



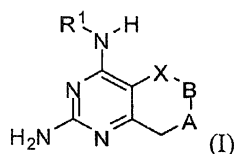
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
 (19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
 CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
 (51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/519; A61P 31/00 (13) B



1-0023269

(21) 1-2014-02591 (22) 07/02/2013
 (86) PCT/EP2013/052372 07/02/2013 (87) WO2013/117615 15/08/2013
 (30) 12154474.6 08/02/2012 EP
 (45) 27/04/2020 385 (43) 25/11/2014 320A
 (73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
 Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland
 (72) MC GOWAN, David Craig (US); RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (FR);
 JONCKERS, Tim Hugo Maria (BE); DAOUBI KHAMLI, Mourad (ES)
 (74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PIPERIDINO-PYRIMIDIN DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH
 NHIỄM VIRUT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
 (57) Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidino-pyrimidin có công thức (I):



hoặc muối, tautome hoặc solvat được dụng của nó, trong đó các biến là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidino-pyrimidin, quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị các bệnh nhiễm virus. Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidino-pyrimidin để sử dụng trong điều trị các bệnh nhiễm virus, rối loạn miễn dịch hoặc viêm mà có liên quan đến việc điều biến, hoặc chủ vận, các thụ thể giống Toll (TLR - Toll-like-receptor). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể giống Toll là các protein xuyên màng sơ cấp được đặc trưng bởi miền ngoại bào giàu leuxin và phần mở rộng tế bào chất chứa vùng được bảo toàn. Hệ miễn dịch bẩm sinh có thể nhận biết các kiểu mẫu phân tử gắn liền với mầm bệnh thông qua các TLR được biểu hiện trên bề mặt tế bào của một số loại tế bào miễn dịch nhất định. Việc nhận biết các mầm bệnh lạ kích hoạt quá trình sản xuất các cytokin và điều tiết tăng các phân tử đồng kích thích trên các thực bào. Điều này dẫn đến sự điều biến động thái của tế bào T.

Ước tính rằng phần lớn các loài động vật có vú đều có từ mười đến mười lăm loại thụ thể giống Toll. Mười ba TLR (được đặt tên là TLR1 đến TLR13) đã được nhận diện ở người và chuột nhắt, và các dạng tương đương của nhiều loại trong số này đã được phát hiện ở các loài động vật có vú khác. Tuy nhiên, các dạng tương đương của một số TLR nhất định mà được tìm thấy ở người thì lại không có mặt ở tất cả các loài động vật có vú. Ví dụ, gen mã hóa protein tương tự với TLR10 ở người có mặt ở chuột nhắt, nhưng có vẻ như đã bị phá hủy tại một thời điểm nào đó trong quá khứ bởi retrovirus. Mặt khác, chuột nhắt biểu hiện các TLR 11, 12 và 13, nhưng không có TLR nào trong số này được biểu hiện ở người. Các loài động vật có vú khác có thể biểu hiện các TLR mà không tìm thấy ở người. Các loài không phải động vật có vú khác có thể có các TLR khác biệt với các loài động vật có vú, minh chứng là TLR14 mà có thể được tìm thấy ở cá xem sao Takifugu. Điều này có thể làm cho quá trình sử dụng động vật thí nghiệm làm mô hình nghiên cứu tính miễn dịch bẩm sinh của người trở nên phức tạp.

Để biết chi tiết về các thụ thể giống Toll, có thể xem các tạp chí nêu dưới đây. Hoffmann, J.A., Nature, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual

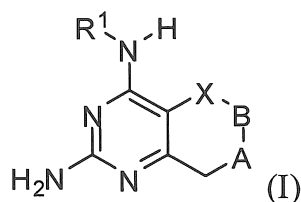
Rev. Immunology, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p512-520, 2004.

Các hợp chất thể hiện hoạt tính trên các thụ thể giống Toll đã được mô tả trước đây, như các dẫn xuất purin trong WO 2006/117670, các dẫn xuất adenin trong WO 98/01448 và WO 99/28321, và các pyrimidin trong WO 2009/067081.

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu lớn về chất điều biến thụ thể giống Toll mới mà có độ chọn lọc ưu tiên, hiệu lực cao hơn, độ ổn định chuyển hóa cao hơn và profile độ an toàn cải thiện (ví dụ, nguy cơ CVS giảm) so với các hợp chất đã có trong tình trạng kỹ thuật.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



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

A được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , NCOR^2 , CHR^3 và CR^3R^3 ở cấu hình hóa học lập thể bất kỳ,

B được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , NCOR^4 , CHR^3 và CR^3R^3 ở cấu hình hóa học lập thể bất kỳ,

với điều kiện là khi A là NCOR^2 thì B không phải là NCOR^4 và với điều kiện là không được chọn cùng lúc cả A và B từ CH_2 , CHR^3 hoặc CR^3R^3 ,

X được chọn từ CH_2 hoặc CHR^5 ở cấu hình hóa học lập thể bất kỳ,

R^1 được chọn từ $\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phân tử thế trong số các phân tử thế sau đây: $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, hydroxyl, hydroxyalkyl, amino, nitril, alkoxy, alkoxy(C_{1-4})alkyl, axit carboxylic, este carboxylic, carbamat hoặc sulfon,

R^2 được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, dị vòng, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl được thế và không được thế, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, di-(C_{1-6})alkylamino, C_{1-}

C_{6-10} alkylamino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, axit carboxylic, este carboxylic, amit carboxylic, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc nitril,

R^3 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, alkoxy, alkoxy- (C_{1-4}) alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, dị vòng C_{4-7} , dị vòng thơm, dạng hai vòng, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl được thế và không được thế, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, C_{1-6} alkyl, di- (C_{1-6}) alkylamino, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, axit carboxylic, este carboxylic, amit carboxylic, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc nitril,

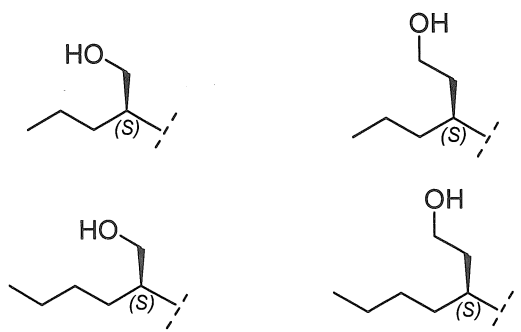
R^4 được chọn từ C_{1-7} alkyl, alkoxy, alkoxy- (C_{1-4}) alkyl, aryl hoặc C_{3-7} cycloalkyl được thế hoặc không được thế, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng dị vòng, nitril, heteroarylalkyl hoặc heteroaryl, và trong đó:

R^5 được chọn từ dị vòng thơm, dạng hai vòng, aryl, heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, C_{1-6} alkyl, di- (C_{1-6}) alkylamino, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, axit carboxylic, este carboxylic, amit carboxylic, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc nitril.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là butyl, và trong đó A, B và X là như được xác định ở trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{4-8} alkyl được thế bằng hydroxyl, và trong đó A, B và X là như được xác định ở trên.

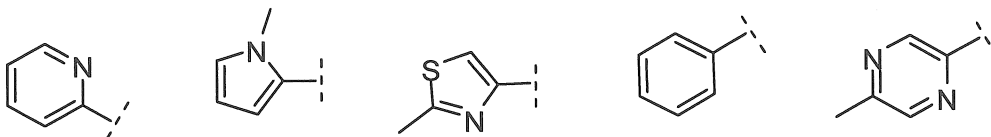
Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức I trong đó R^1 , là C_{4-8} alkyl được thế bằng hydroxyl, là một trong số các nhóm nêu dưới đây:



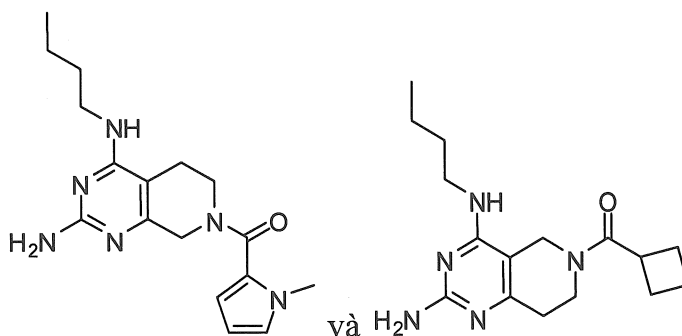
Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó X là CH_2 , và trong đó A và B là như được xác định ở trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó X là CH₂, và trong đó A là CH₂ và B là như được xác định ở trên.

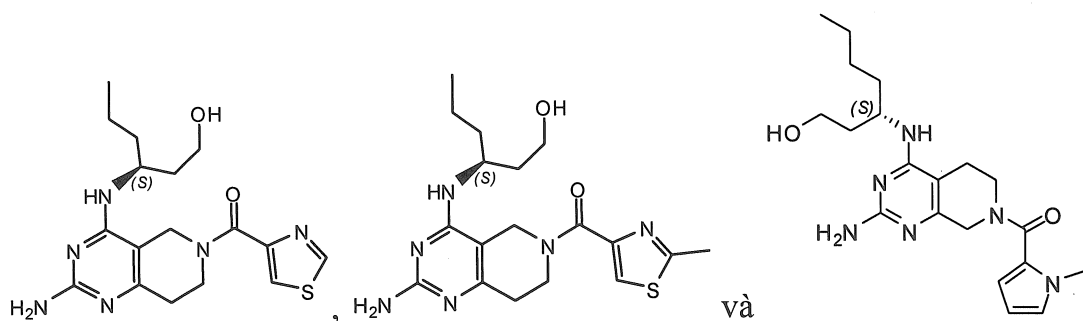
Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R² là một trong số các ví dụ nêu dưới đây mà có thể được thế tiếp bằng C₁₋₃alkyl, hydroxyl, alkoxy, nitril, dị vòng, este carboxylic hoặc amit carboxylic:



Các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất số 3 và 1 có cấu trúc hóa học nêu dưới đây, một cách tương ứng:



Các hợp chất được ưu tiên khác theo sáng chế là các hợp chất có cấu trúc hóa học nêu dưới đây:



Hợp chất có công thức (I) và muối, tautome, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó có hoạt tính làm dược chất, đặc biệt làm chất điều biến hoạt tính của các thụ thể giống Toll (đặc biệt là TLR7 và/hoặc TLR8).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó theo sáng chế, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc.

Khía cạnh khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó có thể được sử dụng một cách phù hợp trong điều trị rối loạn có liên quan đến việc điều biến TLR7 và/hoặc TLR8.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

Thuật ngữ “halogen” chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ alkyl như được định nghĩa ở trên, chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon.

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ alkyl như được định nghĩa ở trên, chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ vòng dạng vòng cacbon chứa số lượng nguyên tử cacbon xác định.

Thuật ngữ “heteroaryl” có nghĩa là cấu trúc vòng thơm như được định nghĩa cho thuật ngữ “aryl”, chứa ít nhất 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, đặc biệt là từ N và O.

Thuật ngữ “aryl” có nghĩa là cấu trúc vòng thơm tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, đặc biệt là từ N và O. Cấu trúc vòng thơm này có thể có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử vòng. Đặc biệt là, cấu trúc vòng thơm này có thể có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng.

Thuật ngữ “dị vòng dạng hai vòng” có nghĩa là cấu trúc vòng thơm, như được định nghĩa cho thuật ngữ “aryl”, chứa hai vòng thơm ngưng tụ. Mỗi vòng tùy ý chứa các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, đặc biệt là từ N và O.

Thuật ngữ “arylalkyl” có nghĩa là cấu trúc vòng thơm, như được định nghĩa cho thuật ngữ “aryl”, được thế tùy ý bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “heteroarylalkyl” có nghĩa là cấu trúc vòng thơm, như được định nghĩa cho thuật ngữ “heteroaryl”, được thế tùy ý bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl (chuỗi cacbon và hydro) được liên kết đơn với oxy, như, ví dụ, nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

“Dị vòng” chỉ phân tử no hoặc no một phần và bao gồm etyloxit, tetrahydrofuran, dioxan hoặc các ete dạng vòng khác. Dị vòng chứa nitơ bao gồm, ví dụ, azetidin, morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, và dạng tương tự. Các dị vòng khác bao gồm, ví dụ, thiomorpholin, dioxolinyll và các sulfon dạng vòng.

Nhóm “heteroaryl” là nhóm dị vòng có bản chất là thơm. Nhóm này có dạng một vòng, hai vòng hoặc đa vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S. Nhóm heteroaryl có thể là, ví dụ, imidazolyl, isoxazolyl, furyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyridonyl, pyridyl, pyridazinyl hoặc pyrazinyl.

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

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

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

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng sản phẩm kết tinh hoặc vô định hình. Chúng có thể được thu nhận, ví dụ, ở dạng bánh rắn, bột hoặc màng bằng các phương pháp như làm kết tủa, kết tinh, khô lạnh, sấy phun hoặc làm khô theo kiểu bay hơi. Chúng có thể được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Thông thường, chúng sẽ được sử dụng ở dạng chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Thuật ngữ “tá dược” được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả thành phần bất kỳ mà không phải là (các) hợp chất theo sáng chế. Việc lựa chọn tá dược phụ thuộc phần lớn vào các yếu tố như cách thức sử dụng cụ thể, tác dụng của tá dược đối với độ tan và độ ổn định, và bản chất của dạng liều.

Hợp chất theo sáng chế hoặc phân nhóm bất kỳ của nó có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau theo mục đích sử dụng. Để làm chế phẩm thích hợp, có thể kể đến tất cả các chế phẩm thường được sử dụng cho các thuốc dùng toàn thân. Để bào chế được phẩm theo sáng chế, lượng có tác dụng của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, với vai trò là thành phần hoạt tính được kết hợp bằng cách trộn kỹ với chất mang dược dụng, chất mang này có thể có rất nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm muốn sử dụng. Tốt hơn là các dược phẩm này ở dạng liều đơn vị thích hợp, ví dụ, để sử dụng qua đường miệng, trực tràng hoặc qua da. Ví dụ, để bào chế chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường bất kỳ trong số các môi trường được dùng thông thường có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và dạng tương tự đối với các trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xi rô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc các chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất làm trơn, chất gắn kết, chất gây rã và dạng tương tự đối với các trường hợp chế phẩm dạng bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là các dạng đơn vị liều dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp này, các chất mang rắn được dùng hiển nhiên được sử dụng. Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn mà có thể được chuyển hóa, trong khoảng thời gian ngắn trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng. Trong các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường tính thấm và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, các chất phụ gia này không tạo ra tác dụng có hại đáng kể đối với da. Các chất phụ gia này có thể tạo thuận lợi cho việc sử dụng cho da và/hoặc có thể là hữu ích để bào chế các chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo nhiều cách, ví dụ, ở dạng miếng dán trên da, ở dạng bôi đúng chỗ (spot-on), ở dạng thuốc mỡ. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách xông hít hoặc bơm bằng các phương pháp và các chế phẩm đã được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này cho việc sử dụng theo cách này. Do đó, thông thường, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho phổi ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô.

Đặc biệt thuận lợi nếu bào chế dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và đồng đều về liều lượng. Dạng liều đơn vị trong bản mô tả này chỉ các đơn vị tách rời về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng đã định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Các ví dụ về dạng liều đơn vị này là viên nén (bao gồm viên nén

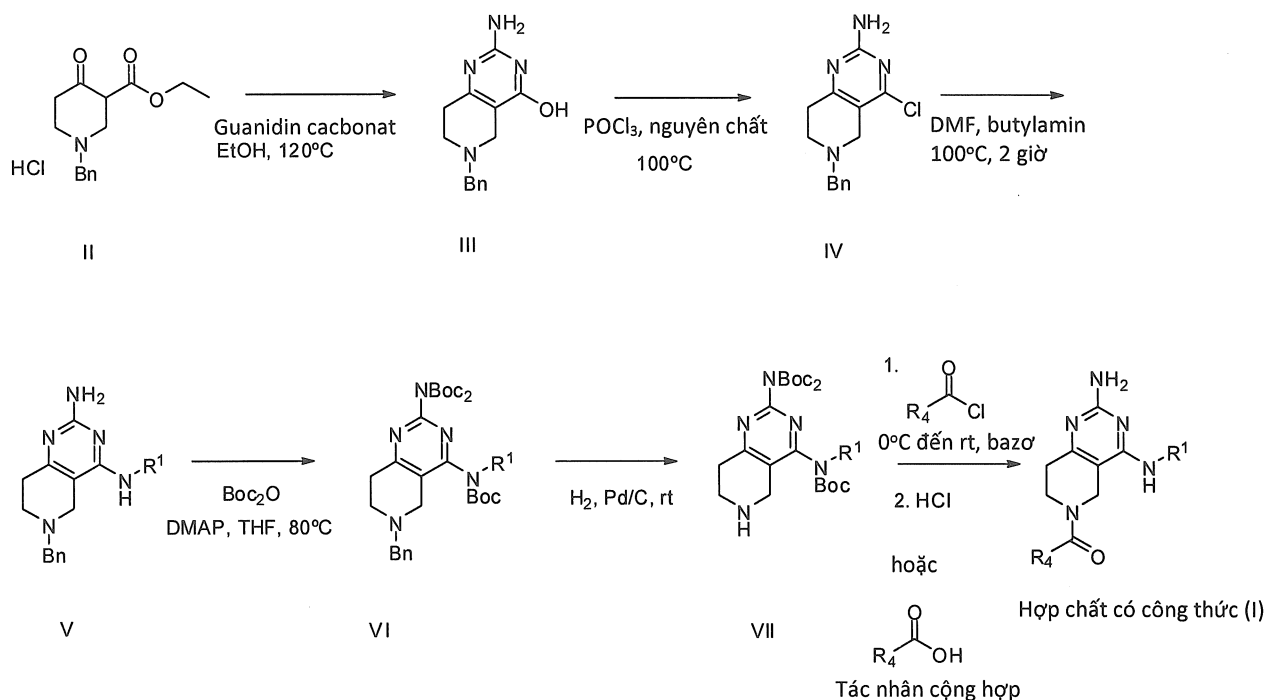
có chia phần hoặc có lớp bao), viên nang, viên tròn, bột đóng gói, viên nhện (wafer), thuốc đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch có thể tiêm được và dạng tương tự, và các liều chia nhỏ của nó.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực điều trị bệnh lây nhiễm sẽ có khả năng xác định lượng có tác dụng từ các kết quả thử nghiệm được trình bày dưới đây. Nhìn chung, dự định là lượng hằng ngày có tác dụng sẽ nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 50mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 10mg/kg thể trọng. Có thể là thích hợp nếu sử dụng liều cần thiết ở dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều liều chia nhỏ vào các khoảng cách thời gian thích hợp trong ngày. Các liều chia nhỏ này có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, ví dụ, chứa từ 1 đến 1000mg, và đặc biệt là từ 5 đến 200mg thành phần hoạt tính trong mỗi dạng liều đơn vị.

Liều lượng và tần suất sử dụng chính xác phụ thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, cân nặng và tình trạng thể chất nói chung của bệnh nhân cụ thể cũng như thuốc khác mà bệnh nhân có thể đang dùng, như đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, hiển nhiên là lượng có tác dụng có thể được làm giảm đi hoặc tăng lên tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ điều trị kê đơn hợp chất theo sáng chế. Do đó, khoảng trị số về lượng có tác dụng nêu trên chỉ là hướng dẫn và không nhằm làm giới hạn phạm vi hoặc ứng dụng của sáng chế ở bất kỳ mức độ nào.

Phương pháp tổng hợp tổng quát

Sơ đồ 1



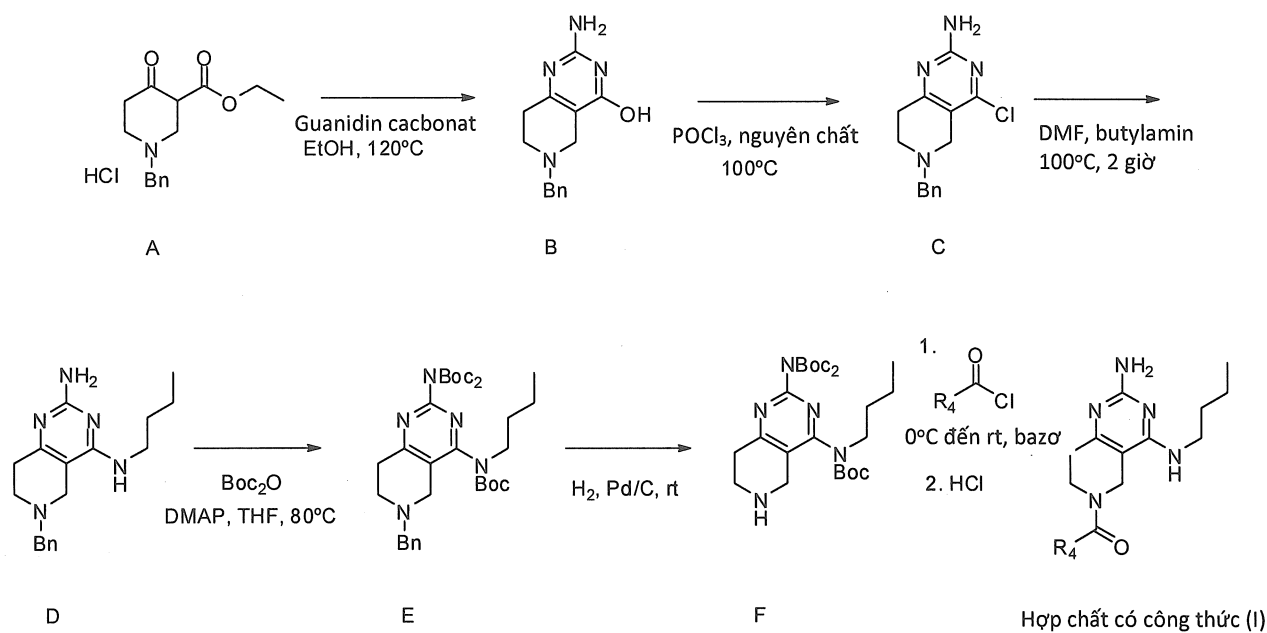
rt: nhiệt độ trong phòng

Hợp chất có công thức (I) trong đó B là NCOR⁴ được điều chế theo sơ đồ 1. Trong quy trình điều chế III, đã phát hiện ra rằng guanidin cacbonat có thể được sử dụng cùng với hoặc không cùng với bazơ (ví dụ, natri etoxit) trong dung môi rượu như etanol. Bước clo hóa vòng hydroxypyrimidin (III) để tạo ra clopyrimid IV có thể được thực hiện bằng tác nhân clo hóa như POCl₃ ở dạng dung môi, cùng với các dung môi khác (tức là diclometan), hoặc ở dạng kết hợp với bazơ, ví dụ, N,N-dimetylanilin. Bước thay thế clo để tạo ra hợp chất trung gian V có thể được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi phân cực (ví dụ, axetonitril hoặc DMF) với amin dư (NH₂-R¹) cùng với hoặc không cùng với bazơ (ví dụ, DIPEA). Bước bảo vệ V bằng Boc để tạo ra hợp chất trung gian VI có thể được thực hiện bằng cách sử dụng N,N-dimetylamino pyridin (DMAP) có tính xúc tác trong dung môi không phân cực như diclometan hoặc THF. Bước loại bỏ nhóm N-benzyl (Bn) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa có xúc tác. Bước tạo thành sản phẩm amit có công thức I có thể được thực hiện bằng cách cho VII phản ứng với một trong số: clorua axit ở dạng kết hợp với bazơ dư (ví dụ, trietylamin); axit carboxylic ở dạng kết hợp với tác nhân cộng hợp (ví dụ, HBTU) và bazơ (ví dụ, trietylamin).

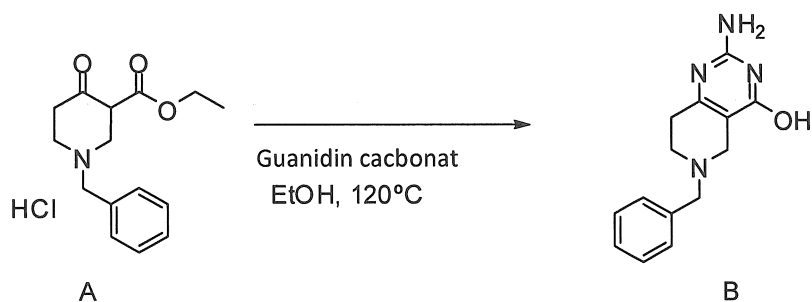
Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất có công thức I

Sơ đồ 2



Điều chế B

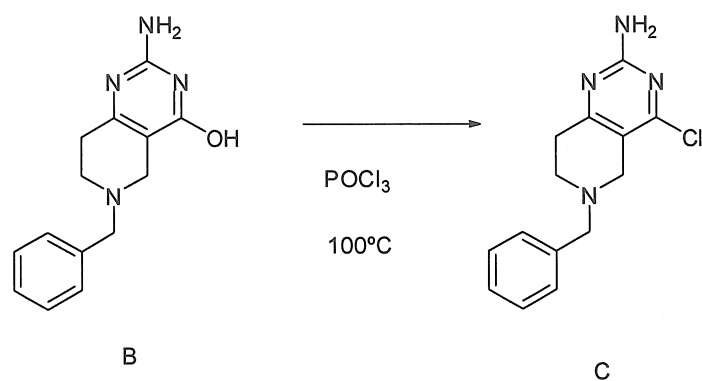


Huyền phù chứa A (19,5g, 68,7mmol) và guanidin cacbonat (19,5g, 41,23mmol) trong etanol (170mL) được làm nóng trong 16 giờ ở 120°C. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, được hoàn nguyên trong axetonitril trong đó sản phẩm thô kết tủa và được tách bằng cách lọc. Chất rắn này được sử dụng ở dạng nguyên dạng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 - 2,46 (m, 2 H), 2,57 - 2,65 (m, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 6,28 (br. s., 2 H), 7,27 (dt, J=8,7, 4,5 Hz, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 4 H), 10,74 (br. s., 1 H)

MS m/z: 257 [M+H⁺]

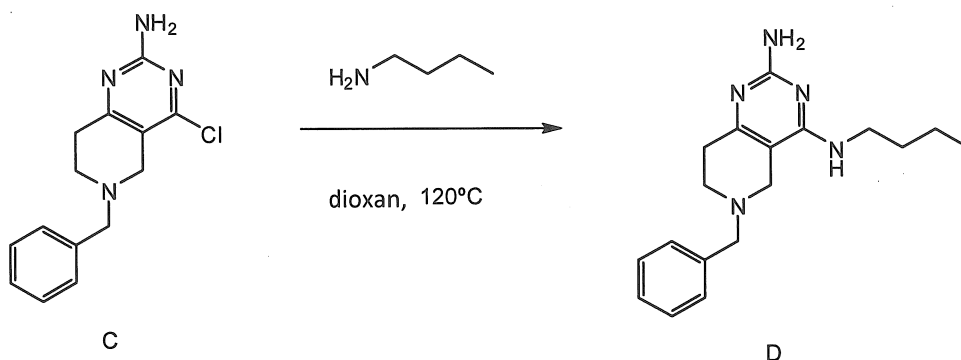
Điều chế C



Dung dịch chứa B (8,2g, 32mmol) trong phosphoryl oxychlorua (POCl_3) (90mL) được làm nóng trong 16 giờ ở 100°C . Sau khi làm nguội, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (150mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô trên magie sulfat, các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc, và các dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS m/z: 275 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Điều chế D

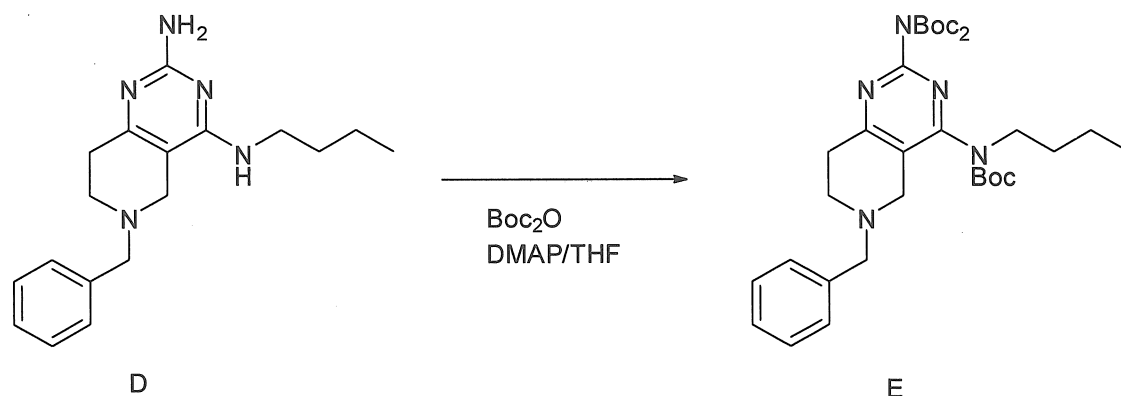


Dung dịch chứa C (2,78g, 10,12mmol) trong dioxan (25mL) và n-butylamin (1,5mL, 15,2mmol) được làm nóng trong 16 giờ ở 120°C . Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng (rt), dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 5% metanol trong diclometan.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,90 - 1,01 (m, 3 H), 1,28 - 1,46 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 2,70 - 2,81 (m, 4 H), 3,21 (s, 2 H), 3,44 (td, $J=7,1, 5,7$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 4,47 (br. s., 1 H), 5,21 - 5,46 (m, 2 H), 7,30 - 7,40 (m, 5 H)

MS m/z: 312 $[\text{M}+\text{H}^+]$

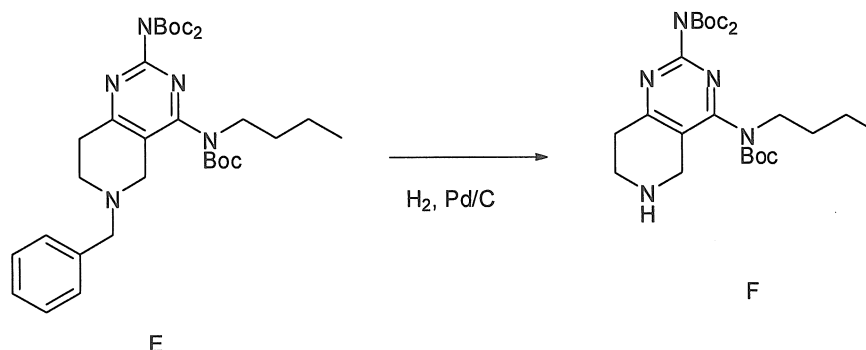
Điều chế E



Dung dịch chứa D (3g, 9,63mmol), di-tert-butyl dicacbonat (12,6g, 57,8mmol) và 4-N,N-dimetylaminopyridin (0,118g, 0,1mmol) trong THF (60mL) được làm nóng đến 80°C trong 4 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat.

MS m/z: 612 [M+H⁺]

Điều chế F

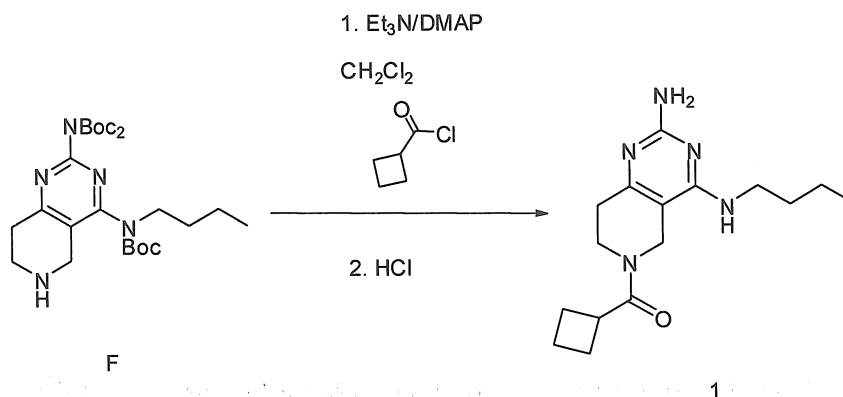


0,2 đương lượng theo khối lượng của Pd/C (10%, ướt) (71mg) được thêm vào dung dịch chứa E (0,711g, 1,16mmol) etanol (6mL). Bình được đóng kín; môi trường khí được loại bỏ bằng chân không. Bình được trang bị bình cầu chứa đầy khí hydro. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit đã được nhồi và dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 5% metanol trong diclometan.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 0,90 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,41 - 1,50 (m, 27 H), 1,51 - 1,58 (m, 2 H), 1,64 (s, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,26 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 3,86 (s, 1 H)

MS m/z : 523 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Điều chế hợp chất 1



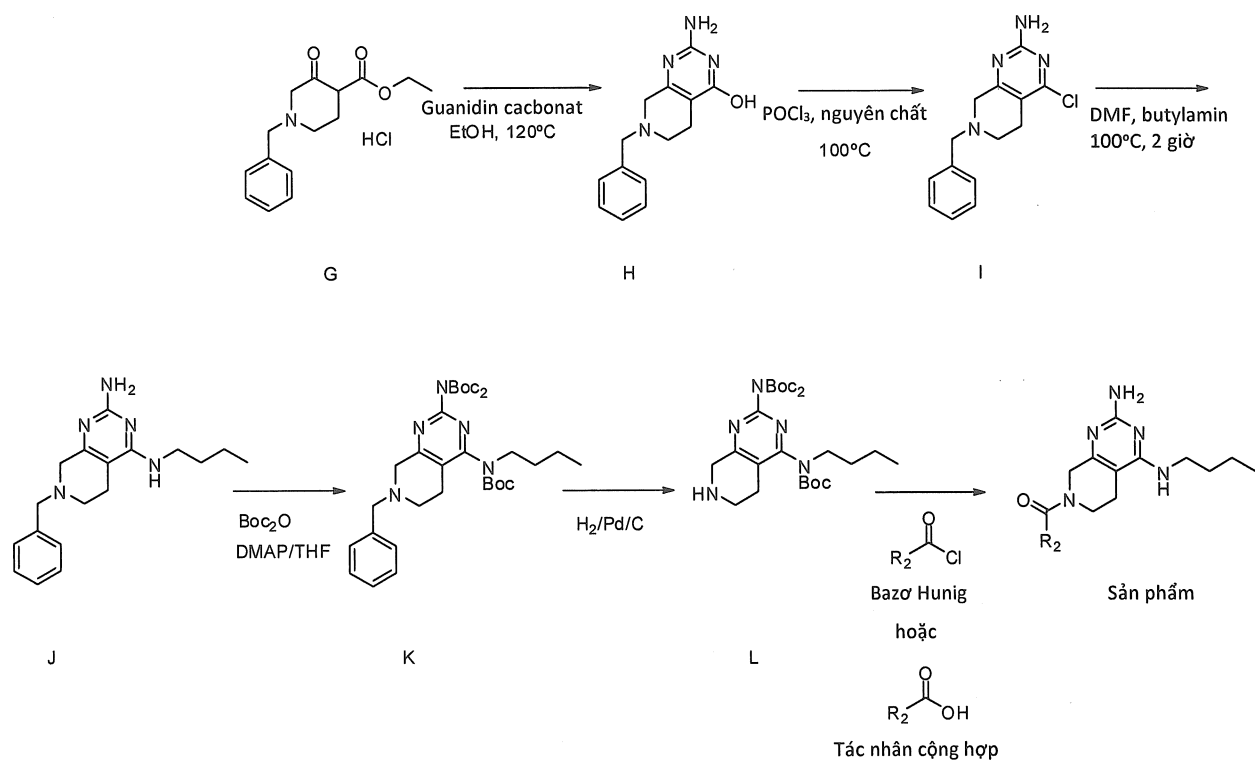
Xyclobutancacbonyl clorua (25mg, 0,21mmol) ở 0°C được thêm vào hỗn hợp chứa F (100mg, 0,191mmol), DMAP (2mg, 0,019mmol) và Et_3N (0,081mL, 0,576mmol) trong diclometan (2mL). Hỗn hợp này được để đạt tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. HCl (1N, 1mL) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa, tiếp đó được thêm NaHCO_3 (dung dịch nước bão hòa, 10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên MgSO_4 , các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc và các dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat. Các phân đoạn thích hợp nhất được gộp lại, và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 1.

MS m/z : 304 $[\text{M}+\text{H}^+]$

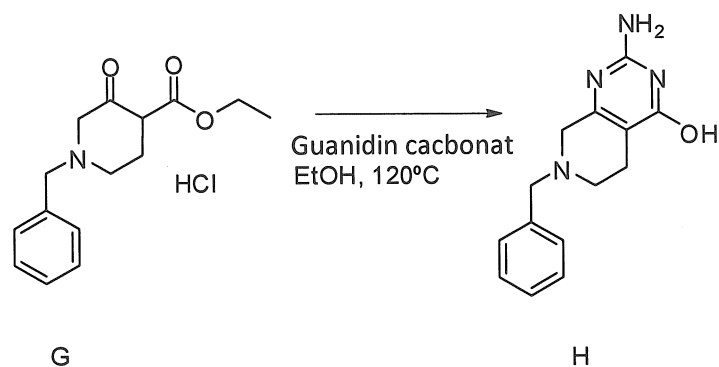
Ví dụ

Hợp chất có công thức (I) trong đó A là NCOR^2 được điều chế theo sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



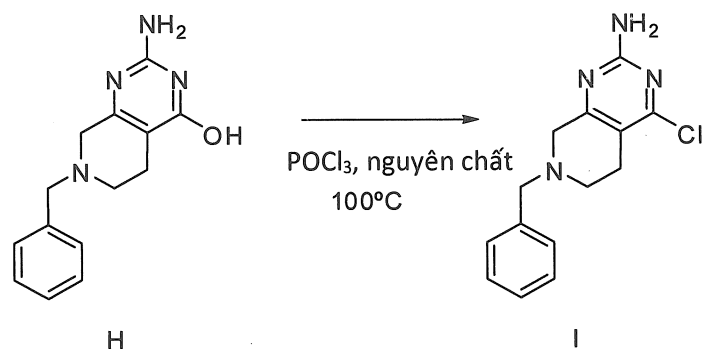
Điều chế H



Huyền phù chứa G (0,5g, 1,76mmol) và guanidin cacbonat (190mg, 1,06mmol) trong etanol (5mL) được đun hồi lưu trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, sản phẩm thô kết tủa trong axetonitril và được tách bằng cách lọc. Chất rắn này được sử dụng ở dạng nguyên dạng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS m/z: 257 [M+H⁺]

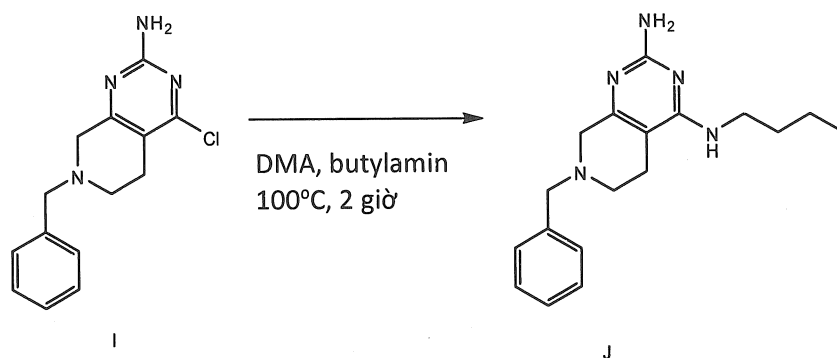
Điều chế I



Dung dịch chứa H (6g, 23,4mmol) trong phosphoryloxyclorea (POCl_3) (65mL) được làm nóng trong 3 giờ ở 100°C . Sau khi làm nguội, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (150mL), được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô trên magie sulfat, các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc, và các dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất rắn thô này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien diclometan trong 5% metanol.

MS m/z : 275 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Điều chế J



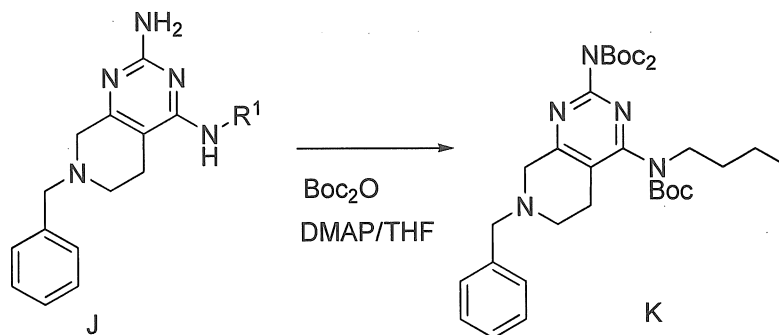
Dung dịch chứa I (2,78g, 10,12mmol) trong DMA (25mL) và n-butylamin (1,5mL, 15,2mmol) được làm nóng trong 16 giờ ở 120°C . Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 3% metanol trong diclometan.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 0,76 - 0,87 (m, 3 H), 1,16 - 1,35 (m, 2 H), 1,38 - 1,71 (m, 2 H), 2,00 (quin, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,64 (td, $J=7,4, 2,4$ Hz, 2 H), 3,46 (dd, $J=11,4, 2,6$ Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J=5,1, 2,2$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,84 (td, $J=6,3, 1,8$ Hz, 1

H), 4,06 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 4,48 (br. s., 2 H), 4,89 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 6,72 - 6,80 (m, 2 H), 7,02 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H)

MS m/z : 312 $[M+H^+]$

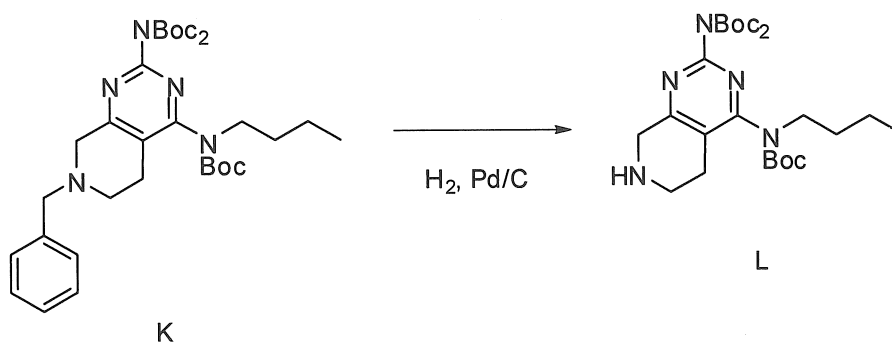
Điều chế K



Dung dịch chứa J (3g, 9,63mmol), di-tert-butyl dicacbonat (12,6g, 57,8mmol) và 4-N,N-dimetylamino pyridin (0,118g, 0,1mmol) trong THF (50mL) được làm nóng đến 80°C trong 4 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat.

MS m/z : 612 $[M+H^+]$

Điều chế L



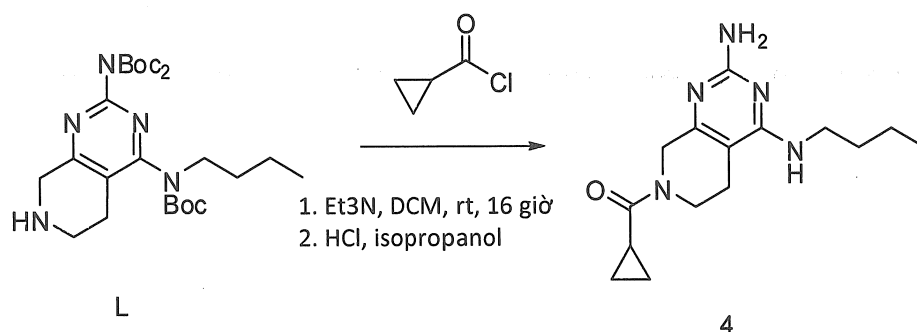
0,2 đương lượng theo khối lượng của Pd/C (10%, ướt) (0,071g) được thêm vào dung dịch chứa K (0,711g, 1,16mmol) etanol (6mL) và được khuấy trong môi trường khí hydro (bình cầu) trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit đã được nhồi và dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat.

MS m/z : 523 $[M+H^+]$

Điều chế hợp chất 2

sử dụng gradien từ diclometan đến 3% metanol trong diclometan. Sản phẩm đã được bảo vệ bằng boc và đã được tinh chế được khử bảo vệ bằng cách bổ sung HCl trong isopropanol.

Điều chế hợp chất 4



Triethylamin (60mg, 0,6mmol), DMAP (6mg, 0,05mmol) và xyclopropanacacbonyl clorua (24mg, 0,23mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy chứa L (110mg, 0,2mmol) trong diclometan (2mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. NaHCO₃ (dung dịch nước bão hòa, 50mL) được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô (MgSO₄), các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc và các dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat. Sản phẩm đã được bảo vệ bằng boc và đã được tinh chế được khử bảo vệ bằng cách bổ sung HCl trong isopropanol.

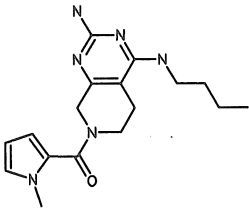
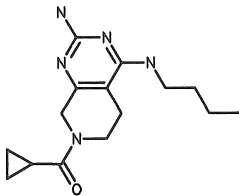
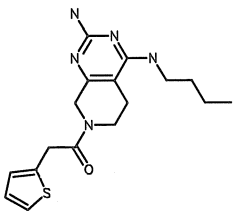
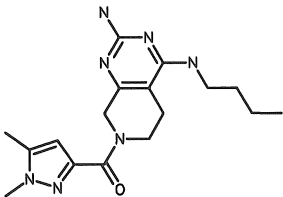
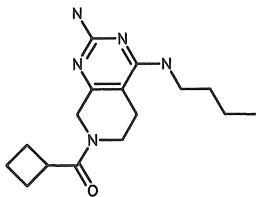
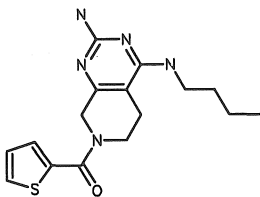
Bảng 1: Các hợp chất có công thức (I).

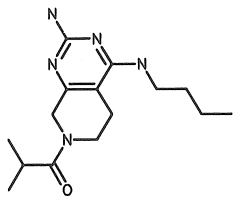
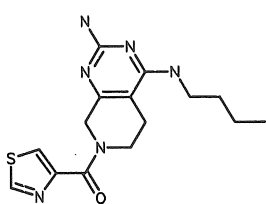
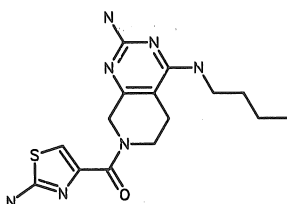
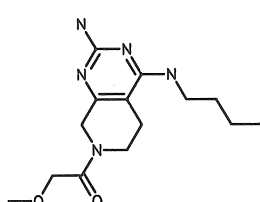
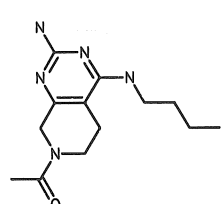
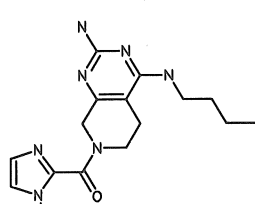
Các sản phẩm được điều chế bằng một trong số các phương pháp được mô tả ở trên.

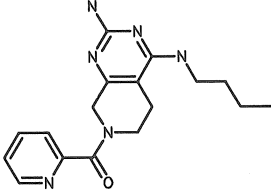
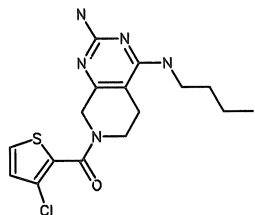
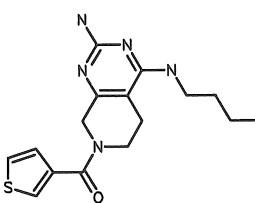
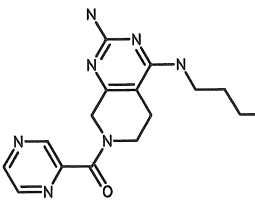
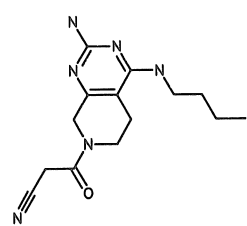
Bảng I A thể hiện các hợp chất trong đó A=NCOR², trong khi bảng I B thể hiện các hợp chất trong đó B=NCOR⁴, và bảng I C chứa cả hai hợp chất đồng phân vùng một cách tương ứng.

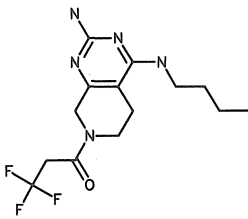
Bảng I A

Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
2		325,19	326	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,25 - 1,40 (m, 2 H), 1,51 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,59 (s, 1 H), 2,34 (br. s., 2 H), 3,37 (td, J=7,0, 5,7 Hz, 2 H), 3,95 (br. s., 1 H), 4,12 - 4,72 (m,

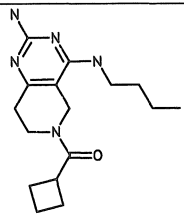
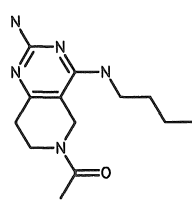
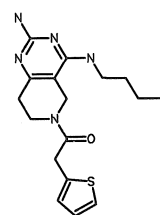
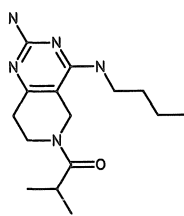
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
				5 H), 7,35 (d, J=2,7 Hz, 5 H)
3		328,20	329	¹ H NMR (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 (dd, J=15,1, 7,4 Hz, 2 H), 1,41 - 1,57 (m, 2 H), 2,34 (s, 2 H), 3,31 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,85 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,42 (s, 3 H), 4,51 - 4,62 (m, 2 H), 6,01 (dd, J=3,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,37 (dd, J=3,8, 1,6 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=2,2 Hz, 1 H)
4		289,19	290	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,73 - 0,84 (m, 2 H), 0,92 - 0,99 (m, 3 H), 1,00 (br. s., 1 H), 1,40 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,59 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,78 (br. s., 1 H), 2,25 - 2,48 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 2 H), 3,88 (m, J=5,1 Hz, 2 H), 4,39 - 4,57 (m, 2 H), 4,63 (br. s., 1 H)
9		345,16	346	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,42 (m, 2 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 2,31 (s, 2 H), 3,26 - 3,41 (m, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 5,39 (br. s., 2 H), 5,93 - 6,10 (m, 1 H), 6,85 - 7,01 (m, 2 H), 7,27 - 7,40 (m, 1 H)
10		343,21	344	¹ H NMR (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,85 (t, J=7,3 Hz, 4 H), 1,28 (d, J=7,8 Hz, 3 H), 1,49 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,29 - 2,39 (m, 2 H), 3,33 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,73 (s, 4 H), 3,81 - 3,96 (m, 1 H), 4,22 - 4,51 (m, 2 H), 6,22 (s, 1 H)
11		303,21	304	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 1,00 (m, 3 H), 1,24 - 1,43 (m, 3 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,74 - 1,87 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,09 - 2,23 (m, 3 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 3,28 - 3,47 (m, 3 H), 3,54 - 3,69 (m, 2 H), 4,05 - 4,23 (m, 2 H), 5,31 - 5,47 (m, 2 H), 5,92 - 6,07 (m, 1 H)
12		331,15	332	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 2,33 - 2,43 (m, 2 H), 3,23 - 3,32 (m, 2 H), 3,75 - 3,89 (m, 2 H), 4,31 - 4,46 (m, 2 H), 5,67 - 5,83 (m, 2 H), 6,31 - 6,47 (m, 1 H), 7,08 - 7,23 (m, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H)

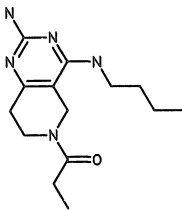
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
13		291,21	292	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J=6,7$ Hz, 6 H), 1,26 (d, $J=7,4$ Hz, 2 H), 1,46 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,25 (br. s., 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 1 H), 3,26 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,62 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 5,29 (br. s., 2 H), 5,82 - 6,04 (m, 1 H)
14		332,14	333	^1H NMR (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,86 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,28 (m, $J=7,8$ Hz, 2 H), 1,50 (s, 2 H), 2,31 - 2,49 (m, 2 H), 3,29 - 3,40 (m, 2 H), 3,91 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H), 4,39 - 4,63 (m, 2 H), 8,05 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H) các proton có thể trao đổi được không được thể hiện.
15		347,15	348	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,35 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H), 1,55 (s, 2 H), 2,36 (s, 2 H), 3,34 (d, $J=6,5$ Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,90 - 6,06 (m, 1 H), 6,82 (br. s., 2 H), 6,97 (s, 1 H)
16		293,19	294	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 (t, $J=1,0$ Hz, 3 H), 1,16 - 1,20 (m, 1 H), 1,22 - 1,34 (m, 2 H), 1,39 - 1,55 (m, 2 H), 2,18 - 2,33 (m, 2 H), 3,24 (s, 4 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 5,20 - 5,39 (m, 2 H), 5,85 - 6,01 (m, 1 H)
17		263,17	264	^1H NMR (300 MHz, CLOROFOM- d) δ ppm 0,97 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,36 - 1,47 (m, 2 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 2,12 - 2,20 (m, 3 H), 2,26 - 2,42 (m, 2 H), 3,35 - 3,52 (m, 2 H), 3,70 (t, $J=5,8$ Hz, 1 H), 3,86 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,40 - 4,50 (m, 1 H), 4,65 (br. s., 2 H)
18		329,20	330	^1H NMR (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,86 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,28 (m, $J=15,2, 7,4$ Hz, 2 H), 1,51 (m, $J=7,2, 7,2$ Hz, 2 H), 2,32 - 2,51 (m, 2 H), 3,38 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,91 (d, $J=5,4$ Hz, 2 H), 4,40 - 4,54 (m, 1 H), 4,67 (br. s., 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H) các proton có thể trao đổi được không được thể hiện.

Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
19		326,19	327	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 - 1,43 (m, 2 H), 1,55 (m, J=7,1, 7,1 Hz, 2 H), 2,40 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 3,35 (m, J=6,5 Hz, 2 H), 3,51 - 3,98 (m, 2 H), 4,23 - 4,45 (m, 2 H), 5,40 (br. s., 2 H), 5,94 - 6,14 (m, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,60 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,83 - 8,00 (m, 1 H), 8,61 (d, J=4,7 Hz, 1 H)
20		365,11	366	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,40 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,51 - 1,67 (m, 2 H), 2,44 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 3,45 (td, J=7,1, 5,6 Hz, 2 H), 3,79 - 4,11 (m, 2 H), 4,34 - 4,55 (m, 3 H), 4,66 (br. s., 2 H), 6,92 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=5,2 Hz, 1 H)
21		331,15	332	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,34 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,66 (m, 2 H), 1,98 (br. s., 2 H), 2,41 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 2 H), 3,76 - 4,11 (m, 2 H), 4,49 (br. s., 2 H), 4,66 (br. s., 1 H), 7,23 (dd, J=4,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J=4,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=2,9, 1,2 Hz, 1 H)
22		327,18	328	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,40 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 1,88 (br. s., 2 H), 2,49 (q, J=6,0 Hz, 2 H), 3,35 - 3,51 (m, 2 H), 4,07 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 4,51 - 4,69 (m, 3 H), 4,77 (br. s., 1 H), 8,57 (m, J=2,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,62 - 8,70 (m, 1 H), 8,96 - 9,05 (m, 1 H)
23		288,17	289	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,50 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 2,26 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 2,36 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 3,57 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 3,67 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,19 (s, 1 H), 5,76 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 6,40 (t, J=5,4 Hz, 1 H)

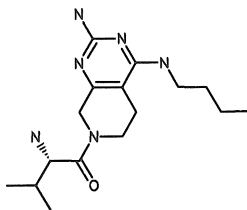
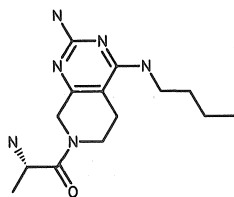
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
24		331,16	332	^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,40 (dq, J=15,0, 7,2 Hz, 2 H), 1,59 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,85 (br. s., 2 H), 2,34 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 2,41 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 3,20 - 3,37 (m, 2 H), 3,45 (td, J=7,0, 5,7 Hz, 2 H), 3,73 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 3,91 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,58 - 4,81 (m, 2 H)

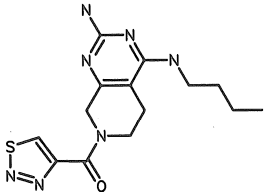
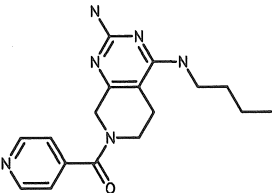
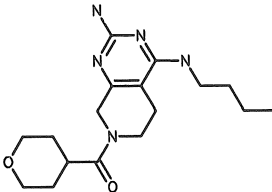
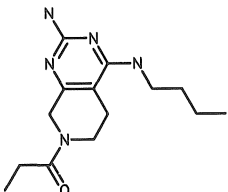
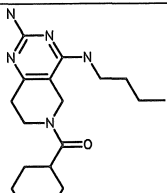
Bảng I B

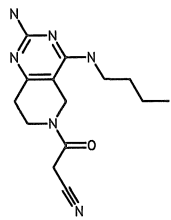
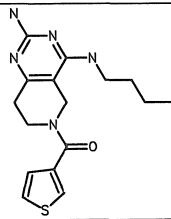
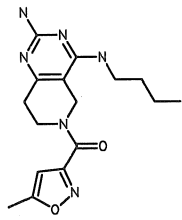
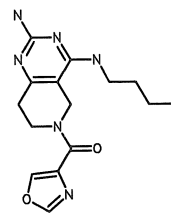
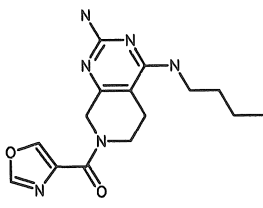
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
1		303,21	304	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 2 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 2,08 - 2,29 (m, 4 H), 2,39 - 2,47 (m, 1 H), 3,19 - 3,25 (m, 1 H), 3,29 - 3,48 (m, 3 H), 3,52 - 3,63 (m, 2 H), 4,05 - 4,27 (m, 2 H), 5,33 - 5,49 (m, 2 H), 6,03 - 6,23 (m, 1 H)
5		263,17	264	^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,90 - 0,98 (m, 3 H), 1,39 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,69 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 3,43 (td, J=7,1, 5,6 Hz, 2 H), 3,68 (t, J=5,9 Hz, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 4,46 - 4,57 (m, 1 H), 4,67 - 4,85 (m, 2 H)
6		345,16	346	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 (m, J=6,6 Hz, 3 H), 1,18 - 1,37 (m, 2 H), 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 2,32 - 2,40 (m, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,16 - 4,34 (m, 2 H), 5,61 - 5,78 (m, 2 H), 6,24 - 6,45 (m, 1 H), 6,85 - 7,03 (m, 2 H), 7,30 - 7,46 (m, 1 H)
7		291,21	292	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,75 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,87 (d, J=6,7 Hz, 6 H), 1,19 (s, 2 H), 1,38 (s, 2 H), 2,24 - 2,30 (m, 2 H), 2,74 - 2,77 (m, 1 H), 3,18 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 5,18 (br. s., 2 H), 5,86

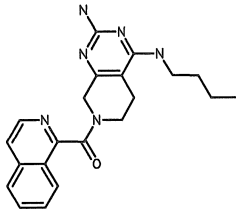
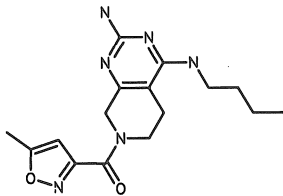
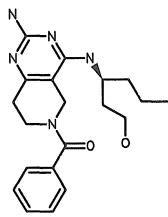
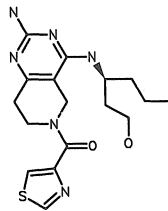
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
				- 6,02 (m, 1 H)
8		277,19	278	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,96 (td, J=7,3, 3,6 Hz, 3 H), 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 (s, 2 H), 1,56 (br. s., 2 H), 2,45 (dd, J=7,4, 3,0 Hz, 3 H), 2,50 - 2,54 (m, 1 H), 3,29 - 3,34 (m, 2 H), 3,68 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 4,23 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 4,31 - 4,31 (m, 0 H), 5,80 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 6,34 - 6,57 (m, 1 H)

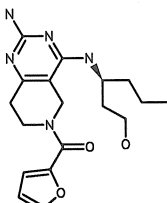
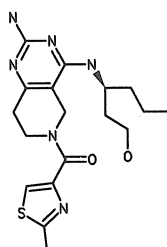
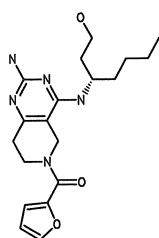
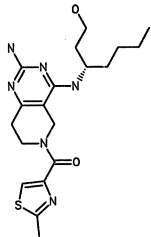
Bảng I C

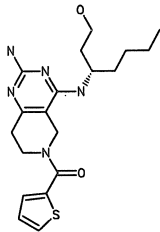
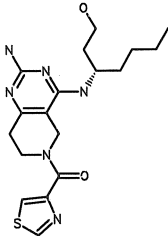
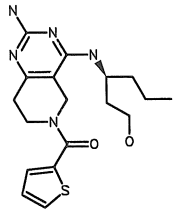
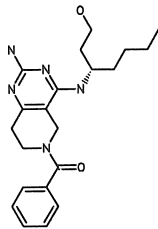
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
25		320,2	321	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,68 - 1,01 (m, 7 H), 1,32 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 6 H), 1,76 (dd, J=12,5, 6,3 Hz, 1 H), 2,26 (td, J=14,2, 6,1 Hz, 2 H), 3,36 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 3,42 (s, 1 H), 3,49 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 3,66 (br. s., 1 H), 3,71 - 3,95 (m, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, 1 H), 4,32 - 4,46 (m, 1 H), 4,53 (br. s., 2 H)
26		292,2	293	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,08 - 1,25 (m, 3 H), 1,32 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,44 - 1,65 (m, 6 H), 2,24 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 3,31 - 3,40 (m, 2 H), 3,42 (s, 1 H), 3,71 - 3,91 (m, 2 H), 4,25 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,31 - 4,46 (m, 1 H), 4,53 (br. s., 2 H)

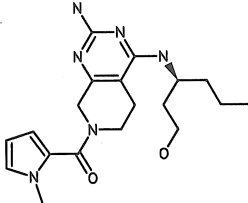
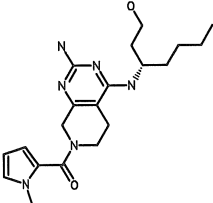
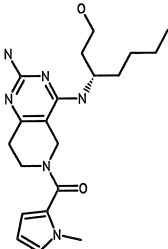
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
27		333,1	334	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,31 (dq, $J=14,9, 7,3$ Hz, 2 H), 1,51 (quin, $J=7,3$ Hz, 2 H), 2,42 (t, $J=5,2$ Hz, 2 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,75 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H), 3,96 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H), 4,29 - 4,60 (m, 2 H), 5,65 - 6,00 (m, 2 H), 6,33 - 6,66 (m, 1 H), 9,52 - 9,70 (m, 1 H)
28		326,2	327	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,20 - 1,43 (m, 5 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 2,38 (br. s., 2 H), 3,35 (q, $J=6,5$ Hz, 1 H), 3,51 - 3,80 (m, 1 H), 4,24 (br. s., 1 H), 5,40 (br. s., 2 H), 6,04 (br. s., 1 H), 7,39 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 8,69 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H)
29		333,2	334	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,19 - 1,44 (m, 3 H), 1,47 - 1,77 (m, 6 H), 2,33 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H), 2,94 (t, $J=4,3$ Hz, 2 H), 3,28 - 3,38 (m, 2 H), 3,44 (td, $J=11,4, 2,4$ Hz, 2 H), 3,72 (t, $J=5,9$ Hz, 2 H), 3,80 - 3,93 (m, 2 H), 5,38 (br. s., 2 H), 6,00 (br. s., 1 H)
30		277,2	278	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,00 (q, $J=7,7$ Hz, 3 H), 1,19 - 1,38 (m, 2 H), 1,50 (quin, $J=7,3$ Hz, 2 H), 2,23 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 2,27 - 2,45 (m, 3 H), 3,27 (br. s., 2 H), 3,56 - 3,73 (m, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 5,71 (br. s., 2 H), 6,16 - 6,42 (m, 1 H)
31		333,2	334	không có

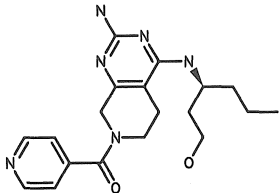
Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
32		288,2	289	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,43 (m, 4 H), 1,56 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,36 (q, J=6,2 Hz, 2 H), 3,63 (br. s., 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,21 (br. s., 2 H), 5,44 (br. s., 2 H), 6,16 (br. s., 1 H)
33		331,1	332	không có
34		330,2	331	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,83 - 0,98 (m, 3 H), 1,22 - 1,43 (m, 2 H), 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,02 - 3,07 (m, 2 H), 3,25 - 3,55 (m, 2 H), 3,64 - 3,96 (m, 2 H), 4,39 (br. s., 2 H), 5,42 (br. s., 2 H), 5,91 - 6,34 (m, 1 H), 6,36 - 6,49 (m, 1 H)
35		316,2	317	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 1,25 - 1,46 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 3,28 - 3,44 (m, 2 H), 3,86 - 4,03 (m, 2 H), 4,30 - 4,51 (m, 2 H), 5,27 - 5,52 (m, 2 H), 6,02 - 6,25 (m, 1 H), 8,39 - 8,44 (m, 1 H), 8,46 - 8,50 (m, 1 H)
36		316,2	317	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 1,57 (s, 2 H), 2,43 (s, 2 H), 3,37 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 3,98 (br. s., 2 H), 4,52 (br. s., 2 H), 5,42 (br. s., 2 H), 5,97 - 6,14 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H)

Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
37		376,2	377	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 (d, J=7,4 Hz, 3 H), 1,11 - 1,31 (m, 2 H), 1,34 - 1,55 (m, 2 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 3,16 - 3,21 (m, 2 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,87 - 4,01 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 5,43 - 5,58 (m, 1 H), 5,69 - 5,80 (m, 2 H), 6,11 - 6,26 (m, 1 H), 7,54 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,91 (m, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H), 7,97 - 8,06 (m, 1 H), 8,37 - 8,53 (m, 1 H)
38		330,2	331	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,43 (m, 2 H), 1,55 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,40 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,35 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 3,84 (br. s., 2 H), 4,38 (s, 2 H), 5,42 (br. s., 2 H), 5,95 - 6,19 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H)
39		369,2	370	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,75 - 0,96 (m, 3 H), 1,14 - 1,39 (m, 3 H), 1,43 - 1,79 (m, 5 H), 3,38 - 3,51 (m, 2 H), 3,55 - 3,73 (m, 2 H), 3,99 - 4,16 (m, 1 H), 4,21 - 4,39 (m, 3 H), 5,32 - 5,49 (m, 2 H), 5,68 - 5,83 (m, 1 H), 7,27 - 7,59 (m, 5 H)
40		376,2	377	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,42 (m, 2 H), 1,54 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 1,66 - 1,76 (m, 2 H), 2,57 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 3,49 (br. s., 2 H), 3,86 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 1 H), 4,22 - 4,37 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 5,43 (br. s., 2 H), 5,70 (s, 1 H), 5,75 - 5,91 (m, 1 H), 8,13 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 9,15 (d, J=1,8 Hz, 1 H)

Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
41		359,2	360	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,41 (m, 2 H), 1,57 (dt, J=14,2, 7,0 Hz, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H), 2,60 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 3,24 (br. s., 1 H), 3,51 (br. s., 2 H), 3,89 (t, J=5,9 Hz, 2 H), 4,13 (br. s., 1 H), 4,43 (s, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 5,84 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J=3,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,71 - 7,91 (m, 1 H)
42		390,2	391	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,12 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 2,54 - 2,58 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 3,85 (q, J=6,7 Hz, 1 H), 4,11 (br. s., 1 H), 4,20 - 4,35 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 5,40 (br. s., 2 H), 5,78 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)
43		373,2	374	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 (t, J=6,5 Hz, 3 H), 1,25 (d, J=4,1 Hz, 4 H), 1,43 - 1,77 (m, 4 H), 2,57 (br. s., 2 H), 3,40 (q, J=6,2 Hz, 2 H), 3,74 - 3,98 (m, 2 H), 4,15 - 4,30 (m, 1 H), 4,32 - 4,49 (m, 3 H), 5,80 (br. s., 2 H), 6,17 (br. s., 1 H), 6,66 (dd, J=3,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=1,0 Hz, 1 H)
44		404,2	405	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 (t, J=6,2 Hz, 3 H), 1,31 (br. s., 4 H), 1,46 - 1,62 (m, 2 H), 1,69 (dt, J=13,2, 6,6 Hz, 2 H), 2,53 - 2,59 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 3,48 (br. s., 2 H), 3,85 (dq, J=13,1, 6,8 Hz, 2 H), 4,11 (br. s., 1 H), 4,19 - 4,34 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 5,41 (br. s., 2 H), 5,79 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
45		389,2	390	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 (t, J=6,4 Hz, 3 H), 1,29 (d, J=3,3 Hz, 4 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 2,58 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 3,47 (d, J=4,8 Hz, 2 H), 3,84 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 4,11 (br. s., 1 H), 4,19 - 4,34 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 5,81 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=4,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=4,9 Hz, 1 H)
46		390,2	391	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,80 (t, J=6,8 Hz, 3 H), 1,11 - 1,30 (m, 3 H), 1,48 (br. s., 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H), 2,48 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 3,13 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 3,39 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 3,76 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 1 H), 4,09 - 4,24 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 5,32 (br. s., 2 H), 5,64 - 5,80 (m, 1 H), 8,03 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 9,05 (d, J=1,9 Hz, 1 H)
47		375,2	376	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,76 - 0,99 (m, 3 H), 1,16 - 1,23 (m, 1 H), 1,27 - 1,39 (m, 2 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,65 - 1,81 (m, 2 H), 2,55 - 2,62 (m, 2 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,41 - 3,53 (m, 1 H), 3,79 - 3,92 (m, 2 H), 4,40 - 4,47 (m, 2 H), 5,34 - 5,50 (m, 2 H), 5,81 - 5,89 (m, 1 H), 7,10 - 7,25 (m, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 1 H), 7,68 - 7,79 (m, 1 H)
48		383,2	384	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 (t, J=6,7 Hz, 3 H), 1,29 (br. s., 4 H), 1,54 (br. s., 2 H), 1,67 (s, 2 H), 2,53 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,53 - 3,77 (m, 2 H), 4,00 - 4,14 (m, 1 H), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 5,40 (br. s., 2 H), 5,67 - 5,86 (m, 1 H), 7,27 - 7,53 (m, 5 H)

Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
49		372,2	373	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 - 0,83 (m, 3 H), 1,09 - 1,29 (m, 3 H), 1,32 - 1,71 (m, 4 H), 2,26 - 2,37 (m, 2 H), 3,32 - 3,40 (m, 2 H), 3,56 - 3,64 (m, 3 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 4,26 - 4,32 (m, 2 H), 4,33 - 4,45 (m, 1 H), 5,61 - 5,74 (m, 1 H), 5,84 - 5,94 (m, 1 H), 5,96 - 6,04 (m, 1 H), 6,27 - 6,36 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H)
50		386,2	387	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 - 0,92 (m, 3 H), 1,13 - 1,36 (m, 4 H), 1,39 - 1,74 (m, 4 H), 2,32 - 2,43 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 2 H), 3,63 - 3,71 (m, 3 H), 3,77 - 3,90 (m, 2 H), 4,17 - 4,26 (m, 1 H), 4,32 - 4,38 (m, 2 H), 4,39 - 4,45 (m, 1 H), 5,65 - 5,76 (m, 2 H), 5,91 - 6,01 (m, 1 H), 6,02 - 6,10 (m, 1 H), 6,34 - 6,43 (m, 1 H), 6,89 - 6,95 (m, 1 H)
51		386,2	387	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68 (t, $J=6,5$ Hz, 3 H), 1,10 (d, $J=3,3$ Hz, 4 H), 1,27 - 1,40 (m, 2 H), 1,49 (dt, $J=13,2, 6,6$ Hz, 2 H), 2,33 - 2,39 (m, 2 H), 3,28 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,54 - 3,73 (m, 2 H), 3,84 - 3,97 (m, 1 H), 4,07 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 5,28 (br. s., 2 H), 5,66 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 5,81 - 5,91 (m, 1 H), 6,17 (dd, $J=3,7, 1,5$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H)

Số	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	LC-MS (M+H)	NMR
52		370,2	371	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,80 - 1,01 (m, 3 H), 1,16 - 1,39 (m, 3 H), 1,44 - 1,78 (m, 3 H), 2,26 - 2,46 (m, 2 H), 3,43 - 3,56 (m, 2 H), 3,86 - 3,98 (m, 1 H), 4,06 - 4,13 (m, 1 H), 4,22 - 4,34 (m, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 2 H), 5,64 - 5,73 (m, 1 H), 5,80 - 5,89 (m, 2 H), 5,93 - 6,15 (m, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 2 H), 8,69 - 8,81 (m, 2 H)

Phương pháp phân tích

Tất cả các hợp chất đều được xác định đặc điểm bằng phương pháp LC-MS. Các phương pháp LC-MS sau đây được sử dụng:

Tất cả các phân tích đều được thực hiện bằng cách sử dụng bộ tứ cực LC/MSD series Agilent 1100 được kết nối với hệ thống sắc ký lỏng (LC) series Agilent 1100 bao gồm bơm hai thành phần với bộ phận loại khí, bộ phận lấy mẫu tự động, buồng điều nhiệt cột và bộ dò mảng diot. Bộ phận đo khối phổ (MS) được vận hành với nguồn ion hóa phun điện tử áp suất khí quyển (API-ES) ở chế độ ion dương. Điện áp mao dẫn được thiết đặt đến 3000V, điện áp phân mảnh được thiết đặt đến 70V và nhiệt độ của bộ tứ cực được duy trì ở 100°C. Trị số của dòng khí làm khô và nhiệt độ lần lượt là 12,0L/phút và 350°C. Nitơ được sử dụng làm khí phun sương, ở áp suất là khoảng 241,3kPa (35psig). Việc thu nhận dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm Agilent Chemstation.

Các phân tích được tiến hành trên cột YMC pack ODS-AQ C18 (50mm x 4,6mm; hạt 3μm) ở 35°C, với lưu lượng là 2,6mL/phút. Việc rửa giải theo gradien được thực hiện từ 95% (nước + 0,1% axit formic) / 5% axetonitril đến 5% (nước + 0,1% axit formic) / 95% axetonitril trong 4,80 phút, tiếp đó, thành phần pha động cuối cùng được giữ trong 1,00 phút nữa. Thể tích tiêm tiêu chuẩn là 2μL. Phạm vi thu nhận dữ liệu được thiết đặt từ 190 đến 400nm đối với bộ dò UV-PDA và từ 100 đến 1400m/z đối với bộ dò MS.

Phân tích NMR được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị đo phổ BRUKER Avance III với nam châm 300MHz Ultrashield.

Mô tả thử nghiệm sinh học

Đánh giá hoạt tính của TLR7 và TLR8

Khả năng hoạt hóa TLR7 và/hoặc TLR8 của người của các hợp chất được đánh giá trong thử nghiệm chỉ thị tế bào bằng cách sử dụng tế bào HEK293 được chuyển nhiễm tạm thời với vectơ biểu hiện TLR7 hoặc TLR8 và cấu trúc chỉ thị NF κ B-luc. Trong một trường hợp, cấu trúc biểu hiện TLR biểu hiện trình tự kiểu đại tương ứng hoặc trình tự đột biến chứa đột biến khuyết ở đoạn lặp giàu leuxin thứ hai của TLR. Các protein TLR đột biến này đã được chứng minh trước đây là dễ bị kích hoạt chủ vận hơn (US 7498409).

Một cách ngắn gọn, các tế bào HEK293 được cho sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy (DMEM có bổ sung FCS 10% và glutamin 2mM). Để chuyển nhiễm các tế bào trong các đĩa loại 10cm, các tế bào được tách ra bằng Trypsin-EDTA, được chuyển nhiễm bằng hỗn hợp chứa CMV-TLR7 hoặc TLR8 plasmit (750ng), NF κ B-luc plasmit (375ng) và chất phản ứng chuyển nhiễm và được ủ qua đêm ở 37°C trong môi trường khí CO₂ 5% đã được làm ẩm. Sau đó, các tế bào đã chuyển nhiễm được tách bằng Trypsin-EDTA, được rửa bằng PBS và được tái tạo huyền phù trong môi trường đến mật độ là $1,67 \times 10^5$ tế bào/mL. Sau đó, 30 μ L tế bào được phân phối vào mỗi lỗ trong các đĩa loại 384 lỗ, trong đó đã có 10 μ L hợp chất trong DMSO 4%. Sau khi ủ trong 6 giờ ở 37°C, CO₂ 5%, hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách thêm 15 μ L cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ và đọc dữ liệu trên thiết bị tạo ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Đường cong đáp ứng liều được tạo ra từ các phép đo được thực hiện lặp lại bốn lần. Trị số nồng độ hữu hiệu thấp nhất (LEC), được định nghĩa là nồng độ tạo ra tác dụng cao hơn ít nhất là hai lần so với độ lệch chuẩn của thử nghiệm, được xác định cho từng hợp chất.

Độc tính của hợp chất được xác định song song bằng cách sử dụng dãy pha loãng tương tự của hợp chất với 30 μ L tế bào được chuyển nhiễm với cấu trúc CMV-TLR7 đơn lẻ trong mỗi lỗ ($1,67 \times 10^5$ tế bào/mL), trong các đĩa loại 384 lỗ. Khả năng sống sót của tế bào được đo sau khi ủ 6 giờ ở 37°C, CO₂ 5% bằng cách thêm 15 μ L ATP lite (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ và đọc trên thiết bị tạo ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Dữ liệu được báo cáo dưới dạng CC₅₀.

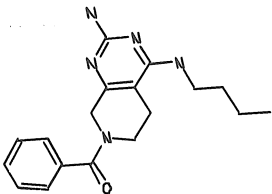
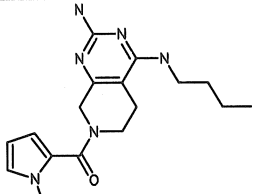
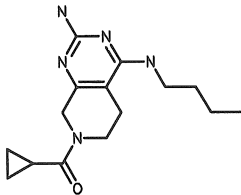
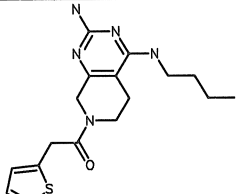
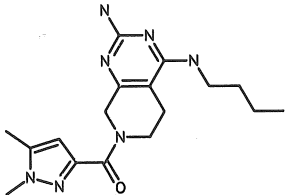
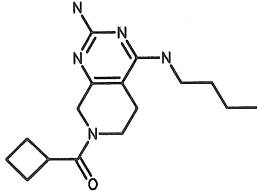
Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I)

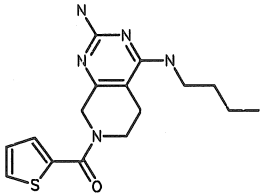
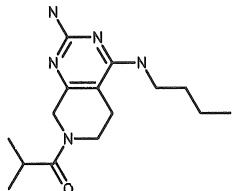
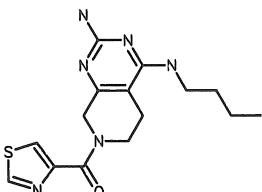
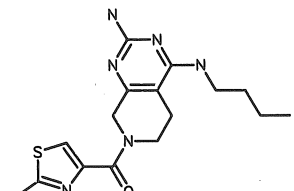
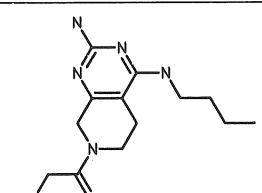
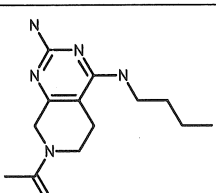
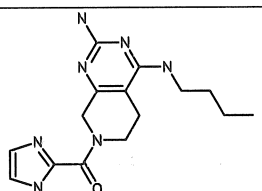
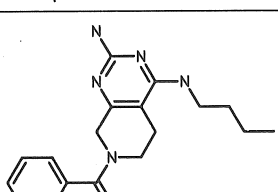
Tất cả các hợp chất đều thể hiện CC₅₀ >24 μ M trong thử nghiệm HEK 293 TOX nêu trên.

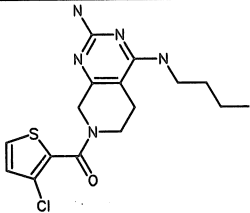
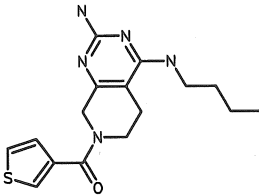
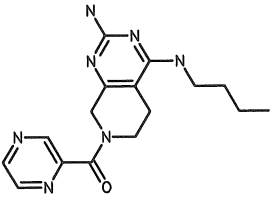
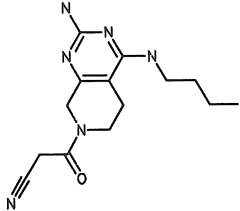
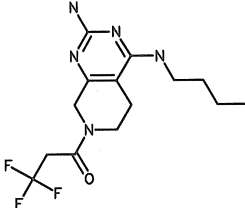
Bảng 2. Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I).

Bảng II A thể hiện các hợp chất trong đó $A=NCOR^2$, trong khi bảng II B thể hiện các hợp chất trong đó $B=NCOR^4$, và bảng II C thể hiện cả hai hợp chất đồng phân vị trí, một cách tương ứng.

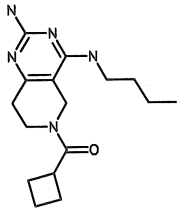
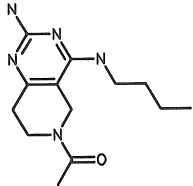
Bảng II A

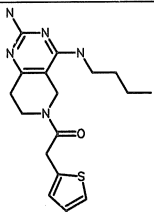
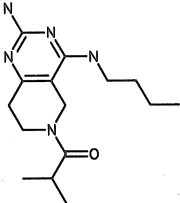
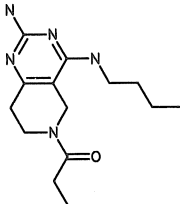
Số	Cấu trúc	TLR7 của người (LEC, μM)	TLR8 của người (LEC, μM)
2		3,96	0,75
3		0,79	0,60
4		6,82	0,47
9		1,60	0,46
10		2,04	0,71
11		2,10	0,51

Số	Cấu trúc	TLR7 của người (LEC, μM)	TLR8 của người (LEC, μM)
12		2,40	0,36
13		3,21	0,85
14		4,43	0,90
15		4,66	1,31
16		5,37	1,49
17		5,82	0,43
18		6,16	0,96
19		6,59	0,83

Số	Cấu trúc	TLR7 của người (LEC, μM)	TLR8 của người (LEC, μM)
20		7,15	0,68
21		8,13	1,85
22		9,35	1,37
23		11,62	2,67
24		12,93	2,29

Bảng II B

Số	Cấu trúc	TLR7 của người (LEC, μM)	TLR8 của người (LEC, μM)
1		0,83	0,32
5		4,90	0,50

Số	Cấu trúc	TLR7 của người (LEC, μM)	TLR8 của người (LEC, μM)
6		3,45	0,88
7		8,13	1,62
8		2,34	0,40

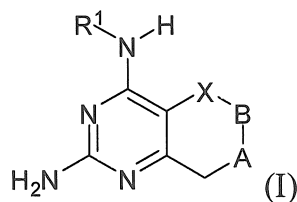
Bảng II C

Số	TLR7 của người (LEC, μM)	TLR8 của người (LEC, μM)	PBMC-IFNa (LEC, μM)
25	20,0	1,8	1,1
26	16,8	2,1	0,6
27	>25	1,9	1,2
28	8,6	2,2	1,9
29	>25	7,5	8,7
30	5,0	0,5	0,5
31	7,7	0,6	1,3
32	7,1	0,6	0,9
33	0,3	0,2	0,2
34	0,8	0,4	0,2
35	0,7	0,2	0,2

Số	TLR7 của người (LEC, μM)	TLR8 của người (LEC, μM)	PBMC-IFNa (LEC, μM)
36	4,7	0,9	0,6
37	7,2	1,7	1,8
38	5,2	0,8	0,6
39	2,5	4,2	0,5
40	2,2	4,5	0,2
41	0,4	0,4	0,1
42	2,2	2,1	0,2
43	0,1	0,7	0,04
44	1,0	6,6	0,2
45	0,2	1,7	0,2
46	0,6	3,5	0,2
47	0,2	1,1	0,2
48	1,2	3,9	0,3
49	2,7	4,0	0,3
50	1,7	3,9	0,3
51	0,5	0,4	0,1
52	12,1	15	Không xác định

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, tautome hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , NCOR^2 , CHR^3 và CR^3R^3 ở cấu hình hóa học lập thể bất kỳ,

B được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , NCOR^4 , CHR^3 và CR^3R^3 ở cấu hình hóa học lập thể bất kỳ,

với điều kiện là khi A là NCOR^2 thì B không phải là NCOR^4 và với điều kiện là không được chọn cùng lúc cả A và B từ CH_2 , CHR^3 hoặc CR^3R^3 ,

X được chọn từ CH_2 hoặc CHR^5 ở cấu hình hóa học lập thể bất kỳ,

R^1 được chọn từ $\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$ được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể trong số các phần tử thể sau đây: $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, hydroxyl, hydroxyalkyl, amino, nitril, alkoxy và alkoxy-(C_{1-4})alkyl,

R^2 được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, dị vòng, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl được thể và không được thể, mỗi trong số chúng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, di-(C_{1-6})alkylamino, $\text{C}_{1-6}\text{alkylamino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc nitril,

R^3 được chọn từ hydro, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, alkoxy, alkoxy-(C_{1-4})alkyl, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, dị vòng C_{4-7} , dị vòng thơm, dạng hai vòng, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl được thể và không được thể, mỗi trong số chúng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, di-(C_{1-6})alkylamino, $\text{C}_{1-6}\text{alkylamino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc nitril,

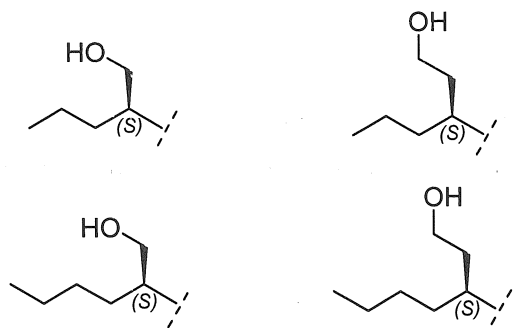
R^4 được chọn từ C_{1-7} alkyl, alkoxy, alkoxy- (C_{1-4}) alkyl hoặc C_{3-7} cycloalkyl được thế hoặc không được thế, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng dị vòng, nitril, heteroarylalkyl hoặc heteroaryl, và trong đó:

R^5 được chọn từ dị vòng thơm, dạng hai vòng, aryl, heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, C_{1-6} alkyl, di- (C_{1-6}) alkylamino, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc nitril.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R^1 là butyl.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{4-8} alkyl được thế bằng hydroxyl.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 3, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

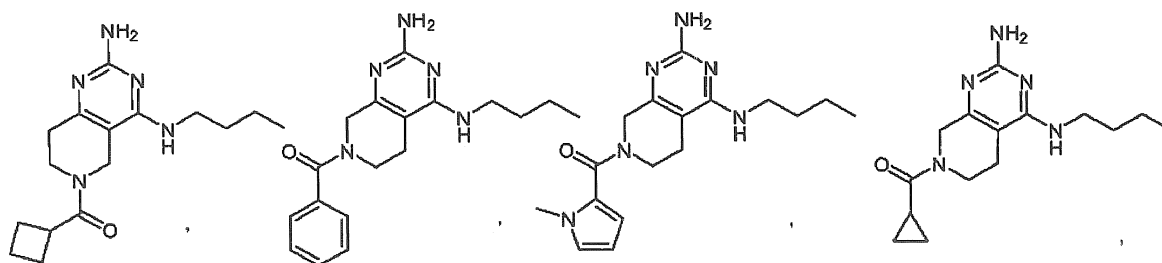


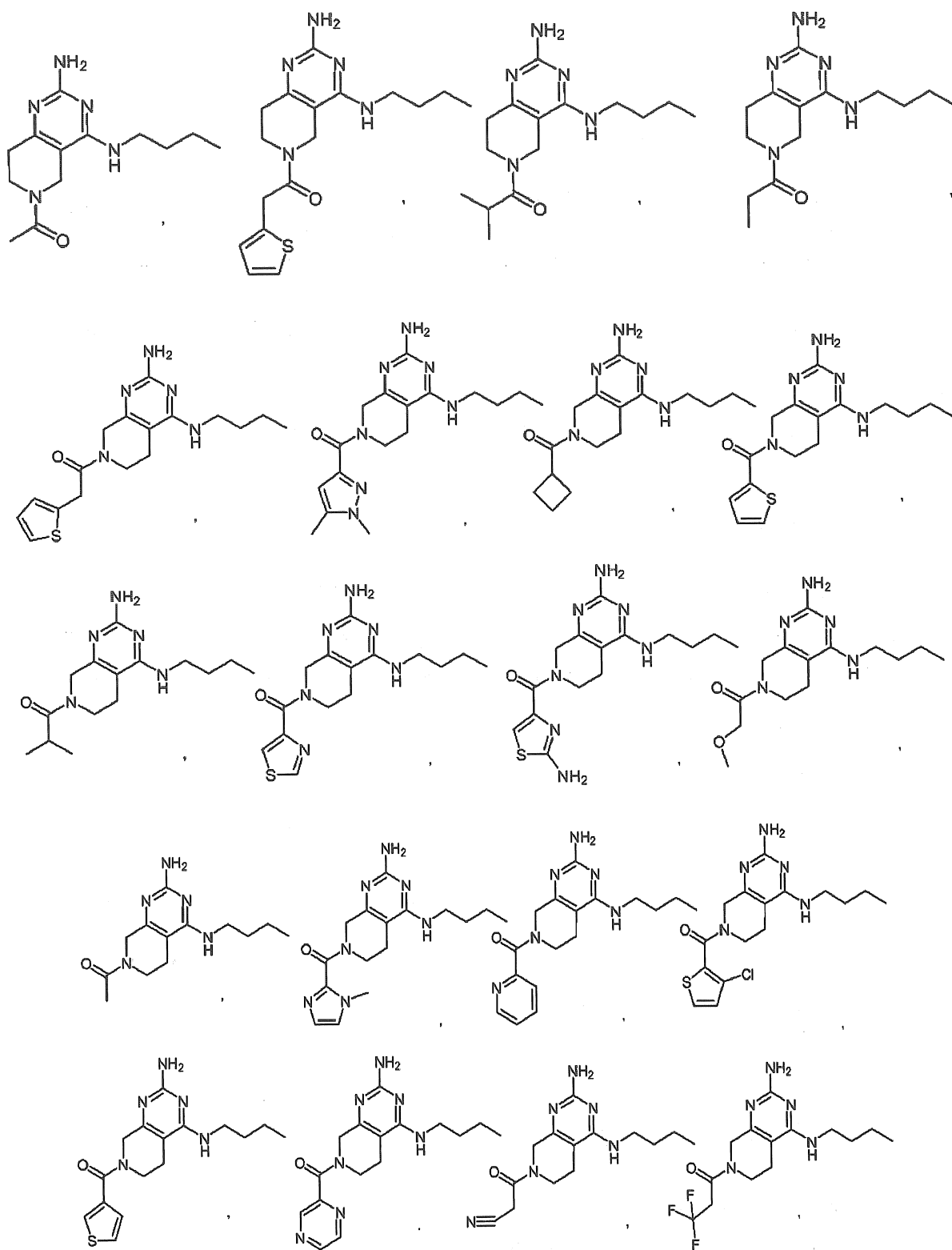
5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó X là CH_2 .

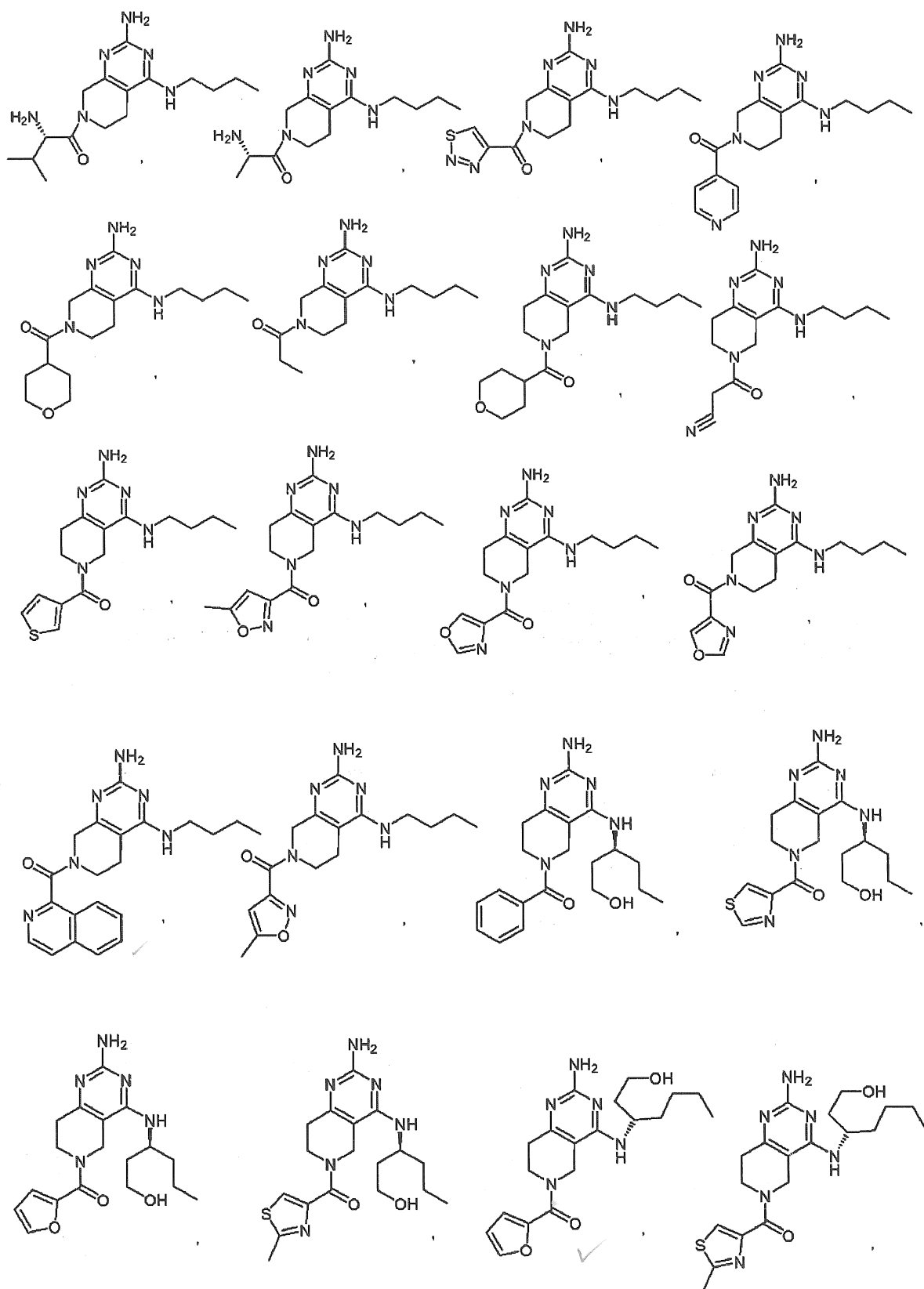
6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó X là CH_2 và A là CH_2 .

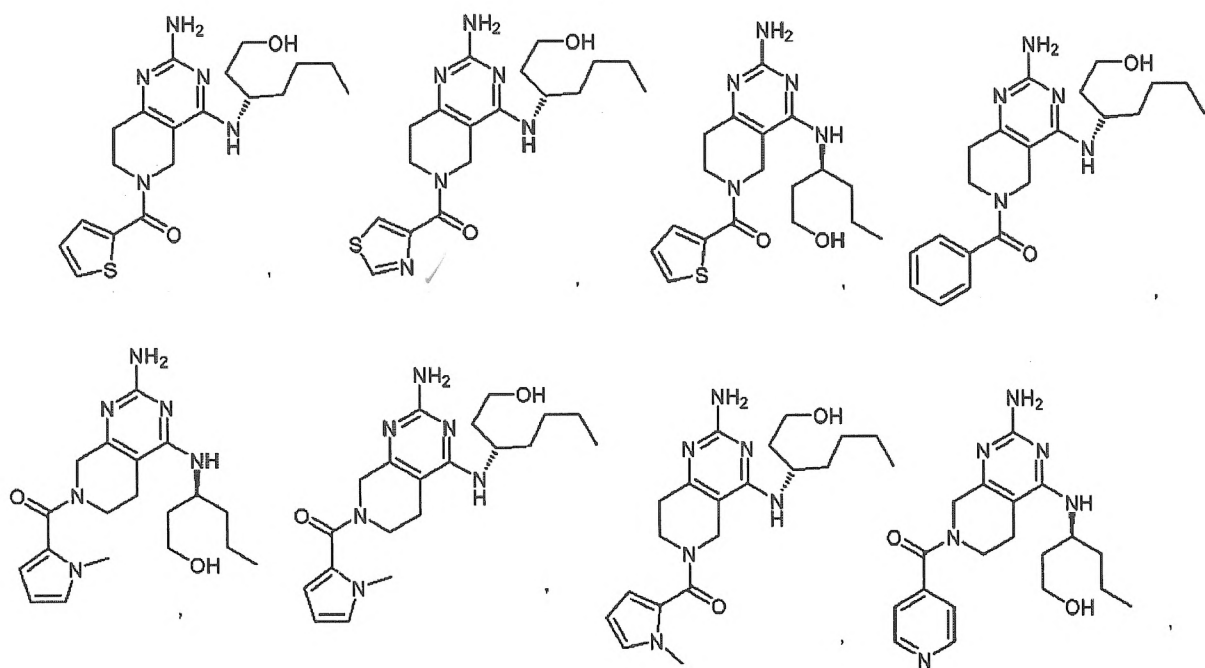
7. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, tautome hoặc solvat được dụng của nó theo điểm 1 cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:









và muối được dùng của nó.

9. Dược phẩm chứa tá dược được dùng và lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 8.