl)isoindolin-1,3-dion. Vào phthalimit (1,3g, 0,0088 mol) trong ống vi sóng thể tích 2-5ml, bổ sung (S)-1-(4-metoxyphenyl)etan-1-amin (2,20ml, 0,015 mol) và K₂CO₃ (1,2g, 0,0087 mol). Hỗn hợp phản ứng được đẩy lại và gia nhiệt ở 160°C trong 2 phút. Chất

rắn thô thu được được phân tán trong *n*-BuOH và được lọc. Dịch lọc được đặt sang một bên. Chất rắn được rửa bằng H₂O và dịch lọc được bỏ đi. Chất rắn được rửa bằng CH₂Cl₂ và dịch lọc thu được được phân chia bằng H₂O. Các lớp hữu cơ (lớp *n*-BuOH và CH₂Cl₂) được gộp lại và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bằng CH₂Cl₂ làm chất rửa giải để tạo ra 1,6g (64%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: *m/z* (ES⁺) 282 (M+H)⁺.

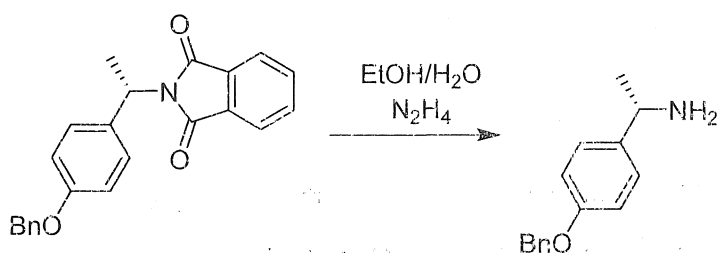


Hợp chất 62.2. (S)-2-(1-(4-hydroxyphenyl)ethyl)isoindolin-1,3-dion. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 62.1 (640mg, 2,28mmol) trong CH₂Cl₂ (8ml) ở 0°C, được bổ sung BBr₃ (1,0M trong CH₂Cl₂, 3ml, từng giọt). Phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nguyên liệu bắt đầu vẫn còn đáng kể nên phản ứng được làm lạnh trở lại đến 0°C. Bổ sung thêm BBr₃ (2ml, 1,0M trong CH₂Cl₂) và phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót lên 5% NaHCO₃ (dung dịch) trong đá. Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng CH₂Cl₂. Phần lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô để tạo ra 500mg (82%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: *m/z* (ES⁺) 268 (M+H)⁺.

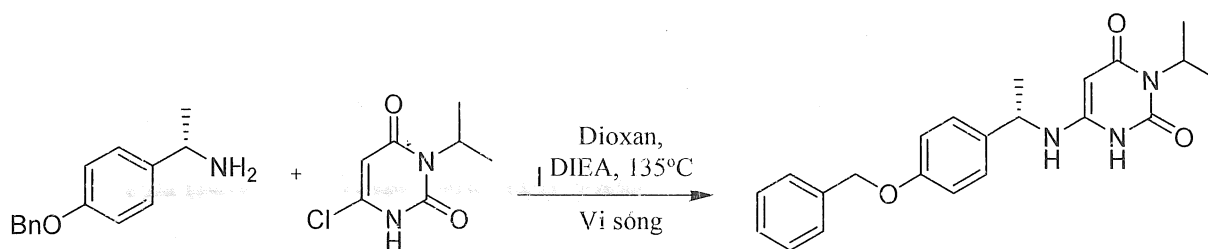


Hợp chất 62.3. (S)-2-(1-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl)isoindolin-1,3-dion. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 62.2 (500mg, 1.87mmol) trong DMF (10ml),

được bổ sung K_2CO_3 (560mg, 4,05mmol, 2,17 đương lượng) và benzyl bromua (0,30ml, 420mg, 2,45mmol, 1,3 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở $120^\circ C$ trong 5 giờ. Phản ứng được làm mát và được lọc. Nước được bổ sung vào (20ml) và EtOAc (60ml) được sử dụng để chiết sản phẩm. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng H_2O , Na_2CO_3 10% (dung dịch), H_2O , và nước muối (2x). Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng CH_2Cl_2) để tạo ra 480mg (72%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES+) 358 (M+H)⁺.



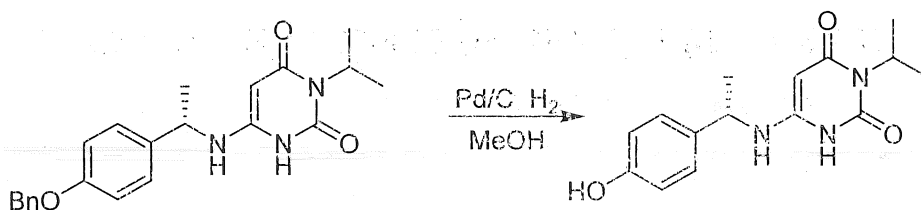
Hợp chất 62.4. (S)-1-(4-(benzyloxy)phenyl)etan-1-amin. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 62.3 (480mg, 1,34mmol) trong hỗn hợp EtOH/ H_2O tỷ lệ 70/30 (20ml) được bổ sung $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,5ml). Phản ứng được khuấy trong 16 giờ và cô. Nguyên liệu thu được được phân chia vào giữa EtOAc và 5% Na_2CO_3 (dung dịch). Các lớp được phân tách và lớp EtOAc được rửa bằng nước muối và được cô để tạo ra 280mg (92%) hợp chất theo đề mục được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS: m/z (ES+) 228 (M+H)⁺.



Hợp chất 62. (S)-6-((1-(4-(benzyloxy)phenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Ống vi sóng thể tích 0,5-2,0ml, được bổ sung 1,4-dioxan (1ml), hợp chất 62.4 (280mg, 1,23mmol), hợp chất 1.3 (250mg, 1,33mmol) và DIEA (400 μL). Hỗn hợp phản ứng được đun lại, gia nhiệt ở

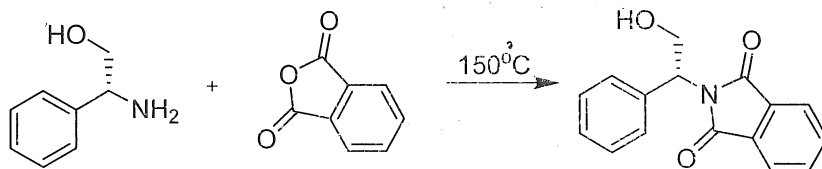
135°C trong bình phản ứng vi sóng trong 1,5 giờ, để mát, và sau đó được cô. Hỗn hợp phản ứng thô được xử lý với CH₃CN/H₂O tỷ lệ 50/50 (TFA 0,1%) dẫn đến kết tủa. Chất rắn được tách bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra 45mg (10%) chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 380 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br, 1H), 7,43-7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,42 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

Ví dụ 63. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(4-hydroxyphenyl)ethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (63).

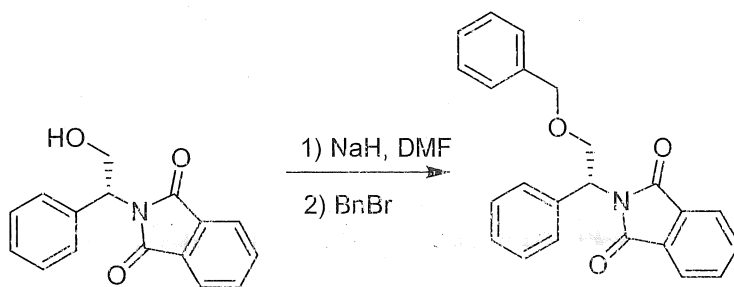


Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 62 (43mg, 0,11mmol) trong CH₃OH (20ml), được bổ sung paladi trên cacbon (50mg, lượng nạp 10% trọng lượng (phần khô), cacbon hoạt tính nền, trợ ẩm, dạng Degussa). Bình phản ứng được xả sạch bằng nitơ sau đó hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong áp suất khí H₂ trong 2 giờ. Sau khi xả sạch hệ thống bằng nitơ, hỗn hợp này được lọc qua celite và cô. Chất rắn tạo ra được hoà tan trong 8ml CH₃CN và sau đó bổ sung 20ml H₂O (TFA 0,1%). Dung dịch được làm lạnh và làm đông khô để tạo ra 29mg (90%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 290 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,70 (br, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

Ví dụ 64. Quy trình điều chế (R)-6-((2-(benzyloxy)-1-phenylethyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

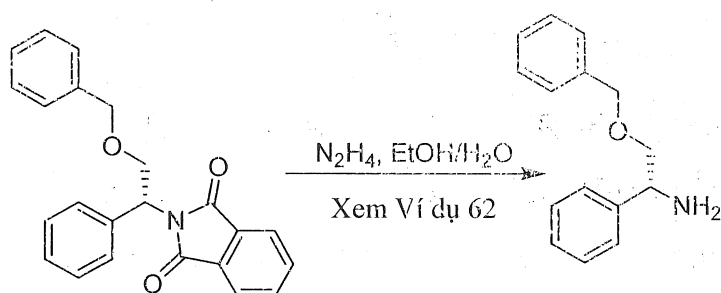


Hợp chất 64.1. (R)-2-(2-hydroxy-1-phenylethyl)isoindolin-1,3-dion. Ống vi sóng thể tích 2,0-5,0ml, được bổ sung (R)-2-amino-2-phenylethanol (1,53g, 0,0112 mol) và anhydrua phtalic (1,65g, 0,0112 mol). Hỗn hợp phản ứng được đun lại và gia nhiệt đến 150°C trong 2 phút trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được làm mát và pha loãng với CH₃CN (2ml), đun lại và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng lần thứ hai ở 140°C trong 20 phút. Chất dễ bay hơi bị loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn tạo ra được phân tán trong EtOAc (50ml). Lọc hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ 5% (dung dịch), H₂O, và nước muối, được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng CH₃OH trong CH₂Cl₂ (0 đến 5%)) để tạo ra 2,81g (94%) hợp chất theo đề mục. LC/MS: m/z (ES⁺) 268 (M+H)⁺.

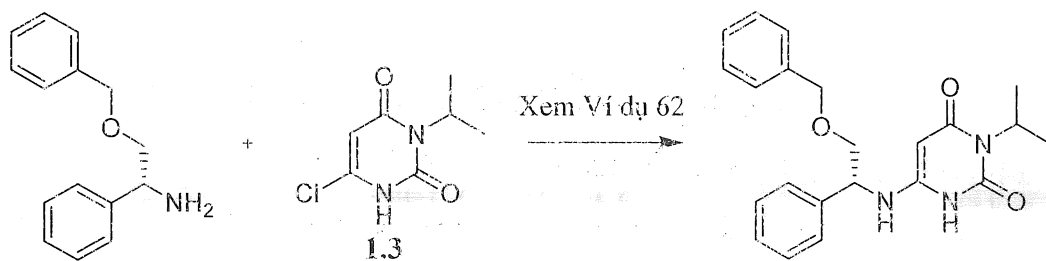


Hợp chất 64.2. (R)-2-(2-(benzyloxy)-1-phenylethyl)isoindolin-1,3-dion. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo cách tương tự như quy trình mô tả đối với hợp chất 62.3. Tuy nhiên, trong trường hợp này, NaH (hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 1.2 đương lượng) được sử dụng thay thế cho K₂CO₃. Cụ thể,

NaH được bổ sung vào ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Phản ứng được làm mát trở lại đến 0°C và sau đó benzyl bromua (1,2 đương lượng) được bổ sung vào. Quy trình thực hiện như mô tả đối với hợp chất 62.3 sau đó sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng CH₂Cl₂) thu được hợp chất theo đề mục với hiệu suất 59%. LC/MS: m/z (ES+) 358 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,84-7,79 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 8H), 5,62 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H).



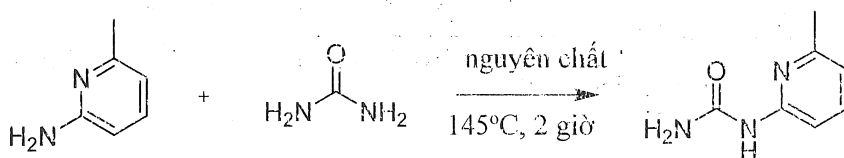
Hợp chất 64.3. (R)-2-(benzyloxy)-1-phenyletan-1-amin. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo cách tương tự như quy trình mô tả đối với hợp chất 62.4. LC/MS: m/z (ES+) 228 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,40-7,24 (m, 10H), 4,56 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 8,8, 3,7 Hz, 1 H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H).



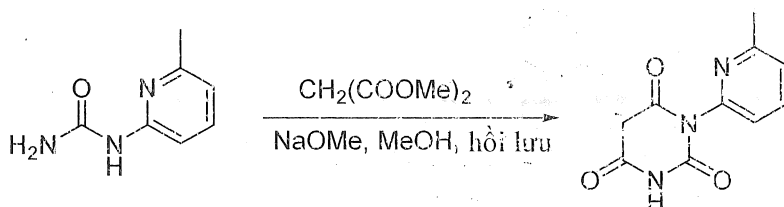
Hợp chất 64. (R)-6-((2-(benzyloxy)-1-phenyletyl)amino)-3-isopropylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo cách tương tự như quy trình mô tả đối với hợp chất 62. Tuy nhiên ở đây, phản ứng được gia nhiệt ở 140°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng thô được xử lý với CH₃CN/H₂O tỷ lệ 50/50 (TFA 0,1%) tạo ra kết tủa. LC/MS: m/z

(ES⁺) 380 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br, 1H), 7,36-7,26 (m, 10H), 6,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

Ví dụ 65. Quy trình điều chế (S)-3-(6-methylpyridin-2-yl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

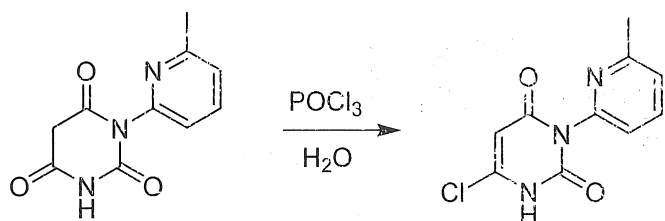


Hợp chất 65.1. 1-(6-methylpyridin-2-yl)ure. Bình phản ứng đáy tròn thể tích 25 mL được xả sạch và duy trì bằng khí argon trơ, bổ sung ure (1,48g, 24,64mmol, 1,00 đương lượng) và 6-methylpyridin-2-amin (3g, 27,74mmol, 1,00 đương lượng). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 2 giờ ở 145°C. Sau khi làm mát, sản phẩm thô (4 g) được tinh chế bằng CombiFlash: Cột, C18 silica gel; sử dụng pha động gồm CH₃CN:H₂O = 0:100 đến CH₃CN:H₂O = 50:50 trong 40 phút. Việc này gây tách 1,2g (32%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

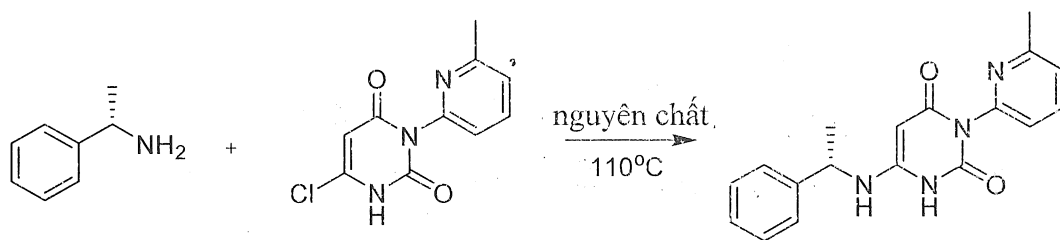


Hợp chất 65.2. 1-(6-methylpyridin-2-yl)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Hợp chất theo đề mục được điều chế theo cách tương tự như quy trình mô tả đối với hợp chất 1.2. Tuy nhiên ở đây, sau khi khuấy qua đêm ở 65°C, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được kết tủa từ CH₃OH:Et₂O (1:50). Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và hòa tan trong

CH₃OH (50ml). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7 bằng nhựa trao đổi ion cation (Dowex 50WX8-100, 5g). Chất rắn được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm thu được 0,5g (29%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,27 (br s, 1H), 7,69 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).



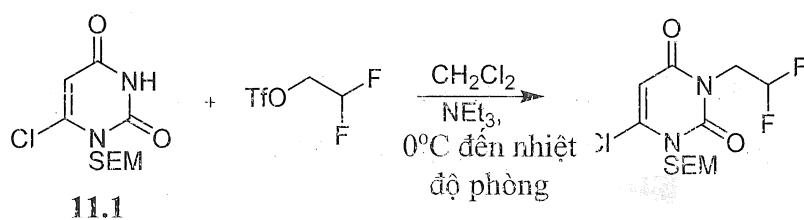
Hợp chất 65.3. 6-clo-3-(6-methylpyridin-2-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch đã khuấy chứa 65,2 (500mg, 2,28mmol, 1,00 đương lượng) trong POCl₃ (5ml) ở 0°C được bổ sung một giọt (~20μL) H₂O. Dung dịch tạo ra được làm ấm đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 30 phút., gia nhiệt đến 70 °C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan cẩn thận trong 10ml nước đá. Độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng nhựa trao đổi ion anion (nhựa trao đổi anion styren bazơ mạnh dạng hoạt động 201×4(711), 20 g) và chất rắn được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm thu được 0,2g (37%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng.



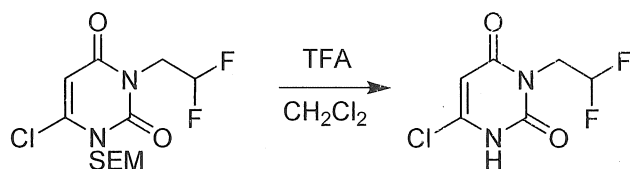
Hợp chất 65. (S)-3-(6-methylpyridin-2-yl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Bình phản ứng đáy tròn thể tích 10mL được xả sạch và duy trì bằng khí argon trơ, được bổ sung (S)-α-methylbenzylamin (0,5mL) và hợp chất 65.3 (200mg, 0,84mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 110°C. Sau khi làm mát, hỗn hợp thu được này được cô trong chân không. Phần cặn (100mg) được tinh chế

bằng RP-HPLC điều chế với các điều kiện sau: Cột, Cột XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150mm,; pha động, H₂O với NH₄(HCO₃) 0,05% và CH₃CN (CH₃CN 15% đến 80% trong 8 phút); Tạo ra 28,8mg (11%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 323 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39- 7,22 (m, 7H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (br, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 66. Quy trình điều chế (S)-3-(2,2-difloetyl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

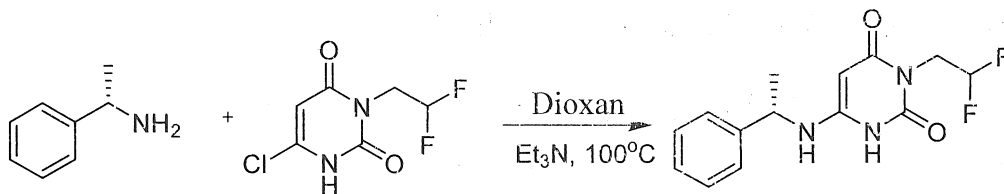


Hợp chất 66.1. 6-clo-3-(2,2-difloetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 11.1 (130mg, 0,47mmol) và Et₃N (0,2ml) trong CH₂Cl₂ (2ml) ở 0°C, được bổ sung 2,2-difloetyl triflometansulfonat (0,10ml). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô để tạo ra hợp chất theo đề mục trong hỗn hợp thô.



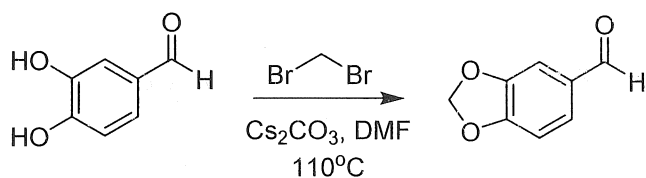
Hợp chất 66.2. 6-clo-3-(2,2-difloetyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Sản phẩm thô 65.1 được hoà tan trong CH₂Cl₂/TFA (1:1, 4ml) và khuấy trong 3 giờ và cô. Nguyên liệu thu được được xử lý với NaHCO₃ 5% (dung dịch) cho đến

khi độ pH = 7. Ethyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp này và các lớp được phân tách. Lớp nước được cô. Chất rắn tạo ra được phân tán trong CH₃CN (15ml) và được loại bằng cách lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra 52mg hợp chất theo đề mục.



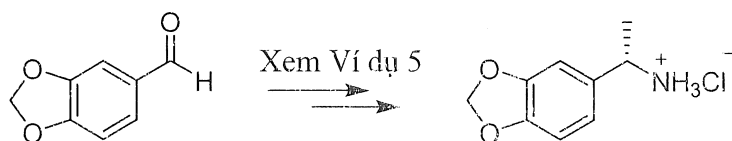
Hợp chất 66. (S)-3-(2,2-difluoroethyl)-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 66.2 (52mg, 0,25mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) được bổ sung Et₃N(100 uL) và (S)- α -methylbenzylamin (188mg, 1,55mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở 100°C trong 32 phút, làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và sau đó cô. Cặn thu được được hoà tan trong CH₃CN/H₂O tỷ lệ 2:3 (10ml) bằng 2 giọt TFA (~40 uL). Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế để tạo ra 8mg (11%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 296 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,20 (br s, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (tt, J = 56,0, 4,5 Hz, 1H), 4,54 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,02 (td, J = 14,3, 4,7 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 67. Quy trình điều chế (S)-6-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)amino)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

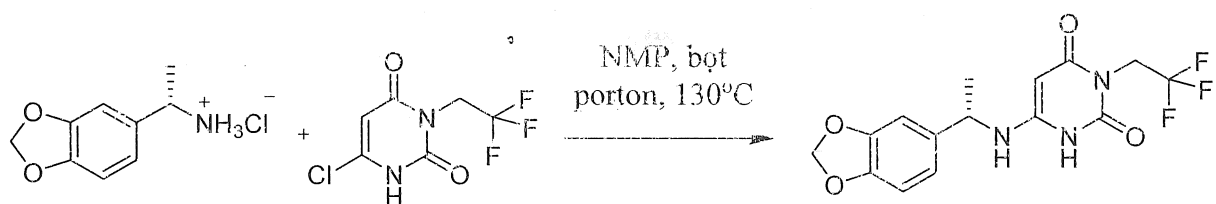


Hợp chất 67.1. 2H-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyt. Dung dịch đã khuấy chứa 3,4-dihydroxybenzaldehyt (10g, 72,40mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (150ml) được bổ sung xesi cacbonat (35,4g, 108,31mmol, 1,50 đương lượng) và dibromometan (18,7g, 107,57mmol, 1,50 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 2 giờ ở 110°C. Dung dịch được làm nguội nhiệt độ

phòng và chất rắn được loại bằng cách lọc. Dịch lọc được pha loãng với H₂O (300ml). Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (2x300ml). Lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/ete dầu mỏ (1:9) để thu được 8g (74%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1Hz, 1H), 6,08 (s, 2H).

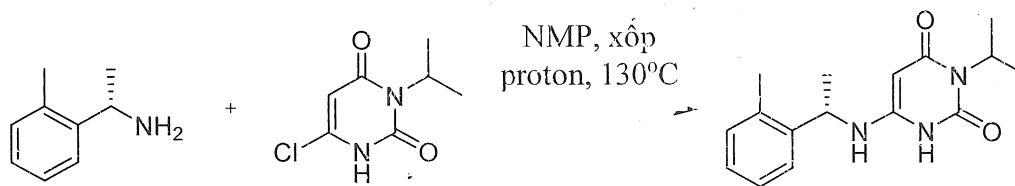


Hợp chất 67.2. (S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etan-1-aminhydroclorua. Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo phương pháp mô tả đối với quy trình điều chế 5.3. Trong đó, hợp chất 67.1 được sử dụng thay thế cho 3,5-diflobenzaldehyt. LC/MS: m/z (ES⁺) 166 (M+H)⁺.



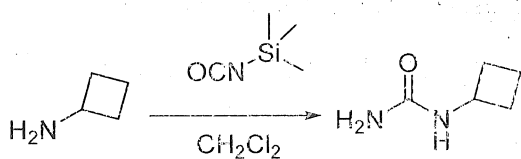
Hợp chất 67. (S)-6-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etyl)amino)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất theo đề mục được tổng hợp theo phương pháp mô tả trong Ví dụ 59. Trong đó, hợp chất 67.2 được sử dụng thay thế cho (S)-1-(2,6-diflophenyl)etan-1-amin hydroclorua và 6-clo-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion được sử dụng (tổng hợp theo phương pháp mô tả trong Ví dụ 1) thay thế cho hợp chất 1.3. LC/MS: m/z (ES⁺) 358 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 6,94 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 3H), 6,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 68. Quy trình điều chế (S)-3-isopropyl-6-((1-(o-tolyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (68).



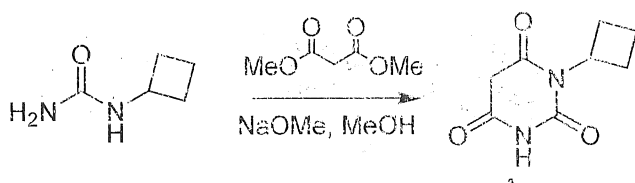
Dung dịch đã khuấy chứa (1S)-1-(2-metylphenyl)etan-1-amin (310mg, 2,29mmol, 1,50 đương lượng) trong NMP (1ml) được bổ sung xốp proton (491,4mg, 2,30mmol, 1,50 đương lượng) và hợp chất 1.3 (288mg, 1,53mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 1 giờ ở 130°C trong bồn dầu, làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và sau đó pha loãng với DMSO (2ml). Chất rắn được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng Flash-HPLC điều chế với các điều kiện sau: Cột: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; Pha động A: H₂O/TFA 0,05%, Pha động B: CH₃CN; Tốc độ dòng: 20ml/phút; Gradient: 30% B đến 70% B trong 10 phút. Thu được 50mg sản phẩm thô sau đó được tách bằng HPLC điều chế bất đối với các điều kiện sau: Cột, Chiralpak IC, 2*25cm, 5um; pha động, hexan và etanol (9:1, 15 phút). Tạo ra 35,6mg (8%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 288 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,76(br s, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,24-7,14 (m, 3H), 6,48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,60 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 69. Quy trình điều chế (S)-3-xyclobutyl-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

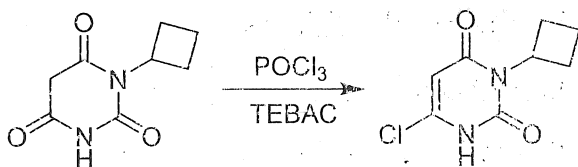


Hợp chất 69.1. 1-xyclobutylure. Dung dịch đã khuấy chứa xyclobutanamin (40g, 562,42mmol, 1,00 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (400ml) ở

0°C, được bổ sung từng phần trimethylsilyl isoxyanat (64,70g, 561,60mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và đập tắt bằng cách bổ sung CH₃OH (80ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng Et₂O (2x100ml) và lọc, thu được 53g (83%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng.¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,17 (d, J=9,0Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).

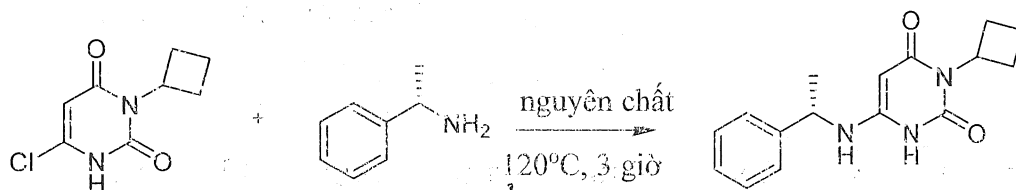


Hợp chất 69.2. 1-xyclobutylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Dung dịch đã khuấy chứa natri metoxit (62,43g, 1,156mol, 2,40 đương lượng) trong CH₃OH (500ml), được bổ sung dimetyl malonat (76,42g, 0,578mol, 1,20 đương lượng) và hợp chất 69.1 (55g, 0,48mol, 1,00 đương lượng). Dung dịch tạo ra được gia nhiệt đến 65°C và khuấy qua đêm. Phản ứng được làm mát và đập tắt bằng cách bổ sung H₂O (100ml). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến giá trị 1 bằng HCl đặc. Hỗn hợp tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1) làm chất rửa giải để thu được 60g (68%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng.¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,20 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H).



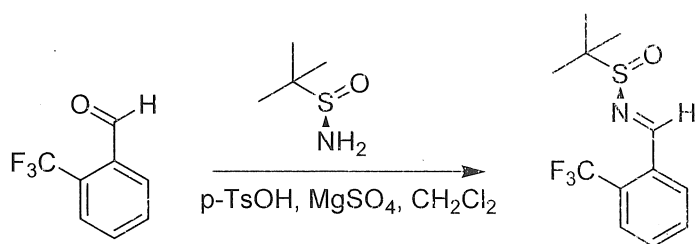
Hợp chất 69.3. 6-clo-3-xyclobutylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 69.2 (80g, 0,44mol, 1,00 đương lượng) và trietylbenzylamoni clorua (140,2g, 0,615mol, 1,40 đương lượng) được bổ sung (300ml). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 65°C và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phản ứng được đập tắt bằng

cách thận trọng bổ sung 1L nước/đá và sau đó độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 1 bằng NaOH 2N (dung dịch). Chất rắn được lọc, được rửa bằng CH₃OH (300ml) và Et₂O (2 x 300ml), và làm khô. Tạo ra 78g (89%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,23 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 2H).

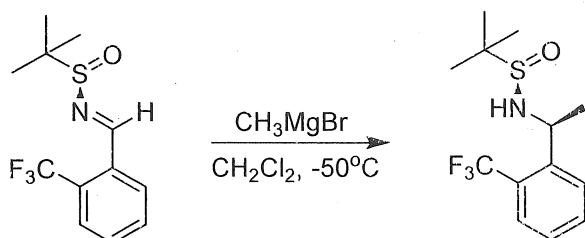


Hợp chất 69. (S)-3-cyclobutyl-6-((1-phenylethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Bình phản ứng đáy tròn 500-mL đã được xả sạch và duy trì bằng khí argon trơ, được bổ sung hợp chất 69.3 (78g, 388,79mmol, 1,00 đương lượng) và (S)-α-metylbenzylamin (150ml, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội nhiệt độ phòng, pha loãng với CH₃OH (1L) và làm lạnh tiếp đến 0°C. Chất rắn tạo ra được lọc, được rửa bằng Et₂O (2 x 300ml), và được làm khô trong chân không để thu được 57,25g (52%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES⁺) 286 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,94 (br s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8Hz, 3H).

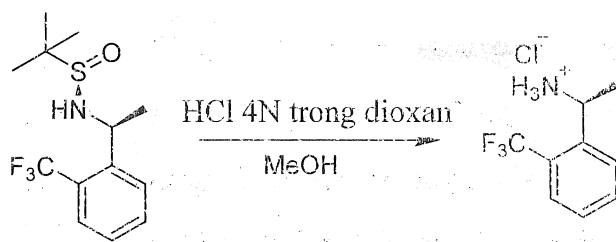
Ví dụ 70. Quy trình điều chế (S)-3-isopropyl-6-((1-(2-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



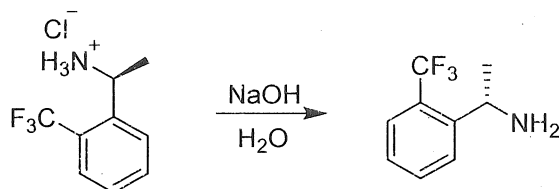
Hợp chất 70.1. (R,E)-2-metyl-N-(2-(triflometyl)benzyliden)propan-2-sulfinamit. Bình thốt cổ đáy tròn 100ml được xả sạch và duy trì bằng khí argon tro, được bổ sung CH_2Cl_2 (50ml), 2-(triflometyl)benzaldehyt (2,01g, 11,54mmol, 1,00 đương lượng), (R)-(+)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,68g, 13,86mmol, 1,20 đương lượng), pyridin p-toluensulfonat(0,145g, 0,05 đương lượng) và magie sulfat (6,93g, 5,00 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 48 giờ ở 40°C. Hỗn hợp này được làm nguội nhiệt độ phòng và chất rắn được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và căn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc/ete dầu mỡ (1:20)). Tạo ra 0,96g (30%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: m/z (ES+) 278 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,82-8,80 (m, 1H), 8,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 1,22 (s, 9H).



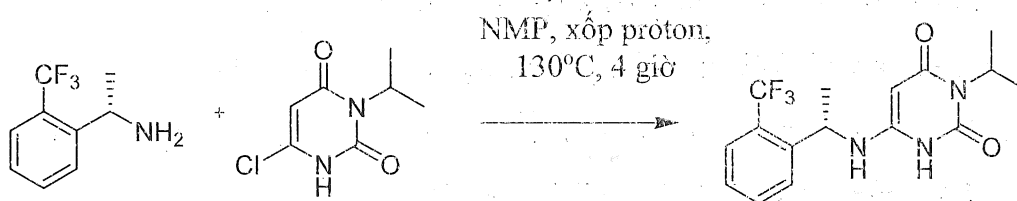
Hợp chất 70.2. (R)-2-metyl-N-((1S)-1-(2-(triflometyl)phenyl)-etyl)propan-2-sulfinamit. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 70.1 (578mg, 2,08mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (20ml) ở -50°C được bổ sung từng giọt 3M metylmagie bromua trong Et₂O (1,4ml, 4,20mmol, 2,0 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy ở -50°C trong 2,5 giờ và ở nhiệt độ phòng thêm trong 10 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (10ml) và sau đó cô dưới áp suất giảm. Căn thu được được xử lý với H₂O (50ml) và chiết với CH_2Cl_2 (2x50ml). Lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô trên Na₂SO₄, và cô dưới áp suất giảm. Tạo ra 700mg (60% độ dư chất đồng phân không đối quang) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng. LC/MS: m/z (ES+) 294 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,77-7,74 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 5,53 (d, J = 4,5Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 1,42 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).



Hợp chất 70.3. (S)-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)etan-1-amin hydroclorua. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 70.2 (700mg, 2,39mmol, 1,00 đương lượng) trong CH₃OH (4ml), bổ sung từng giọt HCl 4N trong 1,4-dioxan (2ml). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó cô dưới áp suất giảm. Chất rắn được kết tủa bằng cách bổ sung Et₂O (5ml). Chất rắn được lọc và làm khô thu được hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng (0,32g, 60%).



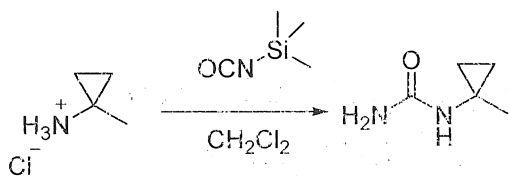
Hợp chất 70.4. (S)-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)etan-1-amin. Bình phản ứng đáy tròn 50-mL được bổ sung hợp chất 70.3 (320mg, 1,43mmol, 1,00 đương lượng) và natri hydroxit (80mg, 2,00mmol, 1,40 đương lượng) trong H₂O (20ml). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó chiết với EtOAc (20ml). Lớp hữu cơ được gộp lại và cô dưới áp suất giảm. Thu được 190mg (70%) hợp chất theo đề mục là chất dầu màu vàng nhạt.



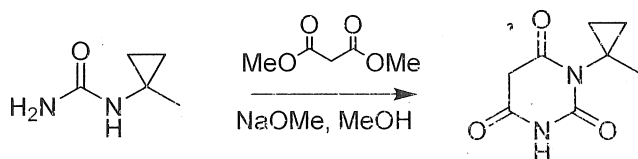
Hợp chất 70. (S)-3-isopropyl-6-((1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Bình phản ứng đáy tròn 10-mL đã được xả sạch và duy trì bằng khí argon trơ, được bổ sung NMP (2ml), hợp chất 70.4 (160mg, 0,85mmol, 1,00 đương lượng), hợp chất 1.3 (160mg, 0,85mmol, 1,00 đương lượng), và xấp proton (273mg, 1,28mmol, 1,5 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 4 giờ ở 130°C. Sản phẩm thô (200mg) được tinh chế bằng

HPLC điều chế bất đối với các điều kiện sau: Cột, Phenomenex Lux-2 5u Xenluloza-2, 30*150mm; pha động, Hex-HPLC và etanol-HPLC (giữ 20% etanol-HPLC trong 14 phút); Bộ dò, uv 254/220nm. Thu được 160mg sản phẩm thô. Nguyên liệu thu được (60mg) được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế bất đối với các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux-2 5u Xenluloza-2 30*150mm; Pha động và Gradient: Hex: EtOH=80:20; Thời gian lưu (đỉnh 2)(phút): 11,106. Tạo ra 30mg hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 342 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,84 (br, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,46 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,25 (d, J=7,2 Hz, 6H).

Ví dụ 71. Quy trình điều chế (S)-3-(1-metylcyclopropyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

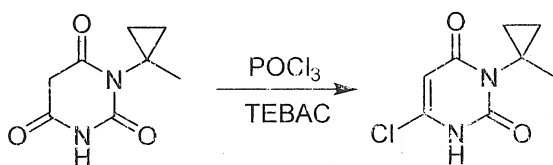


Hợp chất 71.1. 1-(1-metylcyclopropyl)ure. Dung dịch đã khuấy chứa muối 1-metylcyclopropan-1-amin hydroclorua (429mg, 3,99mmol, 1,00 đương lượng) và trietylamin (268mg, 2,65mmol, 1,00 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (6ml), được bổ sung trimetylsilyl isoxyanat (366mg, 3,18mmol, 1,20 đương lượng). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và đập tắt bằng cách bổ sung từng giọt CH₃OH (2ml) ở 0°C. Dung dịch tạo ra được để ẩm đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được kết tủa từ CH₃OH:Et₂O (1:40) thu được 300mg (66%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng.

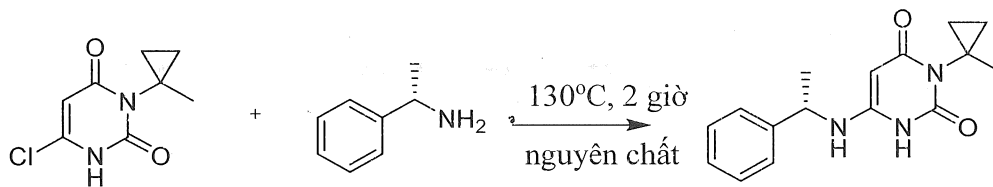


Hợp chất 71.2. 1-(1-metylcyclopropyl)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 71.1 (320mg, 2,80mmol, 1,0 đương

lượng) trong CH₃OH (2ml) được bổ sung natri metoxit (390mg, 7,2mmol, 2,5 đương lượng) và dimetyl malonat (380mg, 2,88mmol, 1,0 đương lượng). Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm ở 65°C. Sau khi làm mát, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H₂O (100ml). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 2 bằng HCl đặc và hỗn hợp tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với EtOAc/ete dầu mỏ (1:3) làm chất rửa giải. Thu được 100mg (20%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,04 (br, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,00-, 0,86 (m, 4H).



Hợp chất 71.3. 6-clo-3-(1-metylxcyclopropyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 71.2 (100mg, 0,55mmol, 1,00 đương lượng) và trietylbenzylamoni clorua (180mg, 0,79mmol, 1,00 đương lượng), được bổ sung POCl₃ (2ml). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 50°C và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được dập tắt cẩn thận bằng cách bổ sung 10ml nước/đá và chiết bằng EtOAc (2 x 30ml). Lốp hữu cơ được gộp lại và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với CH₂Cl₂/CH₃OH (10:1) làm chất rửa giải để thu được 40mg (36%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu vàng.



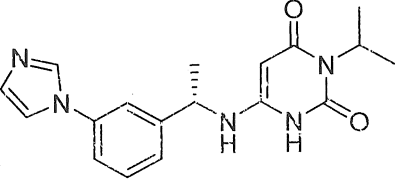
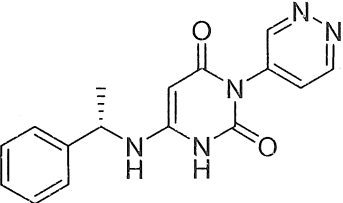
Hợp chất 71. (S)-3-(1-metylxcyclopropyl)-6-((1-phenyletyl)amino)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Hợp chất 71.3 (40mg, 0,20mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung (S)-α-metylbenzylamin (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 130°C và sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng RP-HCLC điều chế với các điều kiện sau: Cột: X

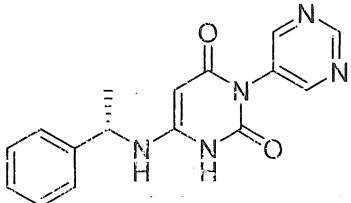
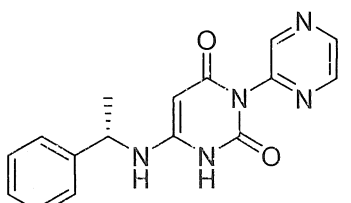
Bridge C18, 19*150 mm, 5µm; Pha động A: H₂O/TFA 0,05%, Pha động B: CH₃CN; Tốc độ dòng: 20ml/phút; Gradient: 30% B đến 70% B trong 10 phút. Thu được 15,1 mg (27%) hợp chất theo đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z (ES+) 286 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ ppm 8,41 (br, 1H), 7,42-7,29 (m, 5H), 5,79 (br, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,47 (d, J=6,9Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H).

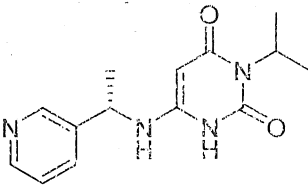
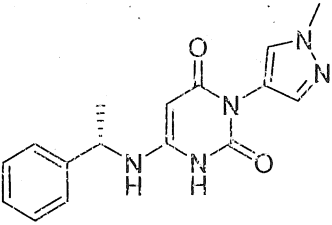
Ví dụ 72. Quy trình điều chế các hợp chất pyrimidindion khác.

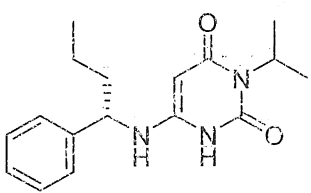
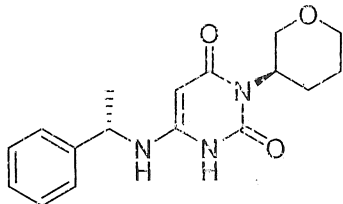
Các hợp chất trong bảng 1B được điều chế theo các ví dụ như được mô tả trên đây (các phương pháp được lấy làm ví dụ được nêu dưới dạng ‘Ví dụ tham khảo số’)

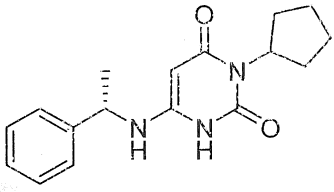
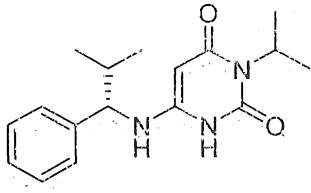
Cấu trúc	Hợp chất số ----- Ví dụ tham khảo số	Khối lượng và/hoặc ¹ H NMR quan sát được
----------	--	--

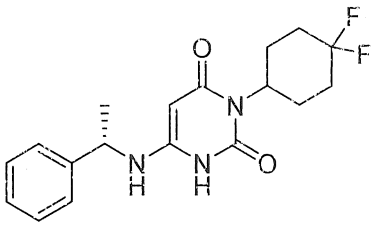
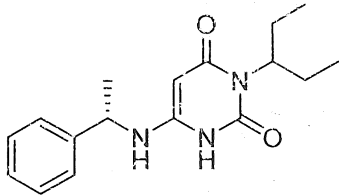
	72 ----- 17	340 (M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,89 (br s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,27-1,21 (m, 6H).
	73 ----- 15	310 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,20 (m, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

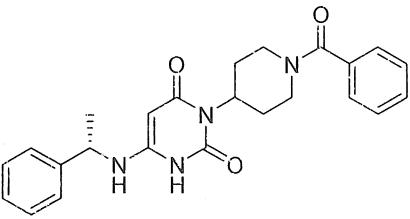
	74 ----- 15	310 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,56 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	75 ----- 15	310 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,60 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

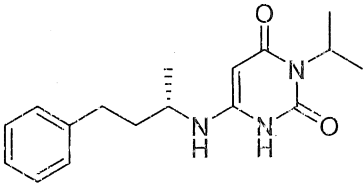
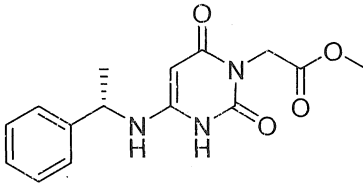
	76 5 và 58	275 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,70 (br, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,67 (br s, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30-1,28 (m, 6H).
	77 15	312 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,69 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 7H), 4,52 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,30 (br s, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

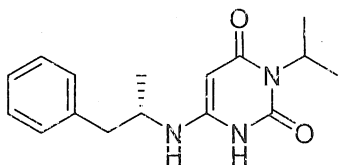
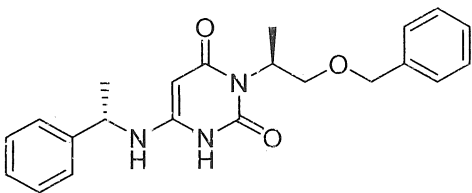
	78 1	302 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,58 (br s, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 5,16 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 6H), 1,36-1,25 (m, 2H), 0,92 (t, J = 8,0 Hz, 3H).
	79 11	316 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ ppm 7,30-7,20 (m, 4H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,43 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,00 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

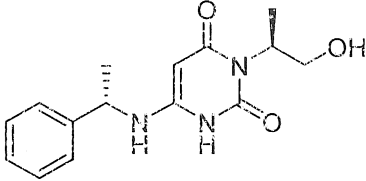
	80 1	300(M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,82 (br s, 1H), 7,41-7,19 (m, 5H), 6,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 5H).
	81 5	302(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,39-7,35 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 3H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 6H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

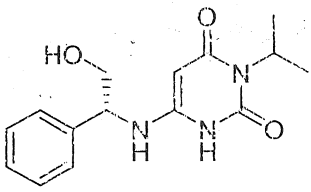
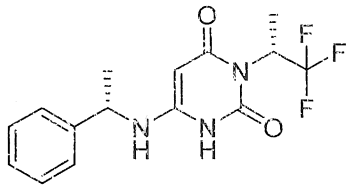
	82 --- 7	350 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,43-7,33 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	83 --- 1	302(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.73 (br s, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 5H), 6,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,34 (br s, 1H), 1,90 (ddd, J = 13,3, 9,8, 7,4 Hz, 2H), 1,61- 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74-0,60 (m, 6H).

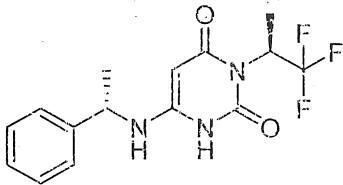
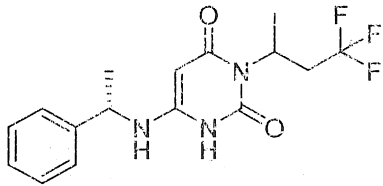
	84 12	419(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,88 (br s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
---	---------------------------	---

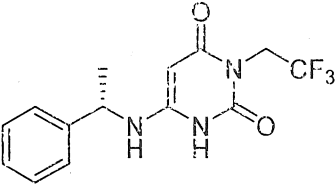
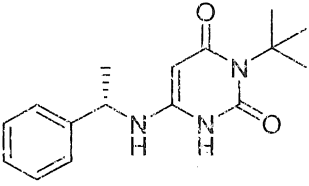
	85 ----- 1	302(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 5,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,00-4,87 (m, 1H) 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 1,70 (dtd, J = 9,0, 6,9, 6,9, 2,0 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
	86 ----- 11	304(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD + CDCl₃): 7,22-7,15 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 3H), 6,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

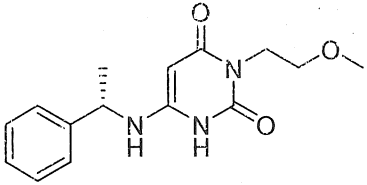
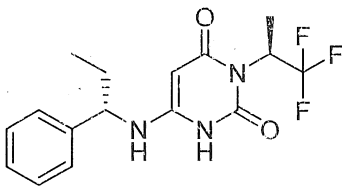
	90 --- 1	288(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,77 (br s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 3H), 5,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
	91 --- 53	380(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,77 (br s, 1H), 7,33-7,23 (m, 10H), 5,23 (br s, 1H), 4,67 (br s, 1H), 4,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,09 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

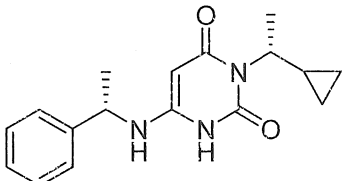
	92 ---- 54	290(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 5,08 (td, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 11,9, 7,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
---	---------------------------------	---

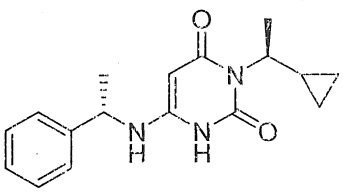
	93 1	290(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,23 (m, 5H), 6,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 11,1, 4,7 Hz, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 6H).
	94 1 và 50	328(M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,44-7,23 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

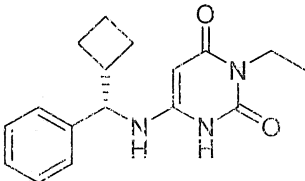
	95 ----- 1 và 50	328(M+H)+ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,44-7,23 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
	99 ----- 1	342(M+H)+ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆@ 50 °C): δ ppm 9,79 (br s, 1H), 7,46-7,23 (m, 5H), 6,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,50 (quin, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,37 (s, 1H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,60- 2,50 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

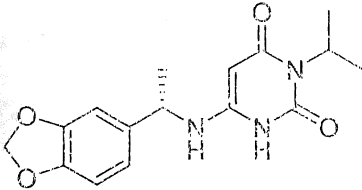
	100 1 và 50	314(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,32 (br s, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
	101 1 và 50	288(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,38-7,24 (m, 1H), 6,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

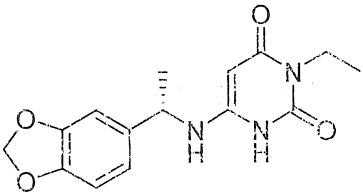
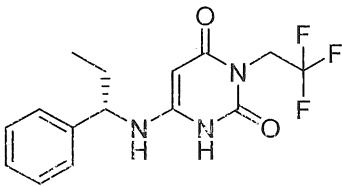
	102 57	290(M+H)+ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,31 (br s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 5,72 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,40 (quin, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 3H).
	103 1 và 59	342(M+H)+ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,37-7,24 (m, 5H), 6,59 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,31 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,52 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

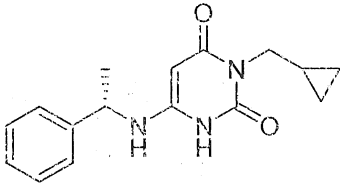
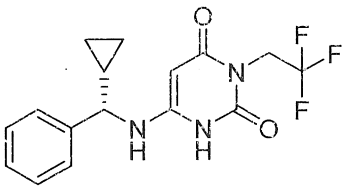
	104 ---- 1 và 58	300(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (br s, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,52 (br, 1H), 4,48 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,93 (br, 1H), 1,62 (br, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H), 0,14 (dq, J = 9,4, 4,8 Hz, 1H), 0,02 (m, 1H).
---	---------------------------------------	--

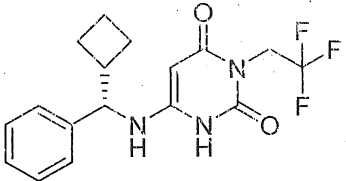
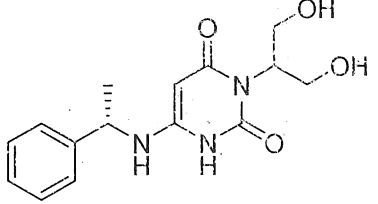
	105 ----- 1 và 58	300 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,49-0,42 (m, 1H), 0,28-0,22 (m, 1H), 0,17-0,12 (m, 1H), 0,01- (-)0,05, (m, 1H).
---	--	--

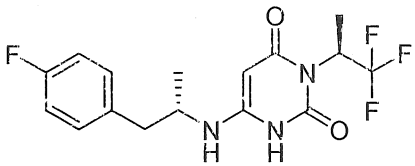
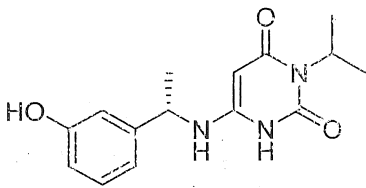
	106 --- 8	300 (M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,96 (br s, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 6,48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,63 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67-2,50 (bị che khuất một phần m, 1H) 2,02-1,95 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 1H), 0,98 (t, J = 6,6 Hz, 3H).
---	--------------------------------	--

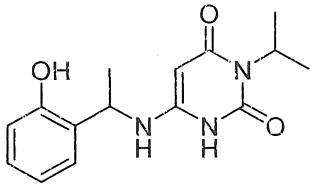
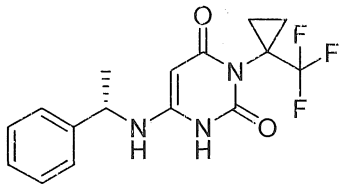
	107 ----- 67 và 59	318(M+H)+ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,76 (br s, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,28 (d, J = 1,2 Hz, 3H) 1,26 (d, J = 1,2 Hz, 3H).
---	---	---

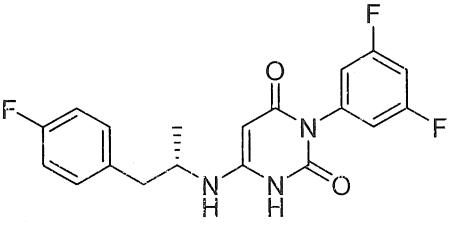
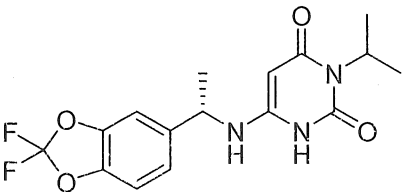
	108 ----- 67 và 59	304(M+H)+ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,93 (br s, 1H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,65 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H) 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
	109 ----- 1, 5 và 7	328(M+H)+ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,28 (br s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 4H), 1,80-1,67 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

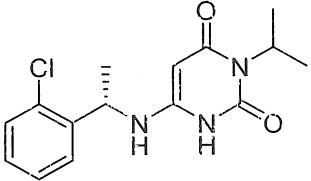
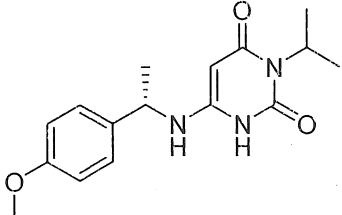
	110 ----- 1 và 50	286(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H) 1,08-1,00 (m, 1H), 0,37-0,33 (m, 2H), 0,28-0,23 (m, 2H).
	111 ----- 7 và 59	340(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,29 (br s, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 9,2 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H) 0,61-0,56 (m, 1H), 0,50-0,33 (m, 3H).

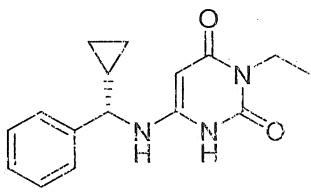
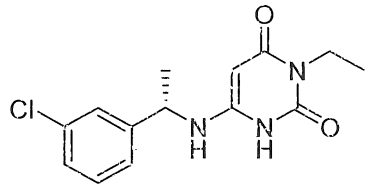
	112 8 và 59	354(M+H)+ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 6,73 (br s, 1H), 4,46-4,35 (m, 4H), 2,67-2,50 (bị che khuất một phần m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 1H).
	113 15	306(M+H)+ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆@ 90 °C): δ ppm 9,86 (br s, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

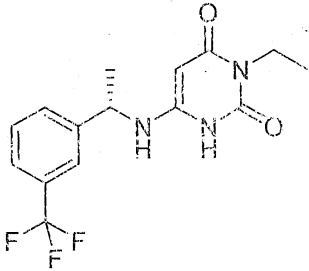
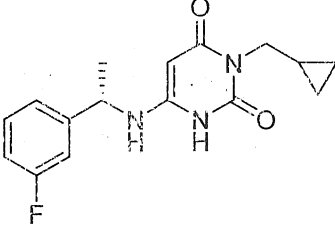
 <chem>Fc1ccc(cc1)CC[C@H](Nc2nc(=O)[nH]c(=O)n2C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	114 ---- 1 và 51	360(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆@ 90 °C): δ ppm 9,86 (br s, 1H), 7,25 (dd, 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 5,94 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J= 6,7 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
 <chem>CC(C)N1C(=O)C=C(N[C@H](c2ccc(O)cc2)C)NC1=O</chem>	115 ---- 62	290 (M+H)⁺

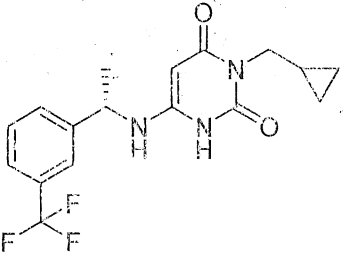
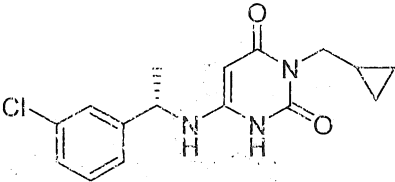
	116 ---- 62	290(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,22 (m, 6H).
	117 ---- 1 và 59	340(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,40 (br s, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 6,13 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,35-1,27 (m, 2H),

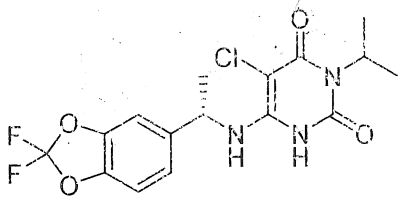
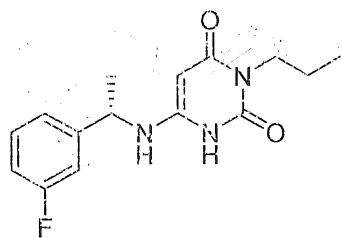
	118 ----- 1 và 51	376 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 2H), 6,12 (br s, 1H), 4,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
	119 ----- 5 và 59	354(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,84 (br s, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,90 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,31-1,26 (m, 6H).

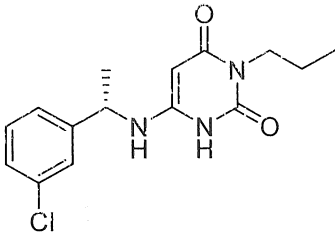
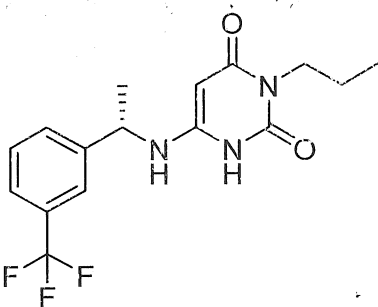
	120 ----- 5 và 59	308(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,87 (m, 1H), 7,48-7,28 (m, 4H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,70 (quin, J = 6,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28-1,24 (m, 6H).
	121 ----- 5	304(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,68 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,41 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

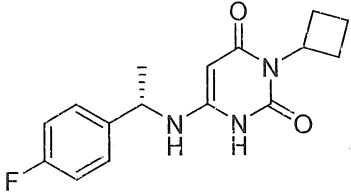
	122 ----- 7 và 59	286(M+H)+ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,38-7,33 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,63 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,59-0,54 (m, 1H), 0,47-0,32 (m, 3H).
	123 ----- 1 và 59	294(M+H)+ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

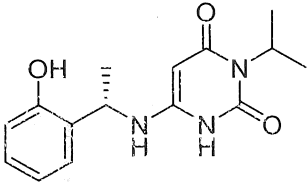
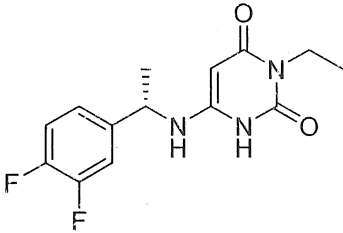
	124 ----- 1 và 59	328(M+H) ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 6,99 (br s, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,65 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 4,5 Hz, 3H).
	125 ----- 1 và 59	304(M+H)+ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8, 6,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,37-0,34 (m, 2H), 0,30-0,22 (m, 2H),

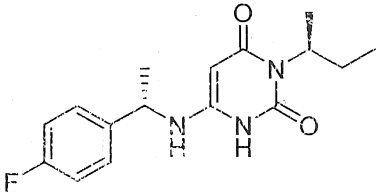
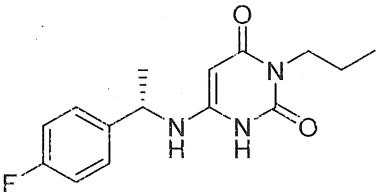
	126 1 và 59	354(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,73-7,50 (m, 4H), 4,63 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17-1,10 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H).
	127 1 và 59	320(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07-1,03 (m, 1H), 0,37-0,31 (m, 2H), 0,25-0,22 (m, 2H).

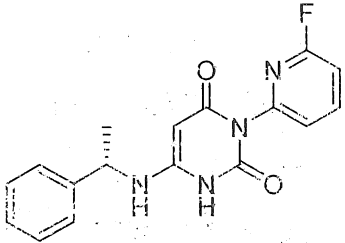
	128 3	388(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,52- 7,22 (m, 3H), 4,87-4,72 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,41-1,27 (m, 6H).
	129 1 và 59	292(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,40 (dt, J = 7,8 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

	130 ----- 1 và 59	308(M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,44 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,54 (dd, J = 6,0, 5,7 Hz, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
	131 ----- 1 và 59	342 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,05 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 6,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 5H), 0,86 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

	132 ----- 1	304(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,85 (br s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14-5,05 (m, 1H), 4,50 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,7 Hz, 3H).
---	----------------------------------	---

	133 ---- 1	290(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27-1,22 (m, 6H).
	134 ---- 1	296 (M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,03 (br s, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,66 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 5,1 Hz, 3H).

 <chem>CCN1C(=O)NC(=N1)NC(C)C2=CC=C(C=C2)F</chem>	135 ----- 1	306(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (br s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H) 4,66 (br s, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
 <chem>CCCN1C(=O)NC(=N1)NC(C)C2=CC=C(C=C2)F</chem>	136 ----- 1	292(M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (br s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H) 4,56-4,49 (m, 1H), 4,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 5H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

	137 ---- 65	327(M+H)+ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,36 (br s, 1H), 8,09 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39- 7,35 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,61 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
---	----------------------------------	---

Ví dụ 73. Thử nghiệm ức chế myosin

Các chất phân tử nhỏ được đánh giá về khả năng ức chế hoạt tính enzym của myosin tim bò bằng cách sử dụng thử nghiệm hoá sinh kết hợp sự giải phóng của ADP (adenosin diphosphat) từ myosin tim với hệ tạo cặp enzym bao gồm pyruvat kinaza và lactat dehydrogenaza (PK/LDH) và theo dõi sự giảm độ hấp thụ của NADH (ở 340nm) dưới dạng hàm số theo thời gian. PK chuyển hoá ADP đến ATP (adenosin triphosphat) bằng cách chuyển hoá PEP (phosphoenolpyruvat) thành pyruvat. Sau đó pyruvat được chuyển hoá thành lactat bởi LDH bằng cách chuyển hoá NADH (nicotinamit adenin dinucleotit) thành NAD (nicotinamit adenin dinucleotit đã oxy hoá). Nguồn myosin tim là từ tim bò ở dạng sợi nguyên cơ có vỏ. Trước khi kiểm tra các chất phân tử nhỏ, sợi nguyên cơ của bò được đánh giá về sự đáp ứng với canxi của chúng và nồng độ canxi đạt được sự hoạt hoá 50% (pCa₅₀) hoặc 75% (pCa₇₅) hệ sợi nguyên cơ được chọn làm điều kiện cuối cùng để đánh giá tác dụng ức chế của các chất phân tử nhỏ này. Toàn bộ hoạt tính enzym được đo trong dung dịch đệm chứa 12mM PIPES (piperazin-N,N'-bis(axit 2-etanesulfonic), magie clorua 2mM ở độ

pH=6,8 (dung dịch đệm PM12). Các điều kiện thử nghiệm cuối cùng là 1mg/ml sợi nguyên cơ tim bò, 0,4mM PK/LDH, 50uM ATP, 0,1mg/mL BSA (albumin huyết thanh bò), 10ppm chất chống tạo bọt, 1mM DTT, 0,5mM NADH, 1,5mM PEP ở nồng độ canxi tự do mong muốn cần để đạt được sự hoạt hoá 50% hoặc 75% các sợi nguyên cơ này.

Dãy pha loãng hợp chất được tạo ra trong DMSO sao cho đạt được nồng độ mong muốn cuối cùng của hợp chất trong thể tích 100µl với nồng độ DMSO cố định là 2% (v/v). Cụ thể là, 2µl dãy pha loãng được bổ sung vào đĩa 96 lỗ để đạt được đáp ứng liều 8 hoặc 12 điểm. Sau khi bổ sung 50µl dung dịch chứa sợi nguyên cơ tim bò, PK/LDH và dung dịch chứa canxi (đạt được sự hoạt hoá mong muốn), phản ứng enzym được khởi động bằng cách bổ sung 50µl dung dịch chứa ATP, PEP và NADH. Tiến trình phản ứng được tiếp diễn trong máy đọc đĩa M5e Thiết bị phân tử ở nhiệt độ môi trường bằng cách sử dụng các đĩa trong suốt có diện tích bằng một nửa. Máy đọc đĩa được cấu tạo để đọc độ hấp thụ ở 340nm theo kiểu động học trong 15 phút. Số liệu được ghi lại dưới dạng đường dốc thể hiện đáp ứng độ hấp thụ theo thời gian. Các đường dốc thể hiện đáp ứng độ hấp thụ dưới dạng hàm số theo thời gian được chuẩn hoá thành các đường dốc trên đĩa chứa DMSO. Sau đó tốc độ đã được chuẩn hoá này được lập biểu đồ dưới dạng hàm số thể hiện nồng độ phân tử nhỏ và số liệu này được khớp vào bộ phù hợp 4 tham số bằng cách sử dụng GraphPad Prism. Điểm giữa của đồ thị này là IC50 và là nồng độ mà tại đó 50% tổng đáp ứng bị ức chế. Chất bất kỳ không đạt được tác dụng ức chế 50% ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm được báo cáo là IC50 lớn hơn so với nồng độ cao nhất được thử nghiệm (nghĩa là $IC_{50} > 25\mu M$).

Bảng 2. Tác dụng ức chế myosin của các hợp chất đã chọn^a

Hợp chất số	Hoạt tính sinh hoá (pCa ₇₅)	Hoạt tính sinh hoá (pCa ₅₀)
----------------	---	---

1	+++	+++
2	++	
3	+++	
4	+++	
5	+++	
6	+++	
7	+++	
8	+++	
9	+++	
10	+++	
11	++	
12	+++	
13	+++	
14	+++	
15	+++	
16	++	
17	+++	
21	+++	
22	++	

24	+++	
25	+	
26	+++	
27	+++	+++
28	+++	
29	+++	
30	+++	
31	+++	
32	+++	
33	+++	
34	+++	
35	+++	+++
36		++
37	++	
38	+++	+++
39	+++	
40	+++	
41	+++	
42	+++	

43	+++	
44	+++	
45	+++	+++
46	++	
47	++	
48	++	++
49	+++	+++
50	+++	
51	++	
52	+++	
53	++	
54	++	++
55	+++	
56	+	
57		++
58	+++	
59	+++	
61	++	
62		+++

63		+++
64		++
65		++
66		++
67		+++
68		+++
69	++	+++
70	++	
71		+++
72	++	
73	++	
74	++	
75	++	
76	++	
77	++	
78	+++	
79	++	
80	+++	
81	++	

82	+++	+++
83	+++	
84	+++	
85	+++	
86	++	
90	++	
91	++	
92	++	++
93	+++	++
94	+++	
95	+++	+++
99	+++	
100	++	
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		++
129		++
130		+++
131		+++
132		+++
133		+++
134		+++
135		+++
136		+++
137		+++

^a +++ tương ứng với giá trị IC50 dưới 1 μ M. ++ tương ứng với giá trị IC50 từ 1 đến 15 μ M. + tương ứng với giá trị IC50 trên 15 μ M.

Tính chọn lọc kháng lại các sợi nguyên cơ xương thỏ được đánh giá như được mô tả trên đây ngoại trừ nguồn myosin là từ myosin xương cò rút nhanh của thỏ ở dạng sợi nguyên cơ. Các đáp ứng liều kháng lại sợi nguyên cơ xương thỏ cũng được xác định như đã mô tả trên đây.

Ví dụ 74: Ưu tiên hoá lập thể theo hoạt tính

Các cặp chất đồng phân lập thể ghép đôi phù hợp được thử nghiệm về khả năng ức chế hoạt tính myosin như được mô tả trên đây. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 3. Trong tất cả các trường hợp, đồng phân lập thể (R) có hoạt tính thấp hơn đáng kể so với đồng phân lập thể (S).

Bảng 3. Hoạt tính tương đối của các đồng phân lập thể (S) và (R)^a

Đồng phân lập thể (S)			Đồng phân lập thể (R)		
Cmpd No.	IC ₅₀ (pCa ₇₅)	IC ₅₀ (pCa ₅₀)	Cmpd No.	IC ₅₀ (pCa ₇₅)	IC ₅₀ (pCa ₅₀)
1	0,67 μ M	0,56 μ M	19R	23,93 μ M	51,87 μ M
21	0,39 μ M		20R	19,64 μ M	
59	0,45 μ M		60R	>39,2 μ M	

^athử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng 0,5 μ M myosin, do đó các giá trị IC₅₀ thấp hơn 1,0 μ M đều là gần đúng,

Ví dụ 75. Thử nghiệm co rút tế bào cơ tim

Sự co rút tế bào cơ tim thất của chuột trưởng thành được xác định bằng phát hiện sườn với hệ thống co rút IonOptix. Các phần phân ước của tế bào cơ trong dung dịch đệm Tyrode (137mM NaCl, 3,7mM KCl, 0,5mM MgCl₂, 1,5mM CaCl₂, 4mM HEPES, 11mM glucoza) được đặt trong buồng tưới (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments), được để cho kết dính với lá kính đáy và sau đó được tưới bằng dung dịch đệm Tyrode 37°C. Các tế bào cơ được xếp thành hàng, được kích thích ở 1Hz và 10V. Chỉ các tế bào cơ có các đường sọc rõ

ràng, không hoạt động trước khi bước, có chiều dài tế bào từ 120-180 micron, phân suất co rút nền từ 3 đến 8% chiều dài tế bào, và tốc độ co lớn hơn 100 micron mỗi giây được sử dụng cho thử nghiệm co rút. Để xác định đáp ứng với các hợp chất, các tế bào cơ được tưới lần thứ nhất trong 60 giây bằng dung dịch đệm Tyrodes, sau đó 5 phút bằng hợp chất và rửa 140 giây bằng dung dịch đệm Tyrodes. Số liệu được ghi lại liên tục bằng cách sử dụng phần mềm IonOptix. Số liệu co rút được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Ionwizard (IonOptix). Đối với mỗi tế bào, 10-20 co rút tạm thời được tính trung bình và được so sánh trong các điều kiện được xử lý nền (không hợp chất) và bằng hợp chất. Tác dụng của hợp chất được đo bằng các tác dụng trên phân suất co rút (fractional shortening: FS), trong đó phân suất co rút là tỉ lệ chiều dài pic của tế bào ở trạng thái co rút trên chiều dài tế bào nền được chuẩn hoá đến 100% cho các tế bào không được điều trị.

Bảng 4. Tác dụng ức chế sự co rút tế bào cơ tim bởi các hợp chất được chọn^a

ID	Tác dụng ở nồng độ 0,3uM	Tác dụng ở nồng độ 1,0uM
1	++	+++
2	++	+++
12	n.d.	++
19	n.d.	+
27	++	n.d.
67	n.d.	+++

^a + thể hiện giá trị ức chế phân suất co rút nhỏ hơn 33%. ++ thể hiện các giá trị ức chế phân suất co rút từ 33% đến 66%. +++ thể hiện giá trị ức chế phân suất co rút lớn hơn 66%.

Ví dụ 76: Tác dụng được động học cấp tính ở chuột.

Các hợp chất điển hình được thử nghiệm về khả năng điều hoà sự co rút cơ tim ở chuột dưới dạng đơn vị đo khả năng gắn đích in vivo. Phân suất co rút, đơn vị đo sự co rút, được xác định bằng cách ghi chép sự thay đổi về đường kính của tâm thất trái ở cuối thời kỳ tâm thu/co rút (LVESd) so với thời kỳ tâm trương/giãn (LVEDd) và biểu diễn sự thay đổi này dưới dạng tỉ lệ $FS = (LVEDd - LVESd)/LVEDd$. Các con chuột Sprague-Dawley đực đã nuôi được gây mê nhẹ bằng isofluran và phân suất co rút đường cơ sở được đo ở vị trí gần xương ức bằng cách sử dụng phương pháp siêu âm tim qua thành ngực (transthoracic echocardiography: TTE). Sau phép đo này, động vật được cho tỉnh lại và nhận một liều hợp chất (4mg/kg) bằng cách đưa bằng ống vào dạ dày qua đường miệng. Sau khi sử dụng thuốc 3 giờ, siêu âm tim đo lần thứ hai và lần thứ ba được thu lại trong điều kiện gây mê nhẹ để xác định tác dụng của thuốc trên sự co rút. Các tác dụng được thể hiện trong bảng 5 dưới dạng tỉ lệ phần trăm giảm của phân suất co rút đường cơ sở.

Bảng 5. Tác dụng ức chế sự co rút ở chuột bởi các hợp chất được chọn^a

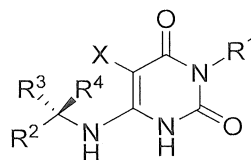
ID	% Giảm phân suất co rút sau khi dùng thuốc 3h
1	+++
45	+
48	+++
49	+++
69	+
70	++
71	+++

^{a+} thể hiện sự thay đổi tương đối về phân suất co rút nhỏ hơn 15%. ++ thể hiện sự thay đổi tương đối về phân suất co rút nằm trong khoảng từ 15 đến 30%. +++ thể hiện sự thay đổi tương đối về phân suất co rút lớn hơn 30%.

Mặc dù sáng chế được mô tả ở một số chi tiết bằng cách minh họa và lấy ví dụ với mục đích làm cho việc hiểu sáng chế trở nên dễ dàng, một chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là một số thay đổi và cải biến có thể được thực hiện trong phạm vi của sáng chế và yêu cầu bảo hộ kèm theo. Ngoài ra, mỗi tài liệu tham khảo đã cung cấp ở đây được nộp kèm toàn bộ để tham khảo cũng giống như mỗi tài liệu tham khảo được nộp riêng để tham khảo. Khi có xung đột giữa đơn này và tài liệu tham khảo được đề xuất ở đây, đơn này sẽ có ưu thế hơn.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh và heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^a ;

R^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh và heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^b ;

R^3 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh trong đó mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^c ;

R^4 là H;

X là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm H và F;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, phenyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl, phenyl- C_1 - C_4 alkoxy, phenoxy, $-\text{COR}^{a1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, và $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_4 alkyl và phenyl, hoặc tùy ý R^{a1} và R^{a2} khi được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh;

mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, phenoxy, phenyl- C_1 - C_4 alkoxy, metylendioxy, diflometylendioxy, $-\text{COR}^{b1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$,

$\text{NR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycyclyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo, trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl hoặc tùy ý R^{b1} và R^{b2} khi được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh; và

mỗi R^{c} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, hydroxyl và $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy;

mỗi xycloalkyl là một cấu trúc vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần;

mỗi heteroxycloalkyl là một hệ vòng bão hòa có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và

mỗi heteroaryl là một cấu trúc vòng thơm có từ 1 đến 4 nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại như N, O hoặc S;

mỗi nhóm alkoxy được thế tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro và xyano.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^{a} ;

R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{b} ;

R^3 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_4$ xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, trong đó mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^{c} ;

R^4 là H;

X là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm H và F;

mỗi R^{a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, CN, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $-\text{COR}^{\text{a1}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, và $-\text{CONR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl hoặc tùy ý R^{a1} và R^{a2} khi được gắn vào nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh;

mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, CN, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $-\text{COR}^{b1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo, trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_4 alkyl hoặc tùy ý R^{b1} và R^{b2} khi được gắn vào nguyên tử nito được kết hợp để tạo thành vòng có từ 4 đến 6 cạnh; và

mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và C_1 - C_2 alkoxy.

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

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_4 alkyl, C_3 - C_5 xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^a .

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^a .

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_4 alkyl, C_3 - C_5 xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh.

7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^a được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $-\text{COR}^{a1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, và $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_4 alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm xyclobutyl, isopropyl, isobutyl, 1-metoxypentan-2-yl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-tetrahydropyranyl, 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl, 1-(metoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 4,4-difloxyclohexyl, phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 3-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, và 1-metyl-3-pyrazolyl.

9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^b .

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 3-methylphenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2,5-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, 3-clophenyl, 3-metoxyphephenyl, 3-(3-oxazolidin-2-onyl)phenyl, 3-(2-metyl-1-imidazyl)phenyl, 3-(1-pyrazolyl)phenyl, và 3-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl.

11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxyalkyl, và C_3 - C_4 xycloalkyl.

12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclobutyl và 2-metoxymetyl.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là metyl.

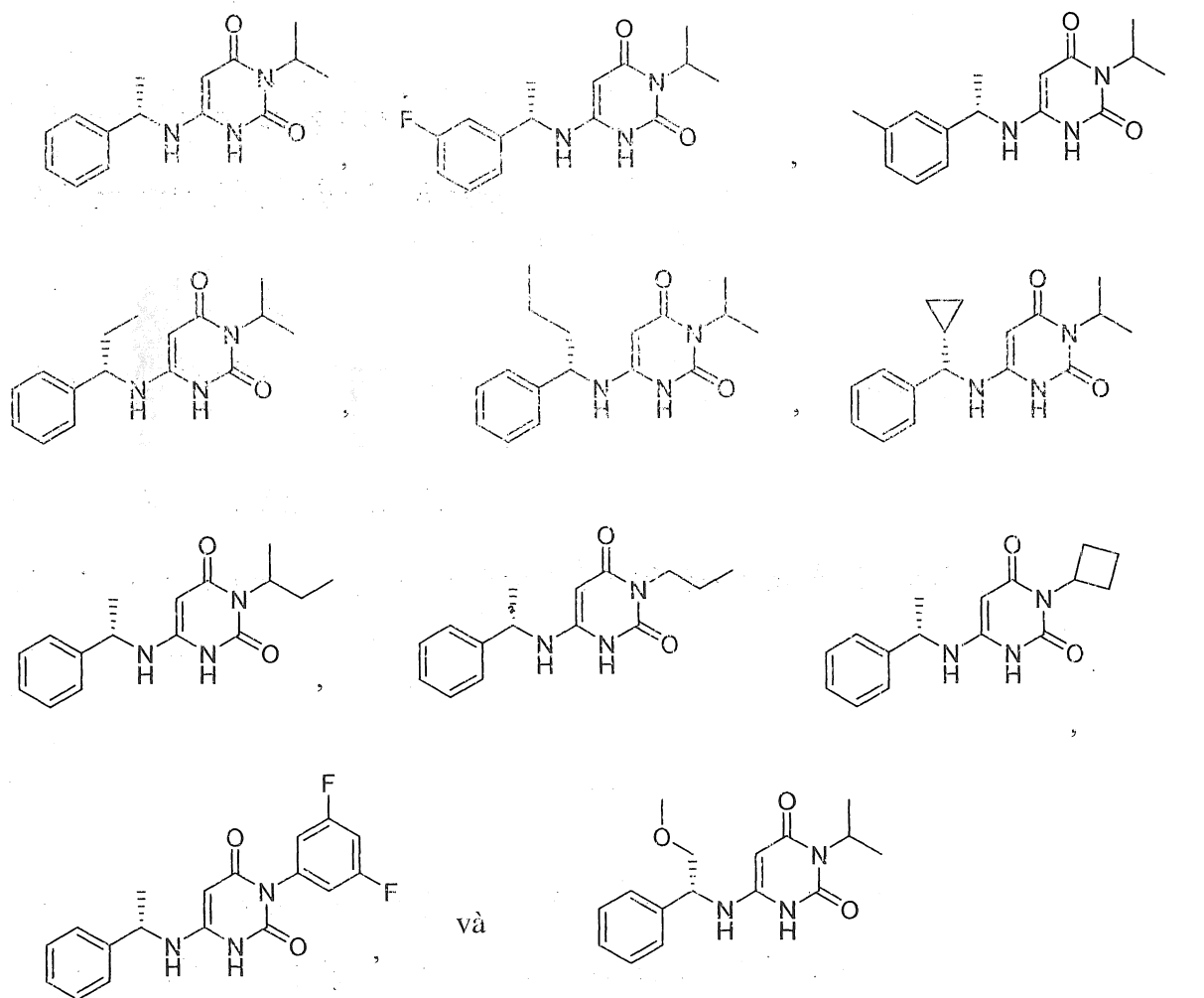
14. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là isopropyl; R^2 tùy ý được thế bằng 1-2 R^b ; và R^3 là metyl.

15. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^a được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $-COR^{a1}$, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, và $-CONR^{a1}R^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_4 alkyl; R^2 tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^b ; và R^3 là metyl.

16. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^a ; R^2 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^b ; và R^3 là metyl.

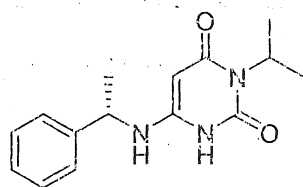
17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

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



hoặc muối dược dụng của nó.

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

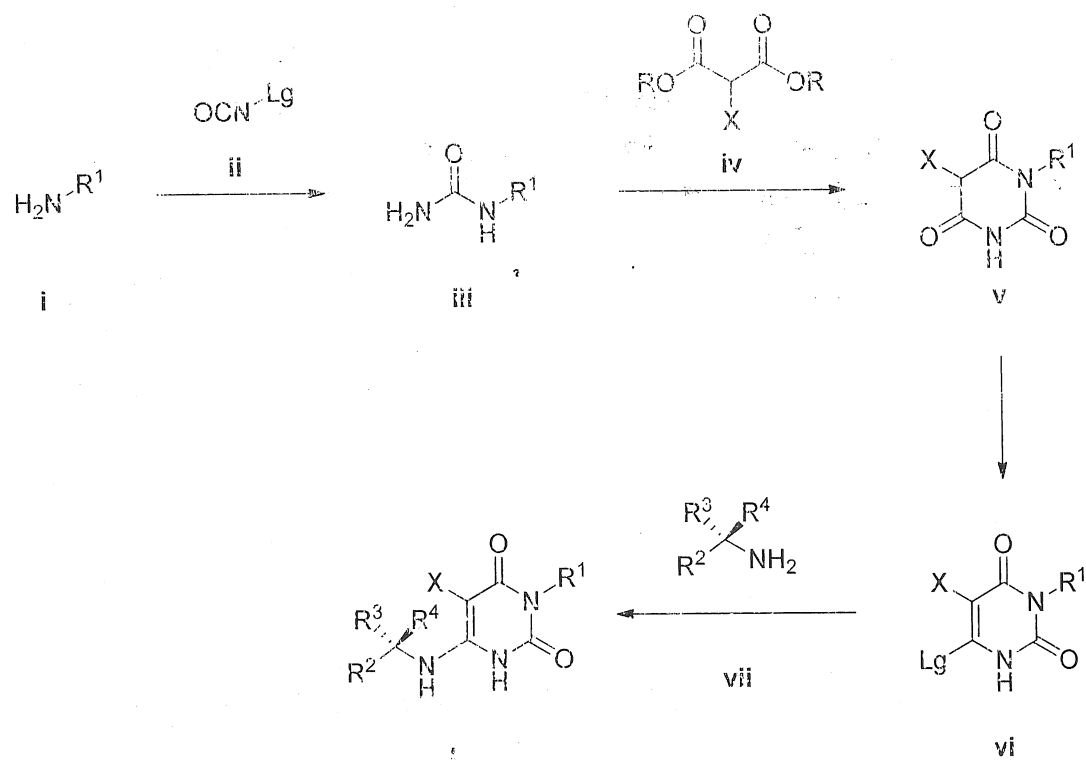


hoặc muối dược dụng của nó.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 19, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược vừa đủ.

Fig. 1

A



B

