



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

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



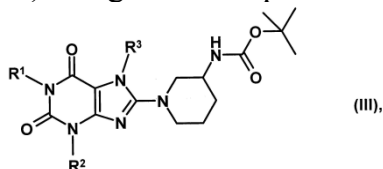
1-0024700

(51)⁷ C07D 473/04; A61K 31/522; A61P 3/10 (13) B

- (21) 1-2012-03295 (22) 18/08/2003
(62) 1-2009-00361
(86) PCT/EP2003/009127 18/08/2003 (87) WO2004/018468 04/03/2004
(30) 102 38 243.3 21/08/2002 DE; 103 12 353.9 20/03/2003 DE
(45) 27/07/2020 388 (43) 27/04/2009 253A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) HIMMELSBACH, Frank (DE); LANGKOPF, Elke (DE); ECKHARDT, Matthias
(DE); MARK, Michael (DE); MAIER, Roland (DE); LOTZ, Ralf, Richard, Hermann
(DE); TADAYYON, Mohammad (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 8-[3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL]-XANTHIN VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM

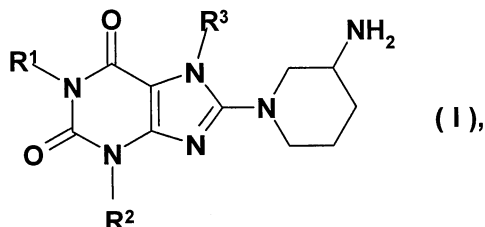
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III):



trong đó các nhóm R¹ đến R³ là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (III)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất xanthin được thể có công thức chung:



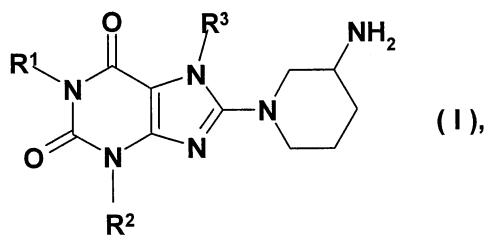
tautome, các chất đồng phân lập thể, và muối của chúng, có các đặc tính dược lý có giá trị, cụ thể là có tác dụng ức chế hoạt tính của enzym dipeptidyl-peptidaza-IV (DPP-IV), quy trình điều chế các hợp chất này, dược phẩm chứa nó và quy trình bào chế dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dẫn xuất xanthin được thể làm chất ức chế DPP-IV được bộc lộ trong các công bố đơn quốc tế số WO 02/02560, WO 02/068420, WO 03/004496, WO 03/024965 và WO 03/057200.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là khắc phục các thiếu sót liên quan đến giải pháp kỹ thuật đã biết và đáp ứng các nhu cầu trong lĩnh vực này. Theo đó, sáng chế đề xuất các hợp chất xanthin được thể mới có công thức chung:



tautome, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của chúng và muối của chúng, cụ thể là muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng với các axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, có các đặc tính dược lý có giá trị, cụ thể là có tác dụng ức chế hoạt tính của enzym dipeptidylpeptidaza-IV (DPP-IV), phương pháp điều chế chúng, mô tả việc sử dụng

chúng để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính DPP-IV gia tăng hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có thể được phòng hoặc làm thuyên giảm bằng cách làm giảm hoạt tính DPP-IV, cụ thể là bệnh đái tháo đường typ I hoặc typ II, dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng cũng như các phương pháp bào chế chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong công thức (I) nêu trên:

R¹ là nhóm methyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm dimethylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, tert-butylcarbonyl hoặc cyclohexylcarbonyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm naphthyl, metylnaphthyl, metoxynaphthyl, nitronaphthyl hoặc dimethylaminonaphthyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm 2-phenyletenyl hoặc biphenylyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm phenyloxadiazolyl, 5-methyl-3-phenyl-isoxazolyl, phenylpyridinyl, indolyl, benzothiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, methyl-isoquinolinyl, (metoxycarbonylmethylamino)-isoquinolinyl, xinolinyl, quinazolinyl, methylquinazolinyl, 1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolinyl, 1,2-dihydro-2-methyl-1-oxo-isoquinolinyl, 3,4-dihydro-4-oxo-phtalazinyl, 3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-phtalazinyl, 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl, 3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-quinazolinyl hoặc 2-oxo-2H-cromenyl,

nhóm 2-metoxyletyl, 2-phenyloxyetyl hoặc 2-xyanoetyl,

nhóm phenylcarbonylmethyl hoặc 1-(phenylcarbonyl)-etyl,

nhóm phenylcarbonylmethyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm amino, xyanomethylamino, methylcarbonylamino, etylcarbonylamino, isopropylcarbonylamino, metoxycarbonylamino, (etyloxycarbonylamino)-carbonylamino hoặc 2-oxoimidazolidin-1-yl,

nhóm phenylcarbonylmethyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm carboxy, metoxycarbonyl, etyloxycarbonyl, aminocarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl hoặc morpholin-4-ylcarbonyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metyl-sulfanyl, metylsulfinyl hoặc metylsulfonyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm carboxymetoxy, etyloxycacbonylmetoxy, isopropyloxycacbonylmetoxy, amino-cacbonylmetoxy, metylaminocacbonylmetoxy, etylaminocacbonylmetoxy, isopropylamino-cacbonylmetoxy, dimethylaminocacbonylmetoxy, pyrrolidin-1-ylcacbonylmetoxy hoặc morpholin-4-ylcacbonylmetoxy,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm 1-(metoxy-cacbonyl)-etyloxy hoặc 1-(aminocacbonyl)-etyloxy,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metylsulfinyl-metoxy,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng hai nhóm metoxy, hoặc

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó trong gốc phenyl có hai nguyên tử hydro liền kề được thay bằng nhóm $-O-CH_2-O$, $-O-CH_2-CH_2-O$ hoặc $-N(CH_3)-CO-O$,

R^2 là nguyên tử hydro,

nhóm metyl, isopropyl, 2-propen-1-yl, 2-propyn-1-yl hoặc phenyl, hoặc

nhóm xyanometyl hoặc metoxycacbonylmetyl, và

R^3 là nhóm 2-xyanobenzyl hoặc 2,6-dixyanobenzyl,

nhóm 2-metyl-2-propen-1-yl, 2-clo-2-propen-1-yl hoặc 3-bromo-2-propen-1-yl,

nhóm 2-buten-1-yl, 3-metyl-2-buten-1-yl hoặc 2,3-dimetyl-2-buten-1-yl,

nhóm 2-butyn-1-yl,

nhóm 1-xyclopenten-1-ylmetyl, hoặc

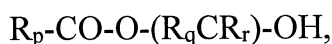
nhóm 2-furanylmetyl.

Nhóm carboxy nêu trong định nghĩa của các nhóm nêu trên có thể được thay bằng nhóm mà có thể được chuyển hoá thành nhóm carboxy in vivo hoặc bằng nhóm có điện tích âm trong các điều kiện sinh lý,

và hơn nữa nhóm amino và imino nêu trong định nghĩa của các nhóm nêu trên có thể được thế bằng nhóm mà có thể được tách ra in vivo. Các nhóm này được mô tả, ví dụ, trong công bố đơn quốc tế số WO 98/46576 và trong bài báo: N.M. Nielsen et al., International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987).

Các hợp chất chứa nhóm mà có thể được tách ra in vivo là các tiền dược chất của các hợp chất tương ứng, trong đó nhóm có thể được tách in vivo đã được tách ra.

Nhóm mà có thể được chuyển hoá in vivo thành nhóm carboxy có nghĩa là, ví dụ, nhóm hydroxymetyl, nhóm carboxy được este hoá bằng rượu, trong đó tốt hơn nếu gốc rượu là nhóm C₁₋₆-alkanol, phenyl-C₁₋₃-alkanol, C₃₋₉-xycloalkanol, trong đó nhóm C₅₋₈-xycloalkanol có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm C₁₋₃-alkyl, nhóm C₅₋₈-xycloalkanol, trong đó nhóm metylen ở vị trí 3 hoặc 4 được thay bằng nguyên tử oxy hoặc bằng nhóm imino tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₃-alkyl, phenyl-C₁₋₃-alkyl, phenyl-C₁₋₃-alkyloxycarbonyl hoặc C₂₋₆-alkanoyl và hơn nữa gốc xycloalkanol có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-xycloalkenol, C₃₋₅-alkenol, phenyl-C₃₋₅-alkenol, C₃₋₅-alkynol hoặc phenyl-C₃₋₅-alkynol với điều kiện không có liên kết nào với nguyên tử oxy bắt nguồn từ nguyên tử cacbon mang liên kết đôi hoặc liên kết ba, nhóm C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, bixycloalkanol có tổng cộng 8 đến 10 nguyên tử cacbon mà có thể được thế tiếp trong gốc bixycloalkyl bằng một hoặc hai nhóm C₁₋₃-alkyl, 1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol hoặc rượu có công thức:



trong đó:

R_p là nhóm C₁₋₈-alkyl, C₅₋₇-xycloalkyl, C₁₋₈-alkyloxy, C₅₋₇-xycloalkyloxy, phenyl hoặc phenyl-C₁₋₃-alkyl,

R_q là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₃-alkyl, C₅₋₇-xycloalkyl hoặc phenyl, và

R_r là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₃-alkyl.

Nhóm có điện tích âm trong các điều kiện sinh lý có nghĩa là, ví dụ, nhóm tetrazol-5-yl, phenylcarbonylaminocarbonyl, triflometylcarbonylaminocarbonyl, C₁₋₆-alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, benzylsulfonylamino, triflometylsulfonylamino, C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonyl, phenylsulfonylaminocarbonyl, benzylsulfonylaminocarbonyl hoặc perflu-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonyl,

và nhóm có thể được tách ra in vivo từ nhóm imino hoặc amino có nghĩa là, ví dụ, nhóm hydroxy, axyl như nhóm phenylcacbonyl tùy ý được thế một lần hoặc hai lần bằng nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, nhóm C₁₋₃-alkyl hoặc C₁₋₃-alkoxy, trong đó các phần tử thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau, nhóm pyridinoyl hoặc C₁₋₁₆-alkanoyl như nhóm formyl, axetyl, propionyl, butanoyl, pentanoyl hoặc hexanoyl, 3,3,3-triclopropionyl hoặc alyloxycacbonyl, nhóm C₁₋₁₆-alkoxycacbonyl hoặc C₁₋₁₆-alkylcacbonyloxy, trong đó các nguyên tử hydro có thể được thay thế toàn bộ hoặc một phần bằng nguyên tử flo hoặc clo như nhóm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, butoxycacbonyl, tert.butoxycacbonyl, pentoxycacbonyl, hexoxycacbonyl, octyloxycacbonyl, nonyloxycacbonyl, detyloxycacbonyl, undetyloxycacbonyl, dodetyloxycacbonyl, hexadetyloxycacbonyl, metylcacbonyloxy, etylcacbonyloxy, 2,2,2-tricloetylacabonyloxy, propylcacbonyloxy, isopropylcacbonyloxy, butyl-cacbonyloxy, tert.butylcacbonyloxy, pentylcacbonyloxy, hexylcacbonyloxy, octyl-cacbonyloxy, nonylcacbonyloxy, detylcacbonyloxy, undetylcacbonyloxy, dodetylcacbonyloxy hoặc hexadetylcacbonyloxy, nhóm phenyl-C₁₋₆-alkoxy-cacbonyl như nhóm benzyloxycacbonyl, phenyletoxycacbonyl hoặc phenyl-propoxycacbonyl, nhóm 3-amino-propionyl, trong đó nhóm amino có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm C₁₋₆-alkyl hoặc C₃₋₇-xycloalkyl và các phần tử thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C₁₋₃-alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycacbonyl, C₁₋₃-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycacbonyl, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-O-CO, C₁₋₆-alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- hoặc C₁₋₆-alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO-, trong đó các nhóm R_p đến R_r là như được xác định trên đây,

R_s và R_t, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₃-alkyl.

Mục đích đầu tiên của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức chung (I) trong đó:

R¹ là nhóm metyl được thế bằng nhóm dimetylaminocacbonyl, pyrrolidin-1-ylcacbonyl, piperidin-1-ylcacbonyl, tert-butylcacbonyl hoặc xyclohexylcacbonyl,

nhóm metyl được thế bằng nhóm naphtyl, metylnaphtyl, metoxynaphtyl, nitronaphtyl hoặc (dimetylamino)-naphtyl,

nhóm metyl được thế bằng nhóm 2-phenyletenyl hoặc biphenyl,

nhóm metyl được thế bằng nhóm phenyl-oxadiazolyl, 5-metyl-3-phenyl-isoxazolyl, phenyl-pyridinyl, indolyl, benzothiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, metyl-isoquinolinyl, (metoxycacbonylmetylamino)-isoquinolinyl, xinolinyl, quinazolinyl, metylquinazolinyl, 1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-quinolinyl, 1,2-dihydro-2-metyl-1-oxo-isoquinolinyl, 3,4-dihydro-4-oxo-phtalazinyl, 3,4-dihydro-3-metyl-4-oxo-phtalazinyl, 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl, 3,4-dihydro-3-metyl-4-oxo-quinazolinyl hoặc 2-oxo-2H-cromenyl,

nhóm 2-metoxyletyl, 2-phenyloxyetyl hoặc 2-xyanoetyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl hoặc 1-(phenylcacbonyl)-etyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm amino, xyanometylamino, metylcacbonylamino, etylcacbonylamino, isopropylcacbonylamino, metoxycacbonylamino, (etyloxycacbonylamino)-cacbonylamino hoặc 2-oxoimidazolidin-1-yl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm carboxy, metoxycacbonyl, etyloxycacbonyl, aminocacbonyl, metylaminocacbonyl, dimetylaminocacbonyl hoặc morpholin-4-ylcacbonyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metylsulfanyl, metylsulfanyl hoặc metylsulfonyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm carboxymetoxyl, etyloxycacbonylmetoxyl, isopropyloxycacbonylmetoxyl, aminocacbonylmetoxyl, metylaminocacbonylmetoxyl, etylaminocacbonylmetoxyl, isopropylaminocacbonylmetoxyl, dimetylaminocacbonylmetoxyl, pyrrolidin-1-ylcacbonylmetoxyl hoặc morpholin-4-ylcacbonylmetoxyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm 1-(metoxycacbonyl)-etyloxy hoặc 1-(aminocacbonyl)-etyloxy,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng metylsulfanylmetoxyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng hai nhóm metoxyl hoặc

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó trong gốc phenyl có hai nguyên tử hydro liền kề được thay bằng nhóm $-O-CH_2-O$, $-O-CH_2-CH_2-O$ hoặc $-N(CH_3)-CO-O$,

R^2 là nhóm methyl, isopropyl hoặc phenyl,

và

R^3 là nhóm 2-metyl-2-propen-1-yl, 2-clo-2-propen-1-yl hoặc 3-bromo-2-propen-1-yl,

nhóm 2-buten-1-yl hoặc 2,3-dimetyl-2-buten-1-yl,

nhóm 2-butyn-1-yl,

nhóm 1-xyclopenten-1-ylmetyl, hoặc

nhóm 2-furanylmetyl,

cũng như các hợp chất:

1-(2-xyano-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(etoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(aminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{3-[(metansulfinyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(1-metyl-2-oxo-2-phenyl-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-phenoxy-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{3-[(etoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(dimetylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-metoxo-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-metyl-3-[(metoxycacbonyl)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-
 xanthin,
 1-metyl-3-xyanometyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-metyl-3-(2-propyn-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-{2-[3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-
 yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-metyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-(2-{2-[(etylacacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-
 8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-metyl-3-phenyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-
 piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-xyanometyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-
 1-yl)-xanthin,
 1-[(quinolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-
 xanthin,
 1-[(2-oxo-2H-cromen-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-
 piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-[(xinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-
 xanthin,
 1-[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-
 yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-[(4-oxo-3,4-dihydro-phtalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-
 amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 1-[(quinazolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-
 yl)-xanthin,

1-[(5-metyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(isoquinolin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(4-phenyl-pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(5-phenyl-pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-phtalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-metylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-metansulfinyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-metansulfonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-carboxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-metoxycacbonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(metylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(dimetylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-{2-[3-(morpholin-4-yl-cacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 1-[2-(2-carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(2-etoxyacacbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-{2-[2-(dimetylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-{2-[2-(morpholin-4-yl-cacbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(2,6-dimetoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-((E)-3-phenyl-allyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[(benzo[b]thiophen-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[(1H-indol-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[(biphenyl-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-(2-xyclohexyl-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-(3,3-dimetyl-2-oxo-butyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-({5-[(metoxyacacbonyl)metyl-amino]-isoquinolin-1-yl}metyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-(2-dimetyl-amino-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- 1-[(2-metyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-4-yl)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(2,3-dimetoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(pyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-metyl-3-isopropyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(2-xyanometylamino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-[(metoxycacbonyl)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-(2-{2-[(isopropyloxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(2-{[(etoxycacbonylamino)cacbonyl]amino}-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-[2-(2-axetylamino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-(2-{2-[(metylamino)cacbonyl]metoxy}-phenyl)-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 1-(2-{2-[(isopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-(2-{2-[(metoxycacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-nitro-3-metoxo-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-amino-3-metoxo-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-1-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

1-[2-(3-carboxymetoxo-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin và

1-[2-(2-carboxymetoxo-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng, và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ nhất của đối tượng đầu tiên của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R¹ là nhóm 4-metoxo-1-naphtylmetyl,

nhóm 2-quinolinylmetyl, 4-quinolinylmetyl hoặc 6-quinolinylmetyl,

nhóm 1-isoquinolinylmetyl, 3-metyl-1-isoquinolinylmetyl, 4-metyl-1-isoquinolinylmetyl hoặc 3-isoquinolinylmetyl, hoặc

nhóm 2-quinazolinylmetyl, 4-metyl-2-quinazolinylmetyl hoặc 4-quinazolinylmetyl,

R² là nhóm metyl, và

R³ là nhóm 2-buten-1-yl hoặc 2-butyn-1-yl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ hai của đối tượng đầu tiên của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R¹ là nhóm [2-(metylcacbonylamino)-phenyl]-cacbonylmetyl,

nhóm [2-(etylcarbonylamino)-phenyl]-cacbonylmetyl, hoặc

nhóm [2-(isopropylcarbonylamino)-phenyl]-cacbonylmetyl,

R² là nhóm metyl, và

R³ là nhóm 2-buten-1-yl hoặc 2-butyn-1-yl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ ba của đối tượng đầu tiên của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R¹ là nhóm [2-(aminocacbonylmetoxy)-phenyl]-cacbonylmetyl,

nhóm [2-(metylaminocacbonylmetoxy)-phenyl]-cacbonylmetyl,

nhóm [2-(etylaminocacbonylmetoxy)-phenyl]-cacbonylmetyl, hoặc

nhóm [2-(isopropylaminocacbonylmetoxy)-phenyl]-cacbonylmetyl,

R² là nhóm metyl, và

R³ là nhóm 2-buten-1-yl,

nhóm 2-butyn-1-yl, hoặc

nhóm 1-xyclopenten-1-ylmetyl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Đối tượng thứ hai của sáng chế liên quan tới các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R¹ là nhóm methyl được thế bằng nhóm naphtyl, flonaphtyl, metylnaphtyl, metoxynaphtyl, (diflometoxy)-naphtyl, xyanonaphtyl, nitronaphtyl hoặc (dimetylamino)-naphtyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm phenantrenyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm 2-phenyletenyl, 2-[(triflometyl)-phenyl]-etenyl, 2-(nitrophenyl)etenyl, 2-(pentafllophenyl)etenyl hoặc biphenyllyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm phenyloxadiazolyl, phenylpyridinyl, indolyl, methyl-indolyl, dimetyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindinyl, benzimidazolyl, metylbenzimidazolyl, (xyanoetyl)-benzimidazolyl, (metylaminoacbonylmetyl)benzimidazolyl, benzylbenzimidazolyl, benzofuranyl, axetylbenzofuranyl, xyanobenzofuranyl, benzoxazolyl, nitrobenzoxazolyl, benzothiophenyl, metylbenzothiazolyl, quinolinyl, metoxyquinolinyl, isoquinolinyl, metylisoquinolinyl, (diflometyl)-isoquinolinyl, (triflometyl)-isoquinolinyl, dimetylisquinolinyl, (1-xyano-1-metyl-etyl)isoquinolinyl, phenylisoquinolinyl, metoxyisoquinolinyl, metoxy-clo-isoquinolinyl, metoxy-bromo-isoquinolinyl, (metoxycacbonylmetylamino)-isoquinolinyl, dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydrophenantridinyl, xinolinyl, quinazoliny, metylquinazoliny, isopropylquinazoliny, xyclopropylquinazoliny, phenylquinazoliny, aminoquinazoliny, (dimetylamino)-quinazoliny, pyrolidin-1-ylquinazoliny, piperidin-1-ylquinazoliny, piperazin-1-ylquinazoliny, morpholin-4-ylquinazoliny, etoxyquinazoliny, isopropyloxyquinazoliny, phenyloxyquinazoliny, imidazo[1,2-a]pyridinyl, metylimidazo[1,2-a]pyridinyl, phenylimidazo[1,2-a]pyridinyl, benzylimidazo[1,2-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, quinoxaliny, metylquinoxaliny, dimetylquinoxaliny, trimetylquinoxaliny, phenylquinoxaliny, metylphtalazinyl, naphtyridinyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 1,2-dihydro-2-oxo-quinolinyl, 1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-quinolinyl, 1,2-dihydro-2-metyl-1-oxo-isoquinolinyl, 3,4-dihydro-4-oxo-phtalazinyl, 3,4-dihydro-3-metyl-4-oxo-phtalazinyl, 3,4-dihydro-4-oxo-quinazoliny, 3,4-dihydro-3-metyl-4-oxo-quinazoliny hoặc 2-oxo-2H-cromenyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm amino, xyanometylamino, (etyloxycacbonylmetyl)amino, (metylaminoacbonyl)metylamino,

methylcabonylamino, ethylcabonylamino, isopropylcabonylamino,
phenylcabonylamino, metoxycabonylamino, (etyloxcabonylamino)-
cabonylamino hoặc 2-oxo-imidazolidin-1-yl,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm phenyl,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm carboxy,
metoxycabonyl, etyloxcabonyl, aminocabonyl, metylaminocabonyl, dimetyl-
aminocabonyl hoặc morpholin-4-ylcabonyl,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metylsulfanyl,
metylsulfinyl hoặc metylsulfonyl,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metoxy,
diflometoxy, triflometoxy, etyloxy, isopropyloxy hoặc phenyloxy,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm
metylsulfinylmetoxy, carboxymetoxy, etyloxcabonylmethoxy,
isopropyloxcabonylmethoxy, aminocabonylmethoxy, metylaminocabonylmethoxy,
etylaminocabonylmethoxy, isopropylaminocabonylmethoxy,
dimetylaminocabonylmethoxy, pyrrolidin-1-ylcabonylmethoxy hoặc morpholin-4-
ylcabonylmethoxy,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm 1-
(etyloxcabonyl)-1-metyl-etyloxy, 1-(metoxycabonyl)-etyloxy hoặc 1-
(aminocabonyl)-etyloxy,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng hai nhóm metoxy,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metoxy và
nhóm nitro,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metoxy và
nhóm amino,

nhóm phenylcabonylmetyl, trong đó trong gốc phenyl có hai nguyên tử hydro liền kề
được thay bằng nhóm -O-CH₂-O, -O-CF₂-O, -O-CH₂-CH₂-O, -NH-CO-NH, -N(CH₃)-
CO-NH, -N(CH₃)-CO-N(CH₃), -NH-CO-O- hoặc -N(CH₃)-CO-O,

nhóm (2-phenyletyl)cabonylmetyl,

nhóm naphthylcacbonylmetyl, indolylcacbonylmetyl hoặc quinolinylcacbonylmetyl, hoặc

nhóm 2-xyanimino-2-phenyl-etyl,

R^2 là nhóm metyl, isopropyl, xyclopropyl, phenyl hoặc flophenyl, và

R^3 là nhóm 2-metyl-2-propen-1-yl, 2-clo-2-propen-1-yl hoặc 3-bromo-2-propen-1-yl,

nhóm 1-buten-1-yl, 3-metyl-1-buten-1-yl, 2-buten-1-yl, 2-metyl-2-buten-1-yl-hoặc 2,3-dimetyl-2-buten-1-yl,

nhóm 2-butyn-1-yl,

nhóm 1-xyclopenten-1-ylmetyl, hoặc

nhóm 2-furanylmetyl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng, và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên của đối tượng thứ hai của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 và R^2 là như được xác định trên đây và

R^3 là nhóm 1-buten-1-yl, 2-buten-1-yl hoặc 2-butyn-1-yl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên cụ thể của đối tượng thứ hai của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 là nhóm metyl được thế bằng nhóm naphthyl, flonaphtyl, metylnaphtyl, metoxynaphtyl, (diflometoxy)-naphtyl, xyanonaphtyl hoặc nitronaphtyl,

nhóm metyl được thế bằng nhóm 2-(pentafllophenyl)etenyl,

nhóm metyl được thế bằng nhóm benzofuranyl, metylbenzothiazolyl, quinoliny, metoxyquinoliny, isoquinoliny, metylisoquinoliny, (diflometyl)-isoquinoliny, (triflometyl)-isoquinoliny, dimetylisoquinoliny, (1-xyano-1-metyl-etyl)isoquinoliny, phenylisoquinoliny, metoxyisoquinoliny, 1,2,3,4-tetrahydrophenantridiny, quinazoliny, metylquinazoliny, isopropylquinazoliny, xyclopropylquinazoliny,

phenylquinazoliny, aminoquinazoliny, (dimetylamo)-quinazoliny, pyrrolidin-1-ylquinazoliny, piperidin-1-ylquinazoliny, piperazin-1-ylquinazoliny, morpholin-4-ylquinazoliny, etoxyquinazoliny, isopropyloxyquinazoliny, quinoxaliny, metylquinoxaliny, dimetylquinoxaliny, trimetylquinoxaliny, phenylquinoxaliny, [1,5]naphtyridiny, [1,6]naphtyridiny, [1,8]naphtyridiny hoặc 1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-quinoliny,

nhóm phenylcacbonylmetyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm phenyl,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó gốc phenyl được thế bằng nhóm metoxy, diflometoxy, triflometoxy, etyloxy, isopropyloxy hoặc phenyloxy,

nhóm phenylcacbonylmetyl, trong đó trong gốc phenyl có hai nguyên tử hydro liền kề được thay bằng nhóm $-O-CH_2-O$, $-O-CF_2-O$, $-O-CH_2-CH_2-O$, $-N(CH_3)-CO-N(CH_3)$ hoặc $-N(CH_3)-CO-O$,

nhóm naphtylcacbonylmetyl, indolylcacbonylmetyl hoặc quinolinylcacbonylmetyl, hoặc

nhóm 2-xyanimino-2-phenyl-etyl,

R^2 là nhóm metyl, isopropyl, xyclopropyl, phenyl hoặc 4-flophenyl, và

R^3 là nhóm 1-buten-1-yl, 2-buten-1-yl hoặc 2-butyn-1-yl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ hai của đối tượng thứ hai của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1 và R^2 là như được xác định ngay trên đây và R^3 là nhóm 1-buten-1-yl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ ba của đối tượng thứ hai của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1 và R^2 là như được xác định ngay trên đây và R^3 là nhóm 2-buten-1-yl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ tư của đối tượng thứ hai của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1 và R^2 là như được xác định ngay trên đây và R^3 là nhóm 2-butyn-1-yl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Đối tượng thứ ba của sáng chế là các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1 là nhóm methyl được thế bằng nhóm naphtyl, flonaphtyl, metylnaphtyl, metoxynaphtyl, (diflometoxy)-naphtyl, xyanonaphtyl hoặc nitronaphtyl-,

nhóm methyl được thế bằng nhóm 2-(pentaflorphenyl)etenyl, hoặc

nhóm methyl được thế bằng nhóm benzofuranyl, methylbenzothiazolyl, quinolinyl, metoxyquinolinyl, isoquinolinyl, metylisoquinolinyl, (diflometyl)-isoquinolinyl, (triflometyl)-isoquinolinyl, dimetylisquinolinyl, (1-xyano-1-metyl-etyl)isoquinolinyl, phenylisoquinolinyl, metoxyisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydrophenantridinyl, quinazoliny, metylquinazoliny, isopropylquinazoliny, xyclopropylquinazoliny, phenylquinazoliny, aminoquinazoliny, (dimetyl-amino)-quinazoliny, pyrrolidin-1-ylquinazoliny, piperidin-1-ylquinazoliny, piperazin-1-ylquinazoliny, morpholin-4-ylquinazoliny, etoxyquinazoliny, isopropyloxyquinazoliny, quinoxaliny, metylquinoxaliny, dimetylquinoxaliny, trimetylquinoxaliny, phenylquinoxaliny, [1,5]naphtyridiny, [1,6]naphtyridiny, [1,8]naphtyridiny hoặc 1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-quinolinyl,

R^2 là nhóm methyl, isopropyl, xyclopropyl hoặc phenyl, và

R^3 là nhóm 2-clobenzyl, 2-bromobenzyl, 2-etynylbenzyl hoặc 2-xyanobenzyl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ nhất của đối tượng thứ ba của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 là nhóm (3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl,

R² là nhóm methyl, và

R³ là nhóm 2-clobenzyl, 2-bromobenzyl, 2-etylnylbenzyl hoặc 2-xyanobenzyl,

tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ hai của đối tượng thứ ba của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R¹ và R² là như được xác định trên đây và R³ là nhóm 2-clobenzyl, tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ ba của đối tượng thứ ba của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R¹ và R² là như được xác định trên đây và R³ là nhóm 2-bromobenzyl, tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ tư của đối tượng thứ ba của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R¹ và R² là như được xác định trên đây và R³ là nhóm 2-etylnylbenzyl, tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Một nhóm hợp chất nhỏ được ưu tiên thứ năm của đối tượng thứ ba của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), trong đó R¹ và R² là như được xác định trên đây và R³ là nhóm 2-xyanobenzyl, tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Được ưu tiên đặc biệt nhất là các hợp chất có công thức chung (I) sau đây:

- (1) 1-[(quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (3) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

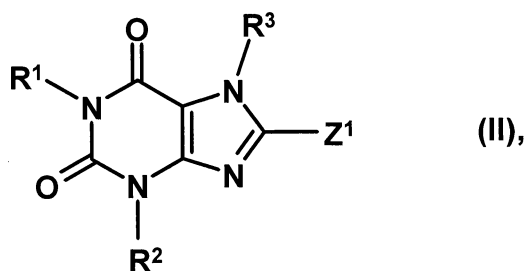
- (5) 1-[(3-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (6) 1-[(3-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1-[(4-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (8) 1-[(4-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (10) 1-[(4-methoxy-naphtalen-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (11) 1-[(4-methoxy-naphtalen-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (12) 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (13) 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (14) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (15) 1-(2-{2-[(methylaminocarbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (16) 1-(2-{2-[(methylaminocarbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (17) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (18) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- (19) 1-[(4-cyano-naphthalen-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (20) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (21) 1-[(8-methyl-quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (22) 1-[(4-fluoro-naphthalen-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (23) 1-((E)-3-pentafluorophenyl-allyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (24) 1-[(3-trifluoromethyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (25) 1-[(3-difluoromethyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (26) 1-[2-(biphenyl-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (27) 1-[(3-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (28) 1-[2-(3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (29) 1-[(3-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-chloro-benzyl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, và
- (30) 1-[(3-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-bromo-benzyl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

cũng như tautome, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và muối của chúng.

Theo sáng chế, các hợp chất có công thức chung (I) được điều chế bằng chính phương pháp đã biết, ví dụ, bằng phương pháp sau.

a) cho hợp chất có công thức chung:



trong đó:

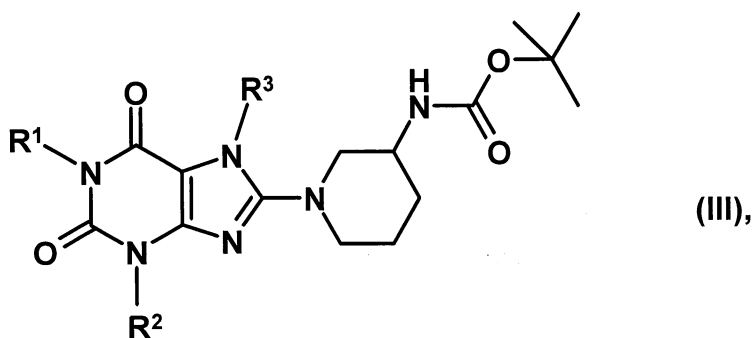
các nhóm R¹ đến R³ là như được xác định trên đây và

Z¹ là nhóm rời chuyển như nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, mercapto, sulfinyl, sulfonyl hoặc sulfonyloxy được thế như nguyên tử clo hoặc brom, nhóm metansulfonyl hoặc metansulfonyloxy,

phản ứng với 3-aminopiperidin, chất đồng phân đối quang của nó hoặc muối của nó.

Thích hợp, nếu phản ứng này được thực hiện trong dung môi như isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxan, dimetylformamit, dimetylsulfoxit, ete etylenglycol monometyl, ete etylenglycol dietyl hoặc sulfolan, tùy ý với sự có mặt của bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ bậc ba, ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc kali hydroxit, bazơ hữu cơ bậc ba, ví dụ, trietylamin, hoặc với sự có mặt của N-etyl-diisopropylamin (bazơ Hÿnig), trong khi đó các bazơ hữu cơ này có thể đồng thời cũng đóng vai trò làm dung môi, và tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác phản ứng như halogenua kim loại kiềm hoặc chất xúc tác trên cơ sở paladi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 180°C, nhưng tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 120°C. Tuy nhiên, phản ứng này cũng có thể được thực hiện mà không cần dung môi hoặc với lượng 3-aminopiperidin dư.

b) loại nhóm bảo vệ hợp chất có công thức chung:

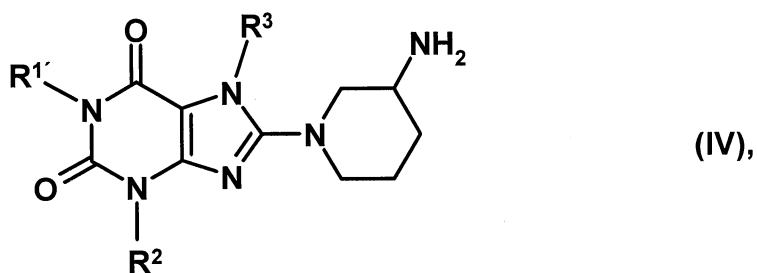


trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được xác định trên đây.

Tốt hơn, nếu nhóm tert-butyloxycarbonyl được tách ra bằng cách xử lý bằng axit như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric hoặc bằng cách xử lý bằng bromotrimetylsilan hoặc iodotrimetylsilan, tùy ý sử dụng dung môi như metylen clorua, etyl axetat, dioxan, metanol, isopropanol hoặc ete dietyl ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C.

c) Để điều chế hợp chất có công thức chung (I), trong đó R^1 theo định nghĩa nêu trên chứa nhóm carboxy:

loại nhóm bảo vệ hợp chất có công thức chung:



trong đó R^2 và R^3 là như được xác định trên đây và R^1 chứa nhóm carboxy được bảo vệ bằng nhóm C_{1-4} -alkyl.

Nhóm bảo vệ được tách ra bằng cách thủy phân, ví dụ, sử dụng axit như axit clohydric hoặc axit sulfuric hoặc hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit trong dung môi như metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran hoặc dioxan với sự có mặt của nước.

Trong các phản ứng nêu trên, nhóm phản ứng bất kỳ có mặt như nhóm carboxy, amino, alkylamino hoặc imino có thể được bảo vệ trong quá trình phản ứng bằng các nhóm bảo vệ thông thường mà sẽ được tách ra sau phản ứng.

Ví dụ, nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxy có thể là nhóm trimetylsilyl, metyl, etyl, tert.butyl, benzyl hoặc tetrahydropyranyl và nhóm bảo vệ đối với nhóm amino, alkylamino hoặc imino có thể là nhóm formyl, axetyl, trifloaxetyl, etoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, metoxybenzyl hoặc 2,4-dimetoxybenzyl và ngoài ra, nhóm bảo vệ đối với nhóm amino còn là nhóm phtalyl.

Sau đó, nhóm bảo vệ bất kỳ được sử dụng tùy ý sẽ được tách ra, ví dụ, bằng cách thủy phân trong dung môi trong nước, ví dụ, trong nước, isopropanol/nước, axit axetic/nước, tetrahydrofuran/nước hoặc dioxan/nước, với sự có mặt của axit như axit trifloaxetic, axit clohydric hoặc axit sulfuric hoặc với sự có mặt của bazơ kim loại kiềm như natri hydroxit hoặc kali hydroxit hoặc dung môi không proton, ví dụ với sự có mặt của iodotrimetylsilan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 100°C.

Tuy nhiên, nhóm benzyl, metoxybenzyl hoặc benzyloxycarbonyl được tách ra, ví dụ, bằng cách hydro phân, ví dụ, bằng hydro với sự có mặt của chất xúc tác như paladi/than trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, etyl axetat hoặc axit axetic băng, tùy ý bổ sung axit như axit clohydric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, nhưng tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 60°C, và ở áp suất hydro nằm trong khoảng từ 1 đến 7 ba (100-700kPa), nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 5 ba (300-500kPa). Tuy nhiên, tốt hơn nếu nhóm 2,4-dimethoxybenzyl được tách ra trong axit trifloaxetic với sự có mặt của anisol.

Tốt hơn, nếu nhóm tert.butyl hoặc tert.butylloxycarbonyl được tách ra bằng cách xử lý bằng axit như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric hoặc bằng cách xử lý bằng iodotrimetylsilan, tùy ý sử dụng dung môi như metylen clorua, dioxan, metanol hoặc ete dietyl.

Tốt hơn, nếu nhóm trifloaxetyl được tách ra bằng cách xử lý bằng axit như axit clohydric, tùy ý với sự có mặt của dung môi như axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 120°C, hoặc bằng cách xử lý bằng dung dịch natri hydroxit, tùy ý với sự có mặt của dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C.

Tốt hơn, nếu nhóm phthalyl được tách ra với sự có mặt của hydrazin hoặc amin bậc một như metylamin, etylamin hoặc n-butylamin trong dung môi như metanol, etanol, isopropanol, toluene/nước hoặc dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C.

Hơn nữa, hợp chất có công thức chung (I) thu được có thể được tách thành các chất đồng phân đối quang và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, như nêu trên. Do đó, ví dụ, hỗn hợp cis/trans có thể tách thành các chất đồng phân cis và trans

của nó, và hợp chất có ít nhất một nguyên tử cacbon quay quang có thể được tách thành các chất đồng phân đối quang của nó.

Do đó, ví dụ, hỗn hợp cis/trans có thể được tách bằng phương pháp sắc ký thành các chất đồng phân cis và trans của nó, hợp chất có công thức chung (I) thu được dưới dạng raxemat có thể được tách bằng chính các phương pháp đã biết (xem ấn phẩm: Allinger N. L. and Eliel E. L., "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) thành các thể đối quang quang học của nó và hợp chất có công thức chung (I) có ít nhất 2 nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tách thành các chất đồng phân không đối quang của nó dựa trên cơ sở các khác biệt về mặt vật lý-hoá học bằng cách sử dụng chính các phương pháp đã biết, ví dụ bằng phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn, và, nếu các hợp chất này thu được dưới dạng raxemic thì sau đó chúng có thể được tách thành các chất đồng phân đối quang như nêu trên.

Tốt hơn, nếu chất đồng phân đối quang được tách ra bằng cách sắc ký cột trên pha không đối xứng hoặc bằng cách kết tinh lại bằng dung môi quay quang hoặc bằng cách cho phản ứng với chất quay quang để tạo ra muối hoặc dẫn xuất, ví dụ, như este hoặc amit với hợp chất raxemic, cụ thể là các axit và dẫn xuất hoạt tính hoặc rượu của nó, và việc tách hỗn hợp đồng phân không đối quang gồm các muối hoặc dẫn xuất thu được theo cách như vậy, ví dụ, trên cơ sở các khác biệt về độ hòa tan, trong khi đó các thể đối quang tự do có thể được tác ra khỏi các muối hoặc dẫn xuất đồng phân không đối quang tinh khiết bằng tác dụng của các chất thích hợp. Các axit quay quang thường được sử dụng, ví dụ, dạng D và L của axit tartaric hoặc axit dibenzoyltartaric, axit di-o-tolyltartaric, axit malic, axit mandelic, axit camphosulfonic, axit glutamic, axit aspartic hoặc axit quinic. Rượu quay quang, ví dụ, có thể là (+) hoặc (-)-mentol và nhóm axyl quay quang trong amit, ví dụ, có thể là (+)- hoặc (-)-mentyloxycarbonyl.

Hơn thế nữa, hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hoá thành muối của chúng, cụ thể là để điều chế thành muối chấp nhận được về mặt sinh lý với các axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Các axit mà có thể được sử dụng cho mục đích này, ví dụ, bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit fumaric, axit succinic, axit lactic, axit citric, axit tartaric hoặc axit maleic.

Hơn nữa, nếu hợp chất mới có công thức (I) thu được theo cách như vậy chứa nhóm carboxy, thì sau đó có thể, nếu cần, chuyển hoá chúng thành muối của chúng

bằng các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, cụ thể là để điều chế thành muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng. Các bazơ thích hợp cho mục đích này, ví dụ, bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, arginin, xyclohexylamin, etanolamin, dietanolamin và trietanolamin.

Các hợp chất có công thức chung (II) đến (IV) dùng làm chất ban đầu là đã biết từ tài liệu chuyên ngành hoặc có thể thu được bằng các phương pháp đã biết từ tài liệu chuyên ngành (xem các Ví dụ I đến LXXI).

Như đã nêu, các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng có các đặc tính dược lý có giá trị, cụ thể là tác dụng ức chế enzym DPP-IV.

Các đặc tính sinh học của các hợp chất mới này được nghiên cứu dưới đây.

Khả năng của hợp chất này và muối tương ứng của chúng để ức chế hoạt tính DPP-IV có thể được xác định theo thử nghiệm được thiết lập, trong đó dịch chiết dòng tế bào caxinom kết tràng Caco-2 của người được sử dụng làm nguồn DPP-IV. Việc biệt hoá các tế bào để tạo ra sự biểu hiện DPP-IV được thực hiện như được mô tả trong ấn phẩm: Reiher et al. "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, trang 5757-5761 (1993). Dịch chiết tế bào thu được từ tế bào được hoà tan trong dung dịch đệm (10mM Tris HCl, 0,15M NaCl, 0,04 t.i.u. aprotinin, 0,5% Nonidet-P40, độ pH = 8,0) bằng cách ly tâm ở tốc độ 35000g (350.000m/s²) trong 30 phút ở 4°C (để loại bỏ mảnh vụn tế bào).

Thử nghiệm DPP-IV được thực hiện như sau:

50µl dung dịch cơ chất (AFC; AFC là amido-4-triflometylcumarin), nồng độ cuối cùng 100µM, được cho vào đĩa vi chuẩn độ màu đen. 20µl dung dịch đệm thử nghiệm (nồng độ cuối cùng 50mM Tris HCl, độ pH = 7,8, 50mM NaCl, 1% DMSO) được thêm vào bằng pipet. Phản ứng này được bắt đầu bằng cách bổ sung 30µl dung dịch chứa protein Caco-2 hoà tan (nồng độ cuối cùng của protein trong mỗi lỗ là 0,14µg). Thông thường, hợp chất thử nghiệm cần được nghiên cứu được bổ sung vào khi đã được pha loãng trước trong 20µl, và vì vậy, sau đó, thể tích của dung dịch đệm thử nghiệm được giảm. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ môi trường, ủ trong 60 phút. Sau đó, mức độ phát huỳnh quang được đo trên thiết bị Victor 1420

Multilabel Counter, bước sóng kích thích là 405nm và bước sóng phát xạ là 535nm. Trị số trống (tương ứng với hoạt tính 0%) nhận được trong hỗn hợp không chứa protein Caco-2 bất kỳ (thể tích được thay bằng dung dịch đệm thử nghiệm), các trị số đối chứng (tương ứng với hoạt tính 100%) thu được trong hỗn hợp không chứa hợp chất thử nghiệm. Hiệu lực của hợp chất thử nghiệm, được biểu thị dưới dạng trị số IC_{50} , được tính từ đường cong liều lượng/hoạt tính chứa 11 điểm đo trong mỗi trường hợp. Thu được các kết quả sau:

Hợp chất (Ví dụ số)	Mức độ ức chế DPP-IV IC_{50} [nM]
2(3)	2160
2(9)	264
2(12)	16
2(17)	32
2(20)	12
2(25)	4
2(27)	9
2(35)	5
2(37)	5
2(43)	6
2(51)	6
2(52)	9
2(59)	250
2(66)	22
2(80)	1
2(86)	2
2(96)	2
2(99)	1
2(100)	3
2(108)	3
2(129)	3
2(130)	3
2(131)	3
2(132)	1
2(135)	3
2(137)	13
2(138)	8

2(139)	4
2(142)	1
2(145)	4
2(148)	1
2(150)	1
2(151)	3
2(152)	4
2(185)	3
2(217)	4
2(247)	2
2(251)	12
2(256)	8
2(260)	13
2(264)	6
2(277)	6
2(280)	5
2(285)	3
2(287)	11
2(288)	14

Các hợp chất điều chế được theo sáng chế được dung nạp tốt, ví dụ, khi 10mg/kg hợp chất thu được từ Ví dụ 2(80) được cho chuột sử dụng qua đường miệng thì không phát hiện được sự thay đổi nào về hành vi của các con chuột này.

Về khả năng ức chế hoạt tính DPP-IV của chúng, các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và các muối được dụng tương ứng của chúng là thích hợp để điều trị tất cả các tình trạng bệnh lý hoặc bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế hoạt tính DPP-IV. Do đó, kỳ vọng rằng các hợp chất theo sáng chế sẽ là thích hợp để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như bệnh đái tháo đường typ I và typ II, các biến chứng của bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh võng mạc, bệnh thận hoặc bệnh thần kinh), bệnh nhiễm axit chuyển hoá hoặc chứng đa keton, chứng giảm glucoza-huyết phản ứng, tình trạng bệnh lý kháng insulin, hội chứng chuyển hoá, chứng loạn dưỡng chuyển hoá lipit-huyết có các căn nguyên khác nhau, bệnh viêm khớp, bệnh vữa xơ động mạch và các bệnh có liên quan, bệnh béo phì, cấy ghép khác gen cùng loài và chứng loãng xương do calxitonin gây ra. Ngoài ra, các hợp chất này

có thể ngăn ngừa sự thoái hoá tế bào B, ví dụ, sự chết tiền định hoặc hoại tử tế bào B tuyến tụy. Các hợp chất này cũng có thể là thích hợp trong việc tăng cường hoặc hồi phục chức năng của tế bào tuyến tụy và cũng làm gia tăng số lượng và kích thước của tế bào B tuyến tụy. Ngoài ra, và trên cơ sở vai trò của peptit kiểu Glucagon (Glucagon-Like Peptide), ví dụ, GLP-1 và GLP-2, và sự liên quan của chúng đến sự ức chế DPP-IV, các hợp chất theo sáng chế có khả năng thích hợp để có được tác dụng an thần hoặc giải lo và cũng gây ảnh hưởng có lợi đến tình trạng dị hoá sau phẫu thuật hoặc đáp ứng stress do hormon hoặc giảm tỷ lệ tử vong hoặc bệnh tật sau nhồi máu cơ tim. Chúng cũng có thể là thích hợp để điều trị tất cả các tình trạng bệnh lý liên quan đến các tác động nêu trên và do GLP-1 hoặc GLP-2 gây ra. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm thuốc lợi tiểu hoặc thuốc chống tăng huyết áp và thích hợp để phòng và điều trị bệnh suy thận cấp tính. Hơn thế nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm đường hô hấp. Chúng cũng có thể là thích hợp để phòng và điều trị bệnh viêm ruột mạn tính, ví dụ, hội chứng ruột bị kích ứng (IBS - irritable bowel syndrome), bệnh Crohn hoặc viêm ruột kết mạn loét và cả bệnh viêm tụy. Dường như các hợp chất này còn có thể được sử dụng đối với tất cả các dạng tổn thương hoặc suy yếu đường dạ dày-ruột, ví dụ, bệnh viêm kết tràng và bệnh viêm ruột. Cũng kỳ vọng rằng các chất ức chế DPP-IV và do đó cả các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị chứng vô sinh hoặc để cải thiện khả năng sinh sản ở người hoặc động vật có vú, cụ thể là khi chứng vô sinh liên quan đến tình trạng kháng insulin hoặc hội chứng buồng trứng đa nang. Mặt khác, các hợp chất này là thích hợp để ảnh hưởng đến sự di chuyển của tinh trùng và do đó còn có thể được sử dụng làm thuốc tránh thai dùng cho nam giới. Các hợp chất theo sáng chế còn là thích hợp để điều trị chứng thiếu hụt hormon tăng trưởng liên quan đến sự phát triển bị hạn chế, và còn có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi trong các chỉ định bất kỳ trong đó hormon tăng trưởng có thể được sử dụng. Trên cơ sở tác dụng ức chế của chúng lên DPP-IV, các hợp chất theo sáng chế còn là thích hợp để điều trị các bệnh tự miễn dịch khác nhau, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm tuyến giáp và bệnh Basedow, v.v.. Chúng cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm virus, ví dụ, bệnh nhiễm virus HIV, để kích thích sự tạo máu, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh viêm lợi, cũng như để điều trị các khuyết tật của noron và bệnh thoái hoá thần kinh, ví dụ, bệnh Alzheimer. Các hợp

chất được mô tả còn có thể được sử dụng để điều trị các khối u, cụ thể là để làm giảm bớt sự xâm lấn của khối u và còn cả sự di căn, ví dụ, các hợp chất này được sử dụng để điều trị u lympho tế bào T, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp, caxinom tuy trên cơ sở tế bào, caxinom tế bào đáy hoặc bệnh ung thư vú. Các chỉ định khác là bệnh đột quỵ, bệnh thiếu máu cục bộ có căn nguyên khác nhau, bệnh Parkinson và chứng đau nửa đầu. Ngoài ra, các chỉ định khác nữa bao gồm chứng dày sừng nang và biểu bì, tình trạng tăng sinh tế bào sừng gia tăng, bệnh vảy nến, bệnh viêm não-tủy, bệnh viêm thận-tiểu cầu, chứng loạn dưỡng mỡ, cũng như bệnh tâm thần-thân thể, bệnh trầm cảm và bệnh thần kinh-tâm thần tất cả các dạng.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất khác. Các tác nhân điều trị thích hợp đối với các dược phẩm kết hợp này, ví dụ, bao gồm thuốc trị bệnh đái tháo đường như metformin, sulfonylure (ví dụ, glibenclamid, tolbutamid, glimepirit), nateglinit, repaglinit, thiazolidindion (ví dụ, rosiglitazon, pioglitazon), chất chủ vận PPAR-gama (ví dụ, GI 262570) và chất đối kháng PPAR-gama, chất điều biến PPAR-gama/alpha (ví dụ, KRP 297), chất ức chế alpha-glucosidaza (ví dụ, acarboza, vogliboza), các chất ức chế DPP-IV khác, chất đối kháng alpha2, insulin và chất tương tự insulin, GLP-1 và chất tương tự GLP-1 (ví dụ exendin-4) hoặc amylin. Ngoài ra, các chất ức chế SGLT2 như T-1095, chất ức chế protein tyrosin phosphataza 1, chất ảnh hưởng tới sự sản sinh glucoza không được điều hoà trong gan, ví dụ, chất ức chế glucoza-6-phosphataza, hoặc fructoza-1,6-bisphosphataza, glycogen phosphorylaza, chất đối kháng thụ thể glucagon và chất ức chế phosphoenol pyruvat carboxykinaza, glycogen synthaza kinaza hoặc pyruvat dehydrokinaza, chất làm giảm lipid, như chất ức chế HMG-CoA-reductaza (ví dụ, simvastatin, atorvastatin), fibrat (ví dụ, bezafibrat, fenofibrat), axit nicotinic và các dẫn xuất của nó, chất chủ vận PPAR-alpha, chất chủ vận PPAR-delta, chất ức chế ACAT (ví dụ, avasimib) hoặc chất ức chế tái hấp thu cholesterol, ví dụ, ezetimib, chất gắn kết axit mật, ví dụ, cholestyramin, chất ức chế sự vận chuyển axit mật hồi tràng, hợp chất có tác dụng tăng HDL, ví dụ, chất ức chế CETP hoặc chất điều hoà ABC1 hoặc hoạt chất dùng để điều trị bệnh béo phì, ví dụ, sibutramin hoặc tetrahydrolipostatin, dexfenfluramin, axokin, chất đối kháng thụ thể cannabinoit 1, chất đối kháng thụ thể MCH-1, chất chủ vận thụ thể MC4, chất đối kháng NPY5 hoặc NPY2 hoặc chất chủ vận β_3 như SB-418790 hoặc AD-9677 cũng như chất chủ vận thụ thể 5HT2c.

Cũng có thể kết hợp hợp chất theo sáng chế với thuốc để điều trị bệnh cao huyết áp, ví dụ, chất đối kháng AII hoặc chất ức chế ACE, thuốc lợi tiểu, chất chẹn β , chất đối kháng Ca, v.v., hoặc kết hợp của chúng.

Để sử dụng trong tĩnh mạch, liều lượng cần thiết để có được tác dụng như vậy nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 30mg, và để dùng qua đường miệng liều lượng này nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg, trong mỗi trường hợp sử dụng 1 đến 4 lần mỗi ngày. Đối với mục đích này, các hợp chất có công thức (I) điều chế được theo sáng chế, tùy ý được kết hợp với các hoạt chất khác, có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ thông thường, ví dụ, tinh bột ngô, lactoza, glucoza, xenluloza vi tinh thể, magie stearat, polyvinylpyrrolidon, axit xitric, axit tartric, nước, nước/etanol, nước/glyxerol, nước/sorbitol, nước/polyetylen glycol, propylen glycol, rượu xetylstearyllic, carboxymetylxenluloza hoặc chất béo như mỡ cứng hoặc hỗn hợp thích hợp của chúng thành chế phẩm thông thường theo y lý Galen như viên nén tròn hoặc viên nén được bao, viên nang, bột, hỗn dịch hoặc thuốc đạn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dùng để minh họa sáng chế.

Điều chế các hợp chất ban đầu:

Ví dụ I

1,3-Dimetyl-7-(2,6-dixyano-benzyl)-8-bromo-xanthin

Hỗn hợp gồm 555mg 8-bromotheophylin và 0,39ml bazơ Hÿnig trong 9ml N,N-dimetylformamit được kết hợp với 600mg 2-bromometyl-isophtalonitril và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Chất kết tủa đã được tạo ra được lọc hút, rửa bằng nước và làm khô.

Thu được: 686mg (83% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 399, 401 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ I:

(1) 3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 269, 271 [M+H]⁺.

(2) 3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 316, 318 [M+H]⁺.

(3) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 415, 417 [M+H]⁺.

(4) 3-metyl-7-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-8-bromo-xanthin

(phản ứng được thực hiện với sự có mặt của kali cacbonat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 375, 377 [M+H]⁺.

(5) 3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 313, 315 [M+H]⁺.

(6) 3-metyl-7-(2,3-dimetyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,43 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 327, 329 [M+H]⁺.

(7) 3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,72 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 297/299 [M+H]⁺.

(8) 3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

(Sản phẩm bị nhiễm bản khoảng 10-20% hợp chất Z)

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 6:3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 299, 301 [M+H]⁺.

(9) 3-metyl-7-[(1-xyclopten-1-yl)metyl]-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 325, 327 [M+H]⁺.

(10) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(1-xyclopten-1-yl)metyl]-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 443, 445 [M+H]⁺.

(11) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 25% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺.

(12) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-methyl-allyl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,71 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺.

(13) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-bromo-allyl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,68 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 481, 483, 485 [M+H]⁺.

(14) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(furan-2-yl)methyl]-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 443, 445 [M+H]⁺.

(15) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-clo-allyl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,77 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437, 439, 441 [M+H]⁺.

(16) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((Z)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,77 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺.

(17) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,77 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺.

(18) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(1-phenylsulfanyl-butyl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,83 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 527, 529 [M+H]⁺.

(19) 3-methyl-7-(3-methyl-1-phenylsulfanyl-butyl)-8-bromo-xanthin

Hợp chất [(1-clo-3-metyl-butyl)sulfanyl]-benzen được sử dụng làm chất ban đầu dùng cho phản ứng thu được bằng cách clo hoá [(3-metyl-butyl)sulfanyl]-benzen bằng N-clo-sucxinimit trong cacbon tetraclohua)

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 423, 425 [M+H]⁺.

(20) 1,3-dimetyl-7-(2-bromo-benzyl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

(21) 1,3-dimetyl-7-(2-clo-benzyl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

(22) 3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,45 (đĩa TLC pha đảo được mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 223/225 [M+H]⁺.

Ví dụ II

1-(2-{2-[(Etoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

63mg etyl bromoaxetat được bổ sung vào hỗn hợp gồm 200mg 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin và 63mg kali cacbonat trong 3ml N,N-dimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp này được kết hợp với nước và chất kết tủa tạo ra được lọc hút, rửa bằng nước và làm khô trong 3 giờ ở 80°C trong tủ sấy.

Thu được: 216mg (94% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 653 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ II:

(1) 1-(2-{2-[(aminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺.

(2) 1-(2-{3-[(metylsulfanyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 6:4)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺.

(3) 1-(2-{3-[(etoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

(4) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺.

(5) 1-(2-{2-[(dimetylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 652 [M+H]⁺.

(6) 1-(2-{3-[(metoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺.

(7) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺.

(8) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 650 [M+H]⁺.

(9) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(10) 1-(2-{2-[(aminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(11) 1-(2-{2-[(metoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺.

(12) 1-(2-{2-[(isopropyloxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 667 [M+H]⁺.

(13) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(14) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa một ít chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺.

(15) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺.

(16) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(17) 1-(2-{2-[(metoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺.

(18) 1-(2-{2-[(metylaminoacacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺.

(19) 2-(2-axetyl-phenoxy)-N-etyl-axetamit

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 222 [M+H]⁺.

(20) 1-{2-[2-(1-metoxycacbonyl-etoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 637 [M+H]⁺.

(21) 1-{2-[2-(1-aminocacbonyl-etoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(22) 2-(2-axetyl-phenoxy)-N-metyl-axetamit

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 208 [M+H]⁺.

(23) 1-{2-[2-(2-oxo-propoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 607 [M+H]⁺.

(24) 1-{2-[2-(1-etoxycacbonyl-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 665 [M+H]⁺.

(25) 1-{2-[2-xyanometoxy-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺.

(26) 1-(2-{2-[(metylsulfanyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺.

(27) 1-{[2-(tert-butylcacbonyl)-benzofuran-3-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(được tạo ra dưới dạng sản phẩm chính khi 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin được cho phản ứng với 1-clo-3,3-dimetyl-butan-2-on)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 631 [M+H]⁺.

Ví dụ III

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

1,30g 3-tert-butyloxycarbonylamino-piperidin được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,51g 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin và 880mg natri cacbonat trong 8ml dimetylsulfoxit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở 60°C. Để xử lý, hỗn hợp này được kết hợp với nước và chất kết tủa tạo ra được lọc hút. Sản phẩm thô rắn được hoà tan trong etyl axetat, dung dịch này được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Phần bã trong bình thót cổ được sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng cyclohexan/etyl axetat (10:1 đến 1:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 2,56g (91% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ III:

(1) 3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺.

(2) 1-(1-metyl-2-oxo-2-phenyl-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺.

(3) 3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_F: 0,90 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁻): m/z = 478 [M-H]⁻.

(4) 1-metyl-3-[(metoxycacbonyl)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺.

(5) 1-metyl-3-xyanometyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺.

(6) 1-metyl-3-(2-propyn-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 518 [M+H]⁺.

(7) 1-[2-(3-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 7:2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺.

(8) 1-metyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺.

(9) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺.

(10) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺.

(11) 1-metyl-3-phenyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 556 [M+H]⁺.

(12) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺.

(13) 1-[(xinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin trộn lẫn với 1-[(1,4-dihydro-xinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,62 (silicagel, etyl axetat)

(14) 1-({4-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl}metyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(được thực hiện cùng kali cacbonat với sự có mặt của bazơ Hÿnig)

Trị số R_f: 0,27 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 720 [M+H]⁺.

(15) 1-[(isoquinolin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,31 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 7:3)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺.

(16) 1-[(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 605 [M+H]⁺.

(17) 3-metyl-7-(2,3-dimetyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

Trị số R_f: 0,42 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

(18) 3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

điểm nóng chảy: 235-237°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺.

(19) 1-[(quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

Trị số R_f: 0,36 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺.

(20) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

Trị số R_f: 0,71 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺.

(21) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat; sản phẩm chứa khoảng 20% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,24 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺.

(22) 3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

Trị số R_f: 0,64 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺.

(23) 3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

Trị số R_f : 0,64 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 417 [M+H]^+$.

(24) 3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 15% chất đồng phân Z)

Trị số R_f : 0,35 (silicagel, cyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 419 [M+H]^+$.

(25) 3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 15% chất đồng phân Z)

Trị số R_f : 0,35 (silicagel, cyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 419 [M+H]^+$.

(26) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 551 [M+H]^+$.

(27) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 578 [M+H]^+$.

(28) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 563 [M+H]^+$.

(29) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 579 [M+H]^+$.

(30) 1-metyl-3-isopropyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(31) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺.

(32) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 10% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺.

(33) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 25% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺.

(34) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(35) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa một ít chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 553 [M+H]⁺.

(36) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺.

(37) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 550 [M+H]^+$.

(38) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 567 [M+H]^+$.

(39) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 535 [M+H]^+$.

(40) 1-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 610 [M+H]^+$.

(41) 3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

Trị số R_f : 0,52 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 417 [M+H]^+$.

(42) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-metyl-alyl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

(43) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-bromo-alyl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,22 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 601, 603 [M+H]^+$.

(44) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(furan-2-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,41 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

(45) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-chloro-allyl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,49 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺.

(46) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺.

(47) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺.

(48) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:2)

(49) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺.

(50) 1-[2-(2-nitro-3-metoxi-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 626 [M+H]⁺.

(51) 1-(2-{2-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)methyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 738 [M+H]⁺.

(52) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((Z)-2-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺.

(53) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺.

(54) 1-(2-{2-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 722 [M+H]⁺.

(55) 1-[2-(2,2-diflo-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 615 [M+H]⁺.

(56) 1-[2-(2,2-diflo-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 615 [M+H]⁺.

(57) 1-[(1-metyl-1H-indol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,80 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺.

(58) 1-[(quinolin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺.

(59) 1-{[1-(tert-butylloxycacbonylamino)-1H-indol-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 646 [M+H]⁺.

(60) 1-[(2-metyl-1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin
(được trộn lẫn 1-[(2-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin)

Trị số R_f: 0,15 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 691 [M+H]⁺.

(61) 1-[2-(quinolin-8-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 586 [M+H]⁺.

(62) 1-[(1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin (được trộn lẫn 1-[(3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin)

Trị số R_f: 0,23 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 677 [M+H]⁺.

(63) 1-[(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺.

(64) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺.

(65) 1-{2-[1-(tert-butyloxyacetyl)-1H-indol-7-yl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

(66) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-1-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺.

(67) 1,3-dimetyl-7-(2-bromo-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

(68) 1,3-dimetyl-7-(2-clo-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,42 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

(69) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺.

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

(70) 3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺.

Trị số R_f: 0,70 (silicagel, etyl axetat)

(71) 3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺.

(72) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-clo-benzyl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 644, 646 [M+H]⁺.

Trị số R_f: 0,39 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

(73) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-bromo-benzyl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 644, 646 [M+H]⁺.

(74) 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-clo-benzyl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho (4-metyl-quinazolin-2-yl)-metylclorua phản ứng với 3-metyl-7-(2-clobenzyl)-8-bromo-xanthin và sau đó phản ứng với (R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 645, 647 [M+H]⁺.

(75) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-clo-benzyl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho (4-phenyl-quinazolin-2-yl)-metylclorua phản ứng với 3-metyl-7-(2-clobenzyl)-8-bromo-xanthin và sau đó phản ứng với (R)-3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 707, 709 [M+H]⁺.

Ví dụ IV

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1-[2-(2-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin bằng ba tribromua trong metylen clorua. Sản phẩm cần thiết bị nhiễm bẩn khoảng 20% 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-bromo-3-metyl-butyl)-8-clo-xanthin.

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ IV:

(1) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

(sản phẩm bị nhiễm bẩn khoảng 20% 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-bromo-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺.

(2) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459, 461 [M+H]⁺.

(3) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

(sản phẩm chứa một ít chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 433, 435 [M+H]⁺.

(4) 1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447, 449 [M+H]⁺.

Ví dụ V

1-[2-(2-Metoxi-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

1,71g 2-bromo-1-(2-metoxi-phenyl)-etanon được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,00g 3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin và 1,38mg kali cacbonat trong 15ml N,N-dimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau khi xử lý trong nước, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/etyl axetat (từ 8:1 đến 8:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 2,61g (84% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ V:

(1) 1-[2-(3-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Phản ứng này được thực hiện cùng với 2-bromo-1-[3-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-phenyl]-etanon)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺.

(2) 1-(1-metyl-2-oxo-2-phenyl-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 401, 403 [M+H]⁺.

(3) 1-(2-xyano-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 391, 393 [M+Na]⁺

(4) 1-(2-phenoxy-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,90 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺.

(5) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 667 [M+H]⁺.

(6) 1-(2-metoxy-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,90 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺.

(7) 1-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-xanthin

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 412 [M+H]⁺.

(8) 1-[2-(3-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 7:2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺.

(9) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 493, 495 [M+H]⁺.

(10) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f: 0,64 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺.

(11) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-bromoxanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 476, 478 [M+H]⁺.

(12) 1-[(quinolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 7:3)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺.

(13) 1-[(2-oxo-2H-cromen-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Chất ban đầu 4-bromometyl-cromen-2-on được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong tài liệu: Kimura et al., Chem. Pharm. Bull. **1982**, 30, 552-558.)

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺.

(14) 1-[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,54 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 604 [M+H]⁺.

(15) 1-[(quinazolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Điểm nóng chảy: 195-197°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺.

(16) 1-[(5-metyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 604 [M+H]⁺.

(17) 1-[(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,18 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺.

(18) 1-[(4-phenyl-pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,53 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺.

(19) 1-[(5-phenyl-pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,73 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺.

(20) 1-[2-(3-metylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,43 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 597 [M+H]⁺.

(21) 1-[2-(3-metoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện trong N-metylpyrolidin-2-on ở 60°C)

Trị số R_f: 0,27 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 609 [M+H]⁺.

(22) 1-[2-(2-etoxyacetylamin)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện trong N-metylpyrolidin-2-on ở 60°C)

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺.

(23) 1-[2-(2,6-dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện trong N-methylpyrrolidin-2-on ở 60°C)

Trị số R_f: 0,53 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺.

(24) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện trong N-methylpyrrolidin-2-on ở 60°C)

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺.

(25) 1-((E)-3-phenyl-allyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,54 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 549 [M+H]⁺.

(26) 1-[(1-benzo[b]thiophen-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺.

(27) 1-{[1-(tert-butyloxycarbonyl)-indol-3-yl]methyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,61 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 662 [M+H]⁺.

(28) 1-[(biphenyl-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,68 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 599 [M+H]⁺.

(29) 1-[(1-naphtyl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,83 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺.

(30) 1-[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺.

(31) 1-(2-xyclohexyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Điểm nóng chảy: 163-165°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺.

(32) 1-(3,3-dimetyl-2-oxo-butyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,95 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 531 [M+H]⁺.

(33) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(34) 1-[(2-metyl-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,80 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 571 [M+H]⁺.

(35) 1-[(5-nitro-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,54 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

(36) 1-(2-dimethylamino-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,23 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 518 [M+H]⁺.

(37) 1-[2-(piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,44 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺.

(38) 1-[(2-metyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-4-yl)metyl]-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺.

(39) 1-[(2-metyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-4-yl)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 604 [M+H]⁺.

(40) 1-[(2-metoxi-naphthalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺.

(41) 1-[(4-metoxi-naphthalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,80 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺.

(42) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺.

(43) 1-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,83 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺.

(44) 1-[(5-nitro-naphthalen-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,78 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 602 [M+H]⁺.

(45) 1-[2-(pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,39 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 544 [M+H]⁺.

(46) 1-[(4-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺.

(47) 1-[(2-naphtyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,78 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺.

(48) 1-xyanomethyl-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,80 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 456 [M+H]⁺.

(49) 1-[(quinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺.

(50) 1-[(3-metoxi-naphtalen-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,83 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺.

(51) 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 609 [M+H]⁺.

(52) 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali-tert. butoxit trong dimetylsulfoxit)

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(53) 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 595 [M+H]⁺.

(54) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(55) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(56) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 15% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, etyl axetat/xyclohexan = 8:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(57) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 15% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, etyl axetat/xyclohexan = 8:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(58) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 17% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,58 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺.

(59) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 17% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,58 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺.

(60) 1-[2-(2-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 445, 447 [M+H]⁺.

(61) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 488, 490 [M+H]⁺.

(62) 1-[2-(2-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 473, 475 [M+H]⁺.

(63) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-[(metoxycacbonyl)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

(64) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 10% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 462, 464 [M+H]⁺.

(65) 1-[2-(2-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

(sản phẩm chứa một ít chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447, 449 [M+H]⁺.

(66) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,77 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 460, 462 [M+H]⁺.

(67) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 20% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺.

(68) 1-[2-(2-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺.

(69) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,61 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

(70) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 17% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺.

(71) 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 18% chất đồng phân Z)

Trị số R_f : 0,35 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 6:4)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 537 [M+H]^+$.

(72) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 580 [M+H]^+$.

(73) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 572 [M+H]^+$.

(74) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 572 [M+H]^+$.

(75) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 572 [M+H]^+$.

(76) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 572 [M+H]^+$.

(77) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 574 [M+H]^+$.

(78) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺.

(79) 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,18 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺.

(80) 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺.

(81) 1-[(4-metoxi-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺.

(82) 1-[(4-metoxi-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺.

(83) 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,86 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺.

(84) 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,86 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺.

(85) 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺.

(86) 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺.

(87) 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(88) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺.

(89) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺.

(90) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺.

(91) 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

(92) 1-[2-(2-nitro-3-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 506, 508 [M+H]⁺.

(93) 1-[(4-dimethylamino-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xesi cacbonat)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 602 [M+H]⁺.

(94) 1-(2-{2-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)methyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl}-2-oxo-etyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 618, 620 [M+H]⁺.

(95) 1-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,44 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺.

(96) 1-[(quinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(97) 1-[2-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 619 [M+H]⁺.

(98) 1-[(quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(99) 1-(2-{2-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)methyl]-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl}-2-oxo-etyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁻): m/z = 600, 602 [M-H]⁻.

(100) 1-[(3-metyl-quinoxalin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,44 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺.

(101) 1-[(3-phenyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,85 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 634 [M+H]⁺.

(102) 1-[(3,4-dimetyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, etyl axetat/metanol = 3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 586 [M+H]⁺.

(103) 1-[(benzofuran-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-[(R)-3-(tert-butyl-oxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺.

(104) 1-{[4-(morpholin-4-yl)-quinazolin-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xesi cacbonat)

Trị số R_f: 0,28 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 644 [M+H]⁺.

(105) 1-{[4-(piperidin-1-yl)-quinazolin-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xesi cacbonat)

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 642 [M+H]⁺.

(106) 1-({4-[4-(tert-butyloxycacbonyl)-piperazin-1-yl]-quinazolin-2-yl}metyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xesi cacbonat)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 743 [M+H]⁺.

(107) 1-{[4-(pyrolidin-1-yl)-quinazolin-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xesi cacbonat)

Trị số R_f: 0,59 (silicagel, etyl axetat/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 628 [M+H]⁺.

(108) 1-[2-(1-etoxyacbonyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 677 [M+H]⁺.

(109) 1-[(4-xyano-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,77 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺.

(110) 1-[(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺.

(111) 1-[(8-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(112) 1-[(8-metoxi-quinolin-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, etyl axetat/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺.

(113) 1-[(5-metoxi-quinolin-8-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺.

(114) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺.

(115) 1-[(7-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(116) 1-(2-oxo-4-phenyl-butyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 563 [M+H]⁺.

(117) 1-(2-{2-oxo-1,3-bis-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỡ = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 851 [M+H]⁺.

(118) 1-[(3-diflometyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Sản phẩm phụ của phản ứng này là 3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin và 1-clometyl-3-triflometyl-3,4-dihydro-isoquinolin)

Trị số R_f : 0,75 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(119) 1-[2-(2,2-diflo-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 495, 497 [M+H]⁺.

(120) 1-[(3-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(121) 1-[(5-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(122) 1-[(6-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,10 (silicagel, etyl axetat/metanol = 98:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(123) 1-[(3-benzyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 637 [M+H]⁺.

(124) 1-[(4-isopropyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 8:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺.

(125) 1-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,53 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 3:2)

(126) 1-[(3-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺.

(127) 1-[2-(naphtalen-1-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,54 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 585 [M+H]⁺.

(128) 1-[(5-metoxi-isoquinolin-8-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, etyl axetat/metanol = 24:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺.

(129) 1-[(3-diflometyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Sản phẩm phụ của phản ứng này là 3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin cùng với 1-clometyl-3-triflometyl-3,4-dihydro-isoquinolin)

Trị số R_f: 0,75 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(130) 1-{[1-(1-xyano-1-metyl-etyl)-isoquinolin-3-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 625 [M+H]⁺.

(132) 1-metoxycarbonylmetyl-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺.

(133) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺.

(134) 1-[(2,3-dimetyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xesi cacbonat)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 587 [M+H]⁺.

(135) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 8:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺.

(136) 1-[2-(quinolin-8-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 466, 468 [M+H]⁺.

(137) 1-[(3,4-dimetyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,65 (nhôm oxit, etyl axetat/ete dầu mỏ = 3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺.

(138) 1-[(3,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (nhôm oxit, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺.

(139) 1-{2-[1-(tert-butyloxycarbonyl)-1H-indol-4-yl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 674 [M+H]⁺.

(140) 1-[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (EI): m/z = 587 [M]⁺.

(141) 1-({1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl}metyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 704 [M+H]⁺.

(142) 1-[(2,3,8-trimetyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺.

(143) 1-[(8-metyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺.

(144) 1-[(4-metyl-phtalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺.

(145) 1-[(4-bromo-3-metoxy-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 666, 668 [M+H]⁺.

(146) 1-[(4-diflometoxy-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,80 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺.

(147) 1-{2-[1-(tert-butyloxycarbonyl)-1H-indol-7-yl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,83 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

(148) 1-[(E)-3-(2-nitro-phenyl)-2-propen-1-yl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 578 [M+H]⁺.

(149) 1-[(E)-3-pentaflorophenyl-2-propen-1-yl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺.

(150) 1-[(4-nitro-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,41 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 602 [M+H]⁺.

(151) 1-[(benzooxazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 548 [M+H]⁺.

(152) 1-[(5-nitro-benzooxazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺.

(153) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-1-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 468, 470 [M+H]⁺.

(154) 1-[(quinolin-7-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺.

(155) 1-[[1,5]naphtyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(156) 1-[(8-metyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, metylen clorua/metanol = 19:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺.

(157) 1-[(2,3,8-trimetyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,32 (silicagel, metylen clorua/metanol = 96:4)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺.

(158) 1-[[1,6]naphtyridin-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, etyl axetat/metanol = 98:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(159) 1-[[1,8]naphtyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,12 (silicagel, etyl axetat/metanol = 98:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(160) 1-[(4-flo-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,47 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺.

(161) 1-([(1,5]naphtyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,39 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(162) 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 606 [M+H]⁺.

(163) 1-[(8-phenyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 356 [M+H]⁺.

(164) 1-([(1,5]naphtyridin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺.

(165) 1-((E)-3-pentaflophenyl-alyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺.

(166) 1-[(E)-3-(2-triflometyl-phenyl)-alyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺.

(167) 1-[(E)-3-(3-triflometyl-phenyl)-alyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺.

(168) 1-[(E)-3-(4-triflometyl-phenyl)-alyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺.

(169) 1-[(3-triflometyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,68 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 626 [M+H]⁺.

(170) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

(171) 1-[(3-diflometyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(172) 1-[(4-clo-3-metoxy-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622, 624 [M+H]⁺.

(173) 1-[(4-etoxy-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 603 [M+H]⁺.

(174) 1-[(4-isopropyloxy-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 617 [M+H]⁺.

(175) 1-[(2-metyl-benzothiazol-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 578 [M+H]⁺.

(176) 1-[(3-phenyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 634 [M+H]⁺.

(177) 1-[(4-phenyloxy-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 651 [M+H]⁺.

(178) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 661 [M+H]⁺.

(179) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 598 [M+H]⁺.

(180) 1-[2-(3-diflometoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,77 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 601 [M+H]⁺.

(181) 1-[(2-phenyl-quinazolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 635 [M+H]⁺.

(182) 1-[2-(2-metoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,57 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺.

(183) 1-[2-(3-metoxo-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,63 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺.

(184) 1-[2-(3-triflometoxo-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,64 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 619 [M+H]⁺.

(185) 1-[2-(biphenyl-2-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,70 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺.

(186) 1-[2-(biphenyl-3-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 611 [M+H]⁺.

(187) 1-[2-(3-isopropyloxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,66 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 593 [M+H]⁺.

(188) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 598 [M+H]⁺.

(189) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 661 [M+H]⁺.

(190) 1-[(4-xyano-naphtalen-1-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(191) 1-[2-(2-phenyloxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,85 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺.

(192) 1-[2-(3-etoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,72 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺.

(193) 1-[2-(3-metoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,67 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺.

(194) 1-[2-(2-metoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,57 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺.

(195) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-clo-benzyl)-8-bromo-xanthin

(196) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-bromo-benzyl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(197) 1-[(1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 612 [M+H]⁺.

Ví dụ VI

1-(2-{3-[(Metansulfinyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Dung dịch chứa 402mg 1-(2-{3-[(metylsulfanyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin trong 10ml hexafloisopropanol được bổ sung 0,15ml dung dịch hydro peroxit 35%. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong nửa giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, 5ml dung dịch natri thiosulfat 10% được bổ sung vào. Pha nước được chiết hai lần bằng 5ml metylen clorua. Phần chiết thu gom được làm khô bằng natri sulfat và làm bay hơi. Phần bã màu vàng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/etyl axetat/metanol (5:4:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 299mg (73% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,28 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 643 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ VI:

(1) 1-[2-(3-metansulfinyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,05 (silicagel, etyl axetat/xyclohexan = 3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 613 [M+H]⁺.

(2) 1-(2-{2-[(metansulfinyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺.

Ví dụ VII

3-[(2-Trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

236 μ l 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en được bổ sung nhỏ giọt vào 630mg 7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin trong 11ml axetonitril. Dung dịch này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó axetonitril được chưng cất loại bỏ trong chân không. Phần bã trong bình thốt cổ được hấp thụ trong 11ml N,N-dimetylformamit và kết hợp với 258mg (2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl clorua. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Để xử lý, nước được bổ sung vào, chất kết tủa tạo ra được lọc ra và hấp thụ trong etyl axetat. Dung dịch này được làm khô bằng magie sulfat, làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/etyl axetat/metanol (từ 6:1:0 đến 0:5:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 435mg (53% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 549 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ VII:

(1) 3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(2-cyano-benzyl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁻): m/z = 396 [M-H]⁻.

(2) 3-[(metoxycacbonyl)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,31 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺.

Ví dụ VIII

7-(3-Metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

510mg kali-tert. butoxit được bổ sung vào 2,32g 2-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-3-(3-metyl-2-buten-1-yl)-4-etoxyacbonyl-5-

{[(etoxyacbonylamino)cacbonyl]amino}-3H-imidazol trong 35ml etanol. Dung dịch màu vàng được đun hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hoà và dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie

sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong metanol (từ 95:5:1 đến 90:10:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 630mg (35% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,24 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 419 [M+H]^+$.

Ví dụ IX

2-[3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-metyl-2-buten-1-yl)-4-etoxyacbonyl-5-[[etoxyacbonylamino)acbonyl]amino}-3H-imidazol

2,97ml etyl isocanatoformat được bổ sung vào 4,00g 2-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-metyl-2-buten-1-yl)-4-etoxyacbonyl-5-amino-3H-imidazol trong 90ml 1,2-dimetoxyetan và dung dịch màu nâu tươi được gia nhiệt qua đêm ở 120°C trong chậu dầu. Sau đó, một lượng 0,6ml etyl isoxyanatformat nữa được bổ sung vào và việc gia nhiệt được tiếp tục trong 4 giờ nữa. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với dung dịch kali cacbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, làm bay hơi và tinh chế qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong metanol (từ 98:2:1 đến 90:10:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 2,27g (45% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,29 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 537 [M+H]^+$.

Ví dụ X

2-[3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-metyl-2-buten-1-yl)-4-etoxyacbonyl-5-amino-3H-imidazol

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách đun hồi lưu xyanimino-[N-(3-metyl-2-buten-1-yl)-N-(etoxyacbonylmetyl)-amino]-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-metan cùng với natri trong etanol.

Trị số R_f: 0,26 (nhôm oxit, etyl axetat/ete dầu mỏ = 8:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺.

Ví dụ XI

Xyanimino-[N-(3-metyl-2-buten-1-yl)-N-(etoxycacbonylmetyl)-amino]-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-metan

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho xyanimino-[N-(3-metyl-2-buten-1-yl)-N-(etoxycacbonylmetyl)-amino]-phenyloxy-metan phản ứng với 3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin với sự có mặt của kali cacbonat trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f: 0,10 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 6:4)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺.

Ví dụ XII

Xyanimino-[N-(3-metyl-2-buten-1-yl)-N-(etoxycacbonylmetyl)-amino]-phenyloxy-metan

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho xyanimino-[(etoxycacbonylmetyl)amino]-phenyloxy-metan phản ứng với 1-bromo-3-metyl-2-buten với sự có mặt của kali cacbonat trong axeton ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f: 0,70 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 316 [M+H]⁺.

Ví dụ XIII

Xyanimino-[(etoxycacbonylmetyl)amino]-phenyloxy-metan

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho diphenylxanocarbonimidat phản ứng với etyl aminoaxetat-hydroclorua với sự có mặt của trietylamin trong isopropanol ở nhiệt độ môi trường (theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong tài liệu: R. Besse et al., *Tetrahedron* **1990**, 46, 7803-7812).

Trị số R_f: 0,73 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 8:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 248 [M+H]⁺.

Ví dụ XIV

1-Metyl-3-[(metoxycacbonyl)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho 1-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin phản ứng với metyl bromoaxetat với sự có mặt của kali cacbonat trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f : 0,80 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 388, 390 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XIV:

(1) 1-metyl-3-xyanometyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 355, 357 [M+H]⁺.

(2) 1-metyl-3-(2-propyn-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f : 0,80 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 354, 356 [M+H]⁺.

(3) 1-metyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f : 0,90 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 356, 358 [M+H]⁺.

(4) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-xyanometyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,78 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺.

(5) 1-metyl-3-isopropyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 358, 360 [M+H]⁺.

Ví dụ XV

1-Metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin bằng axit trifloaxetic trong metylen clorua ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 316, 318 [M+H]^+$.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XV:

(1) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-8-bromo-xanthin

Trị số R_f : 0,26 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁻): $m/z = 361, 363 [M-H]^-$.

(2) 1-[(4-oxo-3,4-dihydro-phtalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Vì hợp chất vẫn còn chứa các tạp chất mà không thể được loại bỏ bằng phương pháp sắc ký, chất ban đầu lại được chuyển hoá thành dẫn xuất được bảo vệ bởi BOC và sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký, xem Ví dụ XXV(1).)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 491 [M+H]^+$.

Ví dụ XVI

1-Metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách clo hoá 1-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-xanthin bằng N-closucxinimit trong dicloetan kết hợp hồi lưu.

Phổ khối (EI): $m/z = 445, 447 [M]^+$.

Ví dụ XVII

7-(2-Xyano-benzyl)-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 16,68g 2-amino-7-(2-xyano-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on bằng 17,00g natri nitrit trong hỗn hợp gồm 375ml axit axetic đậm đặc, 84ml nước và 5,2ml axit clohydric đậm đặc ở 50°C.

Thu được: 8,46g (50% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 268 [M+H]⁺.

Ví dụ XVIII

2-Amino-7-(2-xyano-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách đun hồi lưu 20,00g guanosin-hydrat cùng với 22,54g 2-xyano-benzylbromua trong dimetylsulfoxit ở 60°C và sau đó xử lý bằng 57ml axit clohydric đậm đặc.

Thu được: 18,00g (97% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 267 [M+H]⁺.

Ví dụ XIX

1-{2-[3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1-[2-(3-[(2-cloetyl-amino)cacbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng kali-tert. butoxit trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Ví dụ XX

1-[2-(3-[(2-Clo-etyl-amino)cacbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách đun hồi lưu 221mg 1-[2-(3-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin cùng với 60μl 2-cloetyl isoxyanat trong 3ml metylen clorua ở nhiệt độ môi trường.

Thu được: 163mg (64% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 6:3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 671, 673 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XX:

(1) 1-[2-(2-{{[(etoxyacetylamin)acetyl]amino}}-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện trong N,N-dimetylformamit ở 30°C)

Trị số R_f: 0,26 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 681 [M+H]⁺.

Ví dụ XXI

1-[2-(3-Amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1-[2-(3-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng bột sắt trong hỗn hợp gồm etanol, nước và axit axetic bằng (80:25:10) ở 100°C.

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 50:30:20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXI:

(1) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺.

(2) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺.

(3) 1-[(5-amino-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylacetylamin)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,22 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 589 [M+H]⁺.

(4) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-bromo-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺.

(5) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin
(sản phẩm chứa khoảng 10% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺.

(6) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 430, 432 [M+H]⁺.

(7) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺.

(8) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺.

(9) 1-[2-(2-amino-3-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,82 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺.

Ví dụ XXII

1-(2-{2-[(Etylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho 248mg 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-

butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin phản ứng với 40 μ l propionic axit clorua với sự có mặt của 60 μ l pyridin trong N,N-dimetylformamid ở 80°C.

Thu được: 168mg (62% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXII:

(1) 1-({5-[(metoxycarbonyl)methylamino]-isoquinolin-1-yl}metyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với metyl bromoaxetat và kali cacbonat)

Trị số R_f: 0,42 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 661 [M+H]⁺.

(2) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 10% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺.

(3) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 10% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(4) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(5) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,34 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺.

(6) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺.

(7) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,44 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 620 [M+H]⁺.

(8) 1-[2-(2-axetylamo-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,34 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺.

(9) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,44 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 620 [M+H]⁺.

(10) 1-(2-{2-[(metoxycarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện trong axetonitril ở 55°C)

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺.

(11) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện trong axetonitril ở 65°C)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/isopropanol = 14:3:3)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(12) 1-(2-{2-[(ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(13) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺.

(14) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,28 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/isopropanol = 8:1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺.

(15) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,90 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

(16) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(được thực hiện trong 1,2-dicloetan ở 45°C)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/isopropanol = 8:1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(17) 1-(2-{2-[(ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/isopropanol = 14:3:3)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(18) 1-(2-{2-[(ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 606 [M+H]⁺.

(19) 1-(2-{2-[(ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,22 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

(20) 1-(2-{2-[(phenylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/isopropanol = 14:3:3)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 656 [M+H]⁺.

(21) 1-(2-{2-[(xyclopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với bazơ H₂N và 4-dimetyl-amino-pyridin trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol = 18:1)

Ví dụ XXIII

1-(2-{3-[(Metoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1-(2-{3-[(metoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng axit trifloaxetic trong metylen clorua ở nhiệt độ môi trường.

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 539 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXIII:

(1) 1-(2-{2-[(metoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 539 [M+H]⁺.

Ví dụ XXIV

1-Metyl-3-phenyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin

Hỗn hợp gồm 829mg 1-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-clo-xanthin, 640mg axit phenylboric, 509mg đồng axetat khan và 0,43ml pyridin trong 20ml metylen clorua được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường với sự có mặt của 100mg rây phân tử

4Å. Sau đó, một lượng 320mg axit phenylboric nữa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày nữa ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp này được lọc qua bột talc và rửa bằng ethyl axetat. Phần lọc được làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/ethyl axetat (từ 7:3 đến 1:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 142mg (14% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 392, 394 [M+H]⁺.

Ví dụ XXV

1-(2-Phenyl-2-oxo-etyl)-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho ưu 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin phản ứng với di-tert.butyl pyrocacbonat với sự có mặt của bazơ Hÿnig trong metylen clorua ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f: 0,27 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXV:

(1) 1-[(4-oxo-3,4-dihydro-phtalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,27 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺.

(2) 7-axetyl-1-(tert-butyloxycacbonyl)-1H-indol

Trị số R_f: 0,82 (silicagel, metylen clorua/ete dầu mỏ/ethyl axetat = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 260 [M+H]⁺.

Ví dụ XXVI

1-[(Xinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin và 1-[(1,4-dihydro-xinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

510mg hỗn hợp gồm (xinolin-4-yl)-metanol và (1,4-dihydro-xinolin-4-yl)-metanol (xem Ví dụ XXVII) được bổ sung vào 830mg 3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin và 1,25g triphenylphosphin trong 25ml tetrahydrofuran. Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với 0,92ml diethyl azodicarboxylat và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp này được làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng etyl axetat/ete dầu mỏ (từ 7:3 đến 0:1) làm dung môi rửa giải. Thu được hỗn hợp gồm xinolin và 1,4-dihydro-xinolin.

Thu được: 660mg (52% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 7:3)

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXVI:

(1) 1-({4-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl}metyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f: 0,85 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺.

(2) 1-[(isoquinolin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Điểm nóng chảy: 194-195°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 410, 412 [M+H]⁺.

(3) 1-[(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-clo-xanthin

Trị số R_f: 0,66 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 441, 443 [M+H]⁺.

(4) 1-[(quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với kali cacbonat)

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 438, 440 [M+H]⁺.

(5) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f : 0,78 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 438, 440 [M+H]^+$.

(6) 1-[(4-dimetylamino-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,80 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 600 [M+H]^+$.

(7) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

(Sản phẩm chứa khoảng 20% chất đồng phân Z)

Trị số R_f : 0,71 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 440, 442 [M+H]^+$.

(8) 1-[(1-metyl-1H-indol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f : 0,95 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 440, 442 [M+H]^+$.

(9) 1-[(quinolin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f : 0,55 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 8:2)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 438, 440 [M+H]^+$.

(10) 1-[[1-(tert-butylloxycacbonylamino)-1H-indol-2-yl]metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f : 0,74 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 526, 528 [M+H]^+$.

(11) 1-({2-metyl-1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}metyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin (trộn lẫn với 1-({2-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzoimidazol-5-yl}metyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 571, 573 [M+H]^+$.

(12) 1-[(1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin (trộn lẫn với 1-[(3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺.

(13) 1-[(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 427, 429 [M+H]⁺.

Ví dụ XXVII

(Xinolin-4-yl)-metanol và (1,4-dihydro-xinolin-4-yl)-metanol

Dung dịch chứa 1,00g metyl xinolin-4-carboxylat trong 15ml ete dietyl được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C vào huyền phù chứa 222mg lithi nhôm hydrua trong 5ml ete dietyl. Sau 1,5 giờ, nước được bổ sung nhỏ giọt cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp tạo ra được khuấy với metylen clorua và lọc hút qua bộ lọc sợi thủy tinh. Pha nước được chiết bằng metylen clorua và pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Theo ¹H-NMR, thu được hỗn hợp gồm hợp chất xinolin và 1,4-dihydro-xinolin dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được cho phản ứng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Thu được: 530mg (62% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,63 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 161 [M₁+H]⁺ và 163 [M₂+H]⁺

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXVII:

(1) {2-metyl-1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-metanol

(trộn lẫn với {2-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzoimidazol-5-yl}-metanol)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 293 [M+H]⁺.

(2) (2,3,8-trimetyl-quinoxalin-6-yl)-metanol

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:2)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 203 [M+H]⁺.

(3) (8-metyl-quinoxalin-6-yl)-metanol

Trị số R_f: 0,18 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 175 [M+H]⁺.

(4) (E)-3-pentaflophenyl-2-propen-1-ol

(phản ứng được thực hiện cùng với diisobutyl nhôm hydrua trong toluen)

Phổ khối (EI): m/z = 224 [M]⁺.

(5) (E)-3-(2-triflometyl-phenyl)-2-propen-1-ol

(phản ứng được thực hiện cùng với diisobutyl nhôm hydrua trong toluen)

(6) (E)-3-(3-triflometyl-phenyl)-2-propen-1-ol

(phản ứng được thực hiện cùng với diisobutyl nhôm hydrua trong toluen)

Phổ khối (EI): m/z = 202 [M]⁺.

(7) (E)-3-(4-triflometyl-phenyl)-2-propen-1-ol

(phản ứng được thực hiện cùng với diisobutyl nhôm hydrua trong toluen)

Ví dụ XXVIII

4-Hydroxymetyl-2-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-2H-phtalazin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý metyl 4-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3,4-dihydro-phtalazin-1-carboxylat bằng natri bohydrua trong tetrahydrofuran ở 40°C.

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 307 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXVIII:

(1) (3,4-dimetyl-isoquinolin-1-yl)-metanol

(phản ứng được thực hiện cùng với lithi bohydrua trong tetrahydrofuran)

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 188 [M+H]⁺.

(2) (3-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-metanol

(phản ứng được thực hiện cùng với lithi bohýdrua trong tetrahydrofuran)

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 163 [M+H]⁺.

(3) (3,4-dimetyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-1-yl)-metanol

(phản ứng được thực hiện cùng với lithi bohýdrua trong tetrahydrofuran)

Trị số R_f: 0,40 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 178 [M+H]⁺.

(4) (3,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-metanol

(phản ứng được thực hiện cùng với lithi bohýdrua trong tetrahydrofuran)

Trị số R_f: 0,45 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺.

(5) 6-hydroxymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin

(phản ứng được thực hiện cùng với lithi bohýdrua trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ môi trường)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 214 [M+H]⁺.

Ví dụ XXIX

Metyl 4-oxo-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3,4-dihydro-phtalazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho metyl 4-oxo-3,4-dihydro-phtalazin-1-carboxylat phản ứng với (2-trimetylsilanyl-etoxy)metylclorua với sự có mặt của bazơ Hýnig trong metylen clorua ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat 6:4)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 335 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXIX:

(1) 7-axetyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzooxazol-2-on

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 308 [M+H]⁺.

(2) 4-axetyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzooxazol-2-on

Trị số R_f: 0,87 (silicagel, metylen clorua/metanol = 99:1)

(3) 4-axetyl-1,3-bis-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

(phản ứng được thực hiện cùng với kali-tert. butoxit trong N,N-dimetylformamit)

Trị số R_f: 0,90 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺.

(4) 6-metyl-1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-quinolin-2-on

Trị số R_f: 0,78 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 290 [M+H]⁺.

(5) metyl {2-metyl-1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-carboxylat (trộn lẫn với metyl {2-metyl-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzoimidazol-5-yl}-carboxylat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 321 [M+H]⁺.

Ví dụ XXX

1-[2-(3-Metansulfonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

0,22ml dung dịch hydro peroxit 35% và 20mg natri tungstat được bổ sung vào 500mg 1-[2-(3-metylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin trong 5ml metylen clorua. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó 1ml metanol được thêm vào. Sau 48 giờ nữa, 1,5ml dung dịch hydro peroxit 35%, một lượng natri tungstat trên đầu thìa và hai giọt nước được bổ sung vào. Sáng hôm sau,

quá trình oxy hoá hoàn thành như được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng và hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 50ml metylen clorua và rửa hai lần bằng 30ml dung dịch natri thiosulfat 10%. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi, tạo ra nhựa nhớt, nhựa này được cho phản ứng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Thu được: 530mg (100% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,72 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 629 [M+H]^+$.

Ví dụ XXXI

1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1-[2-(3-metoxycacbonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng dung dịch natri hydroxit 3M trong metanol ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f : 0,34 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 595 [M+H]^+$.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ XXXI:

(1) 1-[2-(2-carboxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,49 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

(2) 1-[2-(2-carboxymetoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng được thực hiện cùng với dung dịch kali hydroxit 4M trong tetrahydrofuran)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 609 [M+H]^+$.

(3) 1-[2-(2-carboxymetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch kali hydroxit 4M trong tetrahydrofuran)

Trị số R_f : 0,65 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 610 [M+H]^+$.

(4) 1-carboxymetyl-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 475 [M+H]^+$.

Ví dụ XXXII

1-{2-[3-(Metylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hỗn hợp gồm 190mg 1-[2-(3-carboxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 43 μ l dung dịch metylamin 40% trong nước, 103mg O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat, 43mg N-hydroxybenzotriazol và 45 μ l trietylamin trong 3ml tetrahydrofuran được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, dung dịch axit xitric 10%, dung dịch kali cacbonat 10% và dung dịch natri clorua bão hoà. Pha hữu cơ được làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol (từ 98:2 đến 80:20) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 173mg (89% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 608 [M+H]^+$.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XXXII:

(1) 1-{2-[3-(dimetylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,28 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 622 [M+H]^+$.

(2) 1-{2-[3-(morpholin-4-yl-cacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 664 [M+H]⁺.

(3) 1-{2-[2-(dimetylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺.

(4) 1-{2-[2-(morpholin-4-yl-cacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 664 [M+H]⁺.

(5) 1-(2-{2-[(isopropylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với bazơ H₂N trong N,N-dimetylformamit)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 650 [M+H]⁺.

(6) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với bazơ H₂N trong N,N-dimetylformamit)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺.

(7) 1-(2-{2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với bazơ H₂N trong N,N-dimetylformamit)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 662 [M+H]⁺.

(8) 1-(2-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxo-etoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với bazơ H₂N trong N,N-dimetylformamit)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 678 [M+H]⁺.

(9) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metylamin]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺.

(10) 1-[(2-amino-phenylaminocacbonyl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺.

Ví dụ XXXIII

1-Clometyl-4-metyl-isoquinolin-hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý (4-metyl-isoquinolin-1-yl)-metanol bằng thionyl clorua trong metylen clorua.

Trị số R_f: 0,76 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 192, 194 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XXXIII:

(1) 1-clometyl-3,4-dimetyl-isoquinolin-hydroclorua

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 206, 208 [M+H]⁺.

(2) 5-clometyl-8-metoxi-quinolin-hydroclorua

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 208, 210 [M+H]⁺.

(3) 8-clometyl-5-metoxi-quinolin-hydroclorua

Phổ khối (EI): m/z = 207, 209 [M]⁺.

(4) 2-clometyl-3-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-hydroclorua

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 181, 183 [M+H]⁺.

(5) 8-clometyl-5-metoxi-isoquinolin-hydroclorua

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 208, 210 [M+H]⁺.

(6) 1-clometyl-3,4-dimetyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyridin-hydroclorua

Trị số R_f: 0,50 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 196, 198 [M+H]⁺.

(7) 1-clometyl-3,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-hydroclorua

Trị số R_f: 0,50 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 210, 212 [M+H]⁺.

(8) 6-clometyl-2,3,8-trimetyl-quinoxalin-hydroclorua

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 221, 223 [M+H]⁺.

(9) 6-clometyl-8-metyl-quinoxalin-hydroclorua

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 193, 195 [M+H]⁺.

(10) 6-clometyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenantridin-hydroclorua

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 232, 234 [M+H]⁺.

Ví dụ XXXIV

1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

0,5ml dung dịch natri metoxit 1M trong metanol được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 428mg 1-xyanometyl-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin trong 3ml metanol ở nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 20 phút, huyền phù đặc tạo ra được gia nhiệt từ từ trong chậu nước và pha loãng bằng 2ml metanol. Ngay khi phản ứng tạo este imino hoàn thành như được xác định bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng, hỗn hợp phản ứng này được trung

hoà bằng 0,5ml dung dịch axit axetic băng 1M trong metanol và kết hợp với dung dịch chứa 130mg axit antranilic trong 2ml metanol. Gia nhiệt nhẹ tạo ra dung dịch trong suốt, dung dịch này được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu nhẹ trong khoảng 3,5 giờ. Sau khi để yên qua đêm ở nhiệt độ môi trường, metanol được chưng cất loại bỏ và phần bã được khuấy với nước lạnh, lọc hút và làm khô. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 5ml metanol, gia nhiệt nhẹ và sau khi lọc hút lạnh, rửa bằng metanol và làm khô trong tủ sấy.

Thu được: 302mg (56% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,55 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 575 [M+H]^+$.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XXXV:

(1) (4-diflometoxy-naphtalen-1-yl)-metanol

Trị số R_f : 0,33 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 6:4)

Phổ khối (ESI⁻): $m/z = 223 [M-H]^-$.

Ví dụ XXXV

(4-Dimetylamino-naphtalen-1-yl)-metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách khử 4-dimetylamino-naphtalen-1-carbaldehyt bằng natri bohydrua trong dung dịch tetrahydrofuran trong nước.

Trị số R_f : 0,67 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Ví dụ XXXVI

2-Bromo-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-etanon

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách brom hoá 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-etanon trong metylen clorua trong lúc đó làm lạnh từ từ bằng chậu nước đá. Hợp chất dibromo được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột.

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 257, 259 [M+H]^+$.

Trị số R_f: 0,92 (silicagel, metylen clorua)

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XXXVI:

(1) 7-(2-bromo-axetyl)-3-metyl-3H-benzooxazol-2-on

(việc brom hoá được thực hiện trong dioxan ở 40°C; sản phẩm bị nhiễm bẩn khoảng 20% hợp chất dibromo)

Trị số R_f: 0,44 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 270, 272 [M+H]⁺.

(2) 1-benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-bromo-etanon

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 243, 245 [M+H]⁺.

Trị số R_f: 0,94 (silicagel, metylen clorua)

(3) 2-[2-(2-bromo-axetyl)-phenoxy]-N-etyl-axetamit

(việc brom hoá được thực hiện cùng với đồng (II) bromua trong dioxan)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 300, 302 [M+H]⁺.

(4) 4-(2-bromo-axetyl)-3-metyl-3H-benzooxazol-2-on

Trị số R_f: 0,67 (silicagel, metylen clorua/metanol = 99:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 270, 272 [M+H]⁺.

(5) 2-[2-(2-bromo-axetyl)-phenoxy]-N-metyl-axetamit

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 386, 388 [M+H]⁺.

(6) 7-(2-bromo-axetyl)-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzooxazol-2-on

Trị số R_f: 0,84 (silicagel, metylen clorua/metanol = 99:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 384, 386 [M+H]⁺.

(7) 4-(2-bromo-axetyl)-1,3-dimetyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 283, 285 [M+H]⁺.

(8) 4-(2-bromo-axetyl)-3-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-3H-benzooxazol-2-on

Trị số R_f: 0,82 (silicagel, metylen clorua/metanol = 99:1)

(9) 4-(2-bromo-axetyl)-1-etoxyacabonyl-3-metyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

Trị số R_f: 0,39 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 341, 343 [M+H]⁺.

(10) 2-bromo-1-(2,2-diflo-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-etanon

Phổ khối (ESI⁻): m/z = 277, 279 [M-H]⁻.

Ví dụ XXXVII

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-etanon

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách đun hồi lưu 1-(2,3-dihydroxy-phenyl)-etanon cùng với 1,2-dibromoetan với sự có mặt của kali cacbonat trong N,N-dimetylformamit ở 100°C.

Trị số R_f: 0,43 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:4)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 179 [M+H]⁺.

Ví dụ XXXVIII

1-[(3-Metyl-4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacabonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho 1-[(4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacabonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin phản ứng với metyl iodua với sự có mặt của kali cacbonat trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 589 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XXXVIII:

(1) 7-axetyl-3-metyl-3H-benzooxazol-2-on

(Việc metyl hoá được thực hiện với sự có mặt của natri cacbonat trong metanol)

Trị số R_f: 0,46 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺.

(2) 4-axetyl-3-metyl-3H-benzooxazol-2-on

(Việc metyl hoá được thực hiện với sự có mặt của natri cacbonat trong metanol trong lúc đun hồi lưu)

Trị số R_f: 0,67 (silicagel, metylen clorua/metanol = 99:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺.

(3) 4-axetyl-1,3-dimetyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

(phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của kali-tert. butoxit)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, etyl axetat/ete dầu mỏ = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 205 [M+H]⁺.

(4) 4-axetyl-1-etoxyacbonyl-3-metyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

Trị số R_f: 0,23 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 263 [M+H]⁺.

(5) 1-[(1-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(6) 1-{[1-(2-xyano-etyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺.

(7) 1-({1-[(metylaminocacbonyl)metyl]-1H-benzoimidazol-2-yl}metyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 618 [M+H]⁺.

(8) 1-[(1-benzyl-1H-benzoimidazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat/metanol = 5:4:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 637$ [M+H]⁺.

Ví dụ XXXIX

1-[2-(2-Xyanometyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin phản ứng với paraformaldehyt và kali xyanua với sự có mặt của kẽm clorua trong axit axetic băng ở 40°C.

Trị số R_f : 0,45 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:7)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 605$ [M+H]⁺.

Ví dụ XL

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách khử 1-[2-(2-nitro-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng natri dithionit trong hỗn hợp gồm metylglycol và nước (2:1) ở 100°C.

Trị số R_f : 0,34 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XL:

(1) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butyloxycacbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Ví dụ XLI

2-Clometyl-4-metyl-quinazolin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 2,95g 2-clometyl-4-metyl-quinazolin-3-oxit bằng 6ml phospho tricolorua trong 150ml clorofom trong lúc đun hồi lưu.

Thu được: 1,75g (57% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,81 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 193, 195 [M+H]^+$.

Ví dụ XLII

2-Clometyl-4-dimetylamino-quinazolin

Dung dịch vừa điều chế chứa 202mg dimetylamin trong 3,2ml tetrahydrofuran được bổ sung nhỏ giọt vào 500mg 4-clo-2-clometyl-quinazolin trong 5ml tetrahydrofuran trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3,5 giờ nữa trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá và sau đó trong 30 phút nữa ở nhiệt độ môi trường.

Sau đó, dung môi được chưng cất loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và phần bã được hấp thụ trong metylen clorua. Dung dịch này được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và bằng nước, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Bã rắn tạo ra được khuấy với một ít ete tert-butylmetyl, lọc hút, rửa bằng ete dầu mỏ và làm khô trong chân không.

Thu được: 323mg (62% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,60 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 222, 224 [M+H]^+$.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XLII:

(1) 2-clometyl-4-(morpholin-4-yl)-quinazolin

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 264, 266 [M+H]^+$.

(2) 2-clometyl-4-(piperidin-1-yl)-quinazolin

Trị số R_f : 0,70 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 262, 264 [M+H]⁺.

(3) 4-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-2-clometyl-quinazolin

Trị số R_f: 0,57 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 363, 365 [M+H]⁺.

(4) 2-clometyl-4-(pyrolidin-1-yl)-quinazolin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 248, 250 [M+H]⁺.

(5) 2-clometyl-4-etoxy-quinazolin

(Phản ứng này được thực hiện cùng với natri etoxit trong etanol ở nhiệt độ môi trường.)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 223, 225 [M+H]⁺.

(6) 2-clometyl-4-isopropyloxy-quinazolin

(Phản ứng này được thực hiện cùng với natri isopropoxit trong isopropanol ở nhiệt độ môi trường.)

Trị số R_f: 0,70 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 237, 239 [M+H]⁺.

(7) 2-clometyl-4-phenyloxy-quinazolin

(Phản ứng này được thực hiện cùng với natri hydrua và phenol trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ môi trường.)

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 271, 273 [M+H]⁺.

Ví dụ XLIII

1-(2-{2-[(Etoxicarbonyl)metyl-amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Dung dịch chứa 110 μ l etyl diazoaxetat trong 0,5ml toluen được bổ sung nhỏ giọt vào 531mg 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin và 10mg metyltrioxorheni trong 4,5ml toluen ở nhiệt độ môi trường trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, khoảng 5mg metyltrioxorheni và 20 μ l etyl diazoaxetat nữa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, bổ sung 5mg metyltrioxorheni và 20 μ l etyl diazoaxetat nữa. Sau 16 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với 5ml dung dịch amoniac đậm đặc trong nước, lắc kỹ và nạp vào cột Extrelut. Sau 15 phút, hỗn hợp này được rửa nhẹ bằng 200ml metylen clorua. Dung dịch metylen clorua được làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/etyl axetat/isopropanol (từ 8:2:0 đến 8:1:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 220mg (36% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺.

Ví dụ XLIV

1-[(2-Xyano-benzofuran-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hỗn hợp gồm 215mg 1-{2-[2-xyanometoxy-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin và 244mg xesi cacbonat trong 4ml N,N-dimetylformamit được khuấy trong 2 giờ ở 50°C, sau đó trong 3 giờ nữa ở 70°C. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với nước và chất kết tủa tạo ra được lọc hút và làm khô.

Thu được: 130mg (62% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺.

Ví dụ XLV

1-[2-(3-Metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1-[2-(1-etoxyacetyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng dung dịch natri hydroxit 1N trong metanol ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f: 0,36 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 605 [M+H]⁺.

Ví dụ XLVI

4-Axetyl-1-etoxyacetyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

5,29g dietyldicacbonat và 611mg dimetylaminopyridin được bổ sung vào 1,50g 1-(2,3-diamino-phenyl)-etanon trong 75ml metylen clorua. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó 100mg dimetylaminopyridin và 1ml dietyldicacbonat nữa được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch axit xitric 2N cũng như dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Phần bã được sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 3:1 đến 1:2) làm dung môi rửa giải. Sản phẩm cần thiết được khuấy cùng với một ít ete tert-butylmetyl, lọc hút, rửa bằng một ít etyl axetat và ete tert-butylmetyl và làm khô.

Thu được: 900mg (36% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,15 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 249 [M+H]⁺.

Ví dụ XLVII

1-[(4-Amino-quinazolin-2-yl)metyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

501mg 1-xyanometyl-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxyacetylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin được bổ sung vào hỗn hợp gồm 17mg kali-tert. butoxit trong 10ml metanol. Sau khi gia nhiệt nhanh, kết hợp khuấy trộn, dung dịch trong suốt được tạo ra và sau khoảng 20 phút phần lớn nitril đã phản ứng để tạo ra este imino như được xác định bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Sau đó, 206mg 2-amino-

benzamidin-hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, chất kết tủa tạo ra được lọc hút, rửa bằng metanol và làm khô.

Thu được: 143mg (23% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,15 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 574 [M+H]^+$.

Ví dụ XLVIII

1-(2-Phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((Z)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

150mg 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin được hydro hoá trong hỗn hợp gồm 5ml tetrahydrofuran và 5ml metanol với sự có mặt của 30mg 5% paladi trên than hoạt tính (bị nhiễm bẩn bởi quinolin) ở nhiệt độ môi trường, cho tới khi lượng hydro đã tính toán được hấp thụ hết. Sau đó, một lượng than hoạt tính trên dầu thìa được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc hút. Phần lọc được làm bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/etyl axetat (từ 7:3 đến 4:6) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 120mg (85% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,40 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 4:6)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 537 [M+H]^+$.

Ví dụ XLIX

8-Hydroxymetyl-5-metoxi-quinolin

148mg natri hydrua (khoảng 60% trong dầu khoáng) được bổ sung từng mẻ vào dung dịch chứa 640mg 8-hydroxymetyl-quinolin-5-ol trong N,N-dimetylformamit trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khi sự thoát khí dừng lại, 230 μ l metyl iodua được bổ sung vào từng giọt, trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá, sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp này được rót vào nước đá, làm bão hoà bằng natri clorua và chiết bằng hỗn hợp gồm ete

dietyl và etyl axetat. Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Phần bã trong bình thót cổ được nghiền với ete dầu mỏ và phần nổi lên trên được lắng gạn. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silicagel, có sử dụng etyl axetat làm dung môi rửa giải.

Thu được: 470mg (68% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,70 (silicagel, etyl axetat)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 190 [M+H]^+$.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ XLIX:

(1) 8-hydroxymetyl-5-metoxi-isoquinolin

Trị số R_f : 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 190 [M+H]^+$.

Ví dụ L

8-Hydroxymetyl-quinolin-5-ol

3,40g quinolin-5-ol được kết hợp với 8ml axit clohydric đậm đặc và 8ml dung dịch formalin 37%, trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá. Sau đó, khí hydro clorua được thổi qua hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 2 giờ, trong lúc đó nhiệt độ tăng từ từ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy đều tiên qua đêm trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá, sau đó ở nhiệt độ môi trường và sau đó làm bay hơi trong chân không. Phần bã trong bình thót cổ được hấp thụ trong nước, che phủ bằng lớp ete dietyl và điều chỉnh tới độ pH = 10, trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá và khuấy mạnh với dung dịch amoniac loãng. Sau 2 giờ khuấy trộn ở nhiệt độ môi trường, pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng ete dietyl. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Phần bã trong bình thót cổ được sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol (20:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 660mg (16% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 176 [M+H]^+$.

Hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ L:

(1) 8-hydroxymetyl-isoquinolin-5-ol

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 176 [M+H]^+$.

Ví dụ LI

1-[(2-Xyclopropyl-quinazolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hỗn hợp gồm 250mg 1-(2-{2-[(xyclopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin và 7,5ml dung dịch amoniac đậm đặc trong etanol (6M) được gia nhiệt đến 150°C trong 7 giờ trong bom phản ứng. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol (từ 100:0 đến 70:30) làm dung môi rửa giải. Phân đoạn sản phẩm bị nhiễm bẩn được làm bay hơi và tinh chế lần nữa qua cột HPLC pha đảo có sử dụng nước/axetonitril/axit trifloaxetic (từ 65:15:0,08 đến 0:100:0,1) làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa sản phẩm được làm bay hơi, kiểm hoá bằng dung dịch natri hydroxit loãng và chiết bằng metylen clorua. Phân chiết thu gom được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi.

Thu được: 40mg (14% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,40 (silicagel, metylen clorua /etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 627 [M+H]^+$.

Ví dụ LII

4-(2-Bromo-axetyl)-1,3-bis-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

520mg 2-pyrolidinon-hydrotribromua và 89mg 2-pyrolidinon được bổ sung vào 420mg 4-axetyl-1,3-bis-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on trong 5ml tetrahydrofuran trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu trong 2 giờ và sau đó lọc hút trong lúc vẫn còn ấm. Bánh lọc được rửa bằng tetrahydrofuran và phần lọc được làm bay hơi, để lại 660mg chất rắn màu nâu hơi vàng. Chất rắn này được khuấy cùng với một ít metanol, lọc hút, rửa bằng một

chút metanol và làm khô. Sản phẩm thô được cho phản ứng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Thu được: 430mg (87% theo lý thuyết)

Trị số R_f : 0,23 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 9:1)

Phổ khối (EI): $m/z = 514, 516 [M]^+$.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ LII:

(1) 7-(2-bromo-axetyl)-1-(tert-butyloxycarbonyl)-1H-indol

Trị số R_f : 0,33 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 338, 340 [M+H]^+$.

(2) 2-bromo-1-(3-isopropoxy-phenyl)-etanon

(phản ứng này được thực hiện cùng với phenyltrimethylamoni tribromua trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,39 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 9:1)

(3) 2-bromo-1-(3-diflometoxy-phenyl)-etanon

(phản ứng này được thực hiện cùng với phenyltrimethylamoni tribromua trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,24 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Ví dụ LIII

Metyl 3-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm 1,91g 2-aminopyridin và 4,40g metyl 3-bromo-2-oxo-butyrat trong 40ml etanol được đun hồi lưu trong 6 giờ và sau đó để yên trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được chưng cất loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong metanol (từ 95:4:1 đến 90:9:1) làm dung môi rửa giải. Tách được 560mg este etyl dưới dạng sản phẩm phụ.

Thu được: 2,09g (54% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 191 [M+H]⁺.

Ví dụ LIV

2-Clometyl-4-isopropyl-quinazolin

Khí hydro clorua khan được thổi qua dung dịch chứa 2,86g 1-(2-amino-phenyl)-2-metyl-propan-1-on và 1,33ml cloaxetonitril trong 14ml dioxan, kết hợp khuấy trộn ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. Sau đó, phần lớn dioxan được chưng cất loại bỏ trong máy tạo chân không tia nước. Phần bã giống mật ong được kết hợp với nước đá và huyền phù tạo ra được kiểm hoá bằng dung dịch kali cacbonat bão hoà, trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá. Chất kết tủa được lọc hút, rửa bằng nước và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel, có sử dụng ete dầu mỏ/metylen clorua (từ 8:2 đến 0:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 1,80g (58% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, metylen clorua/ete dầu mỏ = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 221, 223 [M+H]⁺.

Ví dụ LV

1-Clometyl-3-triflometyl-3,4-dihydro-isoquinolin

530mg N-(1-benzyl-2,2,2-triflo-etyl)-2-clo-axetamid (được điều chế bằng cách cho 1-benzyl-2,2,2-triflo-etylamin phản ứng với cloaxetyl clorua với sự có mặt của trietylamin) và 0,74ml phospho oxycloaxetyl được bổ sung vào 4,00g axit polyphosphoric. Hỗn hợp nhớt được khuấy trong 1,5 giờ ở 130°C. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và kết hợp với nước đá, khuấy mạnh trong 10 phút và lọc hút. Bánh lọc được hoà tan trong etyl axetat và dung dịch này được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi, để lại chất rắn màu trắng.

Thu được: 415mg (84% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,55 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 248, 250 [M+H]⁺.

Hợp chất nêu dưới đây được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ LV:

(1) 1-metyl-3-triflometyl-3,4-dihydro-isoquinolin

(Hợp chất ban đầu N-(1-benzyl-2,2,2-triflo-etyl)-axetamid được điều chế bằng cách cho 1-benzyl-2,2,2-triflo-etylamin phản ứng với anhydrit axetic.)

Ví dụ LVI

3-Bromometyl-1-(1-xyano-1-metyl-etyl)-isoquinolin

Hỗn hợp gồm 375mg 1-(1-xyano-1-metyl-etyl)-3-metyl-isoquinolin và 321mg N-bromosucinimit trong 5ml carbon tetraclorea được kết hợp với một lượng dinitril của axit 2,2-azoisobutyric trên dầu thìa và đun hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng nguội được lọc và làm bay hơi. Phần bã trong bình thốt cổ được cho phản ứng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Trị số R_f: 0,70 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:1)

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ LVI:

(1) 6-bromometyl-1-[(2-trimetylsilanyl-etoxy)metyl]-1H-quinolin-2-on

(2) 1-bromometyl-4-bromo-3-metoxi-isoquinolin

(3) 2-bromometyl-[1,5]naphtyridin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 223, 225 [M+H]⁺.

(4) 5-bromometyl-[1,6]naphtyridin

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, etyl axetat/metanol = 98:2)

(5) 7-bromometyl-5-phenyl-quinoxalin

Trị số R_f: 0,85 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 299, 301 [M+H]⁺.

(6) 4-bromometyl-[1,5]naphtyridin

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, metylen clorua/etyl axetat = 7:3)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 223, 225 [M+H]⁺.

(7) 1-bromometyl-3-triflometyl-isoquinolin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 290, 292 [M+H]⁺.

(8) 1-bromometyl-3-diflometyl-isoquinolin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 272, 274 [M+H]⁺.

(9) 1-bromometyl-4-clo-3-metoxi-isoquinolin

Ví dụ LVII

1-(1-Xyano-1-metyl-etyl)-3-metyl-isoquinolin

3,30g dinitril của axit 2,2-azoisobutyric được bổ sung vào 1,60g 3-metyl-isoquinolin-N-oxit trong 30ml toluen. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6 giờ ở 85°C và sau đó để yên trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng dung dịch axit clohydric 20%. Pha hữu cơ thu gom được pha loãng bằng metylen clorua, kiềm hoá bằng dung dịch kali cacbonat bão hoà trong lúc đó làm nguội bằng chậu nước đá và chiết bằng metylen clorua. Phần chiết metylen clorua thu gom được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Phần bã được sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng xyclohexan làm dung môi rửa giải.

Thu được: 375mg (18% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 211 [M+H]⁺.

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 3:1)

Ví dụ LVIII

1-(2-Xyanoimino-2-phenyl-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Hỗn hợp E/Z)

0,48ml dung dịch titan tetraclorua 1M trong metylen clorua được bổ sung nhỏ giọt vào 244mg 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin trong 7ml metylen clorua. Sau đó, 88µl 1,3-bis(trimetylsilyl)carbodiimit được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metylen clorua và rót vào nước đá. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5N, làm

khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol (từ 98:2 đến 95:5) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 206mg (97% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁻): m/z = 557 [M-H]⁻.

Trị số R_f: 0,16 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Ví dụ LIX

1-[(1H-Benzoimidazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

350mg 1-[(2-amino-phenylaminocacbonyl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxy-cacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin được hồi lưu trong 3ml axit axetic băng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi, phần bã trong bình thốt cổ được kết hợp với 5ml dung dịch natri hydroxit 1M và rửa bằng metylen clorua. Sau đó, pha nước được axit hoá bằng dung dịch axit clohydric 1M và chiết bằng metylen clorua. Phần chiết thu gom được làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/etyl axetat/metanol (từ 6:4:0 đến 5:4:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 250mg (74% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺.

Ví dụ LX

Etyl 3,4-dimetyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 1,16g etyl 3,4-dimetyl-4a-(pyrolidin-1-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-[2]pyrindin-1-carboxylat bằng 1,08g dung dịch axit 3-clo-perbenzoic 70% trong 50ml metylen clorua ở nhiệt độ môi trường.

Thu được: 850mg (97% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,30 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 220 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ LX:

(1) etyl 3,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-1-carboxylat

Trị số R_f: 0,35 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 234 [M+H]⁺.

Ví dụ LXI

Etyl 3,4-dimetyl-4a-(pyrolidin-1-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-4aH-[2]pyrindin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho 2,50g etyl 5,6-dimetyl-[1,2,4]triazin-3-carboxylat phản ứng với 2,74g 1-(xyclopenten-1-yl)-pyrolidin trong 25ml clorofom ở nhiệt độ môi trường.

Thu được: 3,00g (75% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,60 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 291 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ LXI:

(1) etyl 3,4-dimetyl-4a-(pyrolidin-1-yl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-isoquinolin-1-carboxylat

Trị số R_f: 0,60 (nhôm oxit, ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 305 [M+H]⁺.

Ví dụ LXII

Metyl 2,3,8-trimetyl-quinoxalin-6-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho 1,60g metyl 3,4-diamino-5-metyl-benzoat phản ứng với 0,86ml diaxetyl trong hỗn hợp gồm nước và etanol trong lúc đun hồi lưu.

Thu được: 1,53g (80% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,63 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 231 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ LXII:

(1) metyl 8-metyl-quinoxalin-6-carboxylat

(phản ứng này được thực hiện cùng với glyoxal trong nước.)

Trị số R_f : 0,55 (silicagel, xyclohexan/etyl axetat = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 203 [M+H]^+$.

(2) 5-bromo-7-metyl-quinoxalin

(phản ứng này được thực hiện cùng với glyoxal trong hỗn hợp nước/etanol.)

Trị số R_f : 0,75 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 223, 225 [M+H]^+$.

Ví dụ LXIII

Metyl 3,4-diamino-5-metyl-benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách khử metyl 3-nitro-4-amino-5-metyl-benzoat ở áp suất hydro cục bộ 50psi (345kPa) với sự có mặt của niken Raney trong metanol ở nhiệt độ môi trường.

Trị số R_f : 0,40 (silicagel, ete tert-butylmetyl)

Ví dụ LXIV

Metyl 3-nitro-4-amino-5-metyl-benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý axit 3-nitro-4-axetyl-amino-5-metyl-benzoic bằng khí hydro clorua trong metanol ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt trong lúc hồi lưu.

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 211 [M+H]^+$.

Trị số R_f : 0,75 (silicagel, ete tert-butylmetyl/axit axetic = 99:1)

Ví dụ LXV

1-(2-Phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

0,13ml dung dịch hydro peroxit 35% được bổ sung vào 290mg 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(1-phenylsulfanyl-butyl)-8-bromo-xanthin trong 6ml

hexaflorisopropanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng metylen clorua và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Phần bã trong bình thốt cổ được hấp thụ trong 6ml toluen và đun hồi lưu trong 8 giờ. Sau đó, toluen được chưng cất loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol (tỉ 100:0 đến 95:5) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 104mg (45% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,61 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ LXV:

(1) 3-metyl-7-(3-metyl-1-buten-1-yl)-8-bromo-xanthin

Trị số R_f: 0,24 (silicagel, metylen clorua/metanol = 95:5)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 313, 315 [M+H]⁺.

Ví dụ LXVI

1-Metansulfonyloxymetyl-4-diflometoxy-naphtalen

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách đun hồi lưu (4-diflometoxy-naphtalen-1-yl)-metanol cùng với clorua của axit metansulfonic trong metylen clorua với sự có mặt của trietylamin.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ LXVI:

(1) (E)-1-metansulfonyloxy-3-(2-nitro-phenyl)-2-propen

(2) (E)-1-metansulfonyloxy-3-pentaflorophenyl-2-propen

(3) (E)-1-metansulfonyloxy-3-(2-triflometyl-phenyl)-2-propen

(4) (E)-1-metansulfonyloxy-3-(3-triflometyl-phenyl)-2-propen

(5) (E)-1-metansulfonyloxy-3-(4-triflometyl-phenyl)-2-propen

Ví dụ LXVII

7-Metyl-5-phenyl-quinoxalin

Hỗn hợp gồm 400mg 5-bromo-7-metyl-quinoxalin, 244mg axit phenylboric và 100mg tetrakis(triphenylphosphin)paladi trong 12ml dioxan, 4ml metanol và 3,6ml dung dịch natri cacbonat 1M trong nước được đun hồi lưu trong 3 giờ trong khí quyển trơ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và phần bã được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha etyl axetat được tách ra, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel, có sử dụng xyclohexan/etyl axetat (từ 85:15 đến 70:30) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 390mg (66% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,36 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 221 [M+H]⁺.

Ví dụ LXVIII

1-Metyl-3-triflometyl-isoquinolin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 905mg 1-clometyl-3-triflometyl-3,4-dihydro-isoquinolin bằng 420mg kali-tert. butoxit trong 10ml tetrahydrofuran ở nhiệt độ môi trường.

Thu được: 755mg (98% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 212 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ LXVIII:

(1) 1-metyl-3-diflometyl-isoquinolin

(Hỗn hợp này được điều chế từ 1-metyl-3-triflometyl-3,4-dihydro-isoquinolin)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 194 [M+H]⁺.

Ví dụ LXIX

4-Clo-3-metoxi-1-metyl-isoquinolin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xử lý 3-metoxi-1-metyl-isoquinolin bằng sulfuryl clorua trong metylen clorua.

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, xyclohexan)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 208, 210 [M+H]⁺.

Ví dụ LXX

3-Xyclopropyl-8-bromo-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách cho 3-xyclopropyl-xanthin phản ứng với brom với sự có mặt của kali cacbonat trong axetonitril ở 60°C.

Trị số R_f: 0,65 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 271, 273 [M+H]⁺.

Ví dụ LXXI

Etyl 1,2,3,4-tetrahydro-phenantridin-6-yl-carboxylat

Theo phương pháp tương tự phương pháp được Gonsalves và các đồng tác giả mô tả (Tetrahedron 1992, 48, 6821), dung dịch chứa 3,90g etyl 5,6,7,8-tetrahydro-benzo[1,2,4]triazin-3-carboxylat (Sagi et al., Heterocycles 1989, 29, 2253) trong 20ml dioxan được hồi lưu. Sau đó, 8,22g axit antranilic và 7,02g isoamylnitrit, mỗi chất được hoà tan trong 20ml dioxan, đồng thời được bổ sung nhỏ giọt trong 25 phút bằng hai phễu nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu trong 30 phút nữa. Để xử lý, dung dịch phản ứng màu nâu đậm được pha loãng bằng 150ml ete dietyl, rửa bằng 100ml dung dịch natri hydroxit 2N và bằng nước, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Phần bã dạng dầu màu nâu trong bình thót cổ được sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng etyl axetat/ete dầu mỏ (từ 20:80 đến 50:50) làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thu được hơi bị nhiễm bẩn, nhưng vẫn được cho phản ứng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Thu được: 380mg (8% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 256 [M+H]⁺.

Điều chế hợp chất cuối cùng:

Ví dụ 1

1,3-Dimetyl-7-(2,6-dixyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

129mg 3-amino-piperidin-dihydroclorua được bổ sung vào hỗn hợp gồm 298mg 1,3-dimetyl-7-(2,6-dixyano-benzyl)-8-bromo-xanthin và 420mg kali cacbonat trong 9ml N,N-dimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Để xử lý, hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong metanol (từ 95:5:1 đến 80:20:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 43mg (14% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,67 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 80:20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺.

Hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 1:

(1) 1-(2-xyano-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺.

Ví dụ 2

1-(2-{2-[(Etoxicacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Dung dịch chứa 209mg 1-(2-{2-[(etoxicacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin trong 4ml metylen clorua được kết hợp với 1ml axit trifloaxetic và khuấy trong nửa giờ ở nhiệt độ môi trường. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metylen clorua và rửa bằng dung dịch kali cacbonat bão hoà. Pha hữu cơ được làm khô, làm bay hơi và sắc ký qua cột silicagel, có sử dụng metylen clorua/metanol (từ 1:0 đến 4:1) làm dung môi rửa giải.

Thu được: 153mg (87% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 553 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 2:

(1) 1-(2-{2-[(aminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺.

(2) 1-(2-{3-[(metansulfinyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,58 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 100:100:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 543 [M+H]⁺.

(3) 1-(1-metyl-2-oxo-2-phenyl-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺.

(4) 1-(2-phenoxy-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺.

(5) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,58 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 80:20:1)

Phổ khối (ESI⁻): m/z = 435 [M-H]⁻.

(6) 1-(2-{3-[(etoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 553 [M+H]⁺.

(7) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺.

(8) 1-(2-{2-[(dimethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺.

(9) 1-(2-methoxy-etyl)-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 438 [M+H]⁺.

(10) 1-metyl-3-[(metoxycarbonyl)metyl]-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 452 [M+H]⁺.

(11) 1-metyl-3-xyanometyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch axit isopropanolic clohydric 5-6M trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺.

(12) 1-metyl-3-(2-propyn-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺.

(13) 1-{2-[3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,54 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 100:100:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺.

(14) 1-metyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 420 [M+H]⁺.

(15) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺.

(16) 1-(2-{2-[(etylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 100:100:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(17) 1-metyl-3-phenyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 456 [M+H]⁺.

(18) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 466 [M+H]⁺.

(19) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-xyanometyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,07 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺.

(20) 1-[(quinolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(21) 1-[(2-oxo-2H-cromen-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺.

Trị số R_f: 0,16 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

(22) 1-[(xinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 với 1-[(1,4-dihydro-xinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin)

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,49 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺.

(23) 1-[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

điểm nóng chảy: 178-181°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 504 [M+H]⁺.

(24) 1-[(4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,06 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺.

(25) 1-[(quinazolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺.

(26) 1-[(5-metyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 504 [M+H]⁺.

(27) 1-[(isoquinolin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,51 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(28) 1-[(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,23 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺.

(29) 1-[(4-phenyl-pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,51 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺.

(30) 1-[(5-phenyl-pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,58 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺.

(31) 1-[(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-phtalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm kết tủa dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 505 [M+H]⁺.

(32) 1-[2-(3-metylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,34 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 497 [M+H]⁺.

(33) 1-[2-(3-metansulfinyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,21 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 513 [M+H]⁺.

(34) 1-[2-(3-metansulfonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,66 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 529 [M+H]⁺.

(35) 1-[2-(3-carboxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm kết tủa dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f: 0,54 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 495 [M+H]⁺.

(36) 1-[2-(3-metoxycacbonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm kết tủa dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f: 0,47 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 509 [M+H]⁺.

(37) 1-{2-[3-(metylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,53 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 508 [M+H]^+$.

(38) 1-{2-[3-(dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,53 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 522 [M+H]^+$.

(39) 1-{2-[3-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,53 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 564 [M+H]^+$.

(40) 1-[2-(2-carboxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,53 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 495 [M+H]^+$.

(41) 1-[2-(2-etoxy-carbonyl-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,41 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 523 [M+H]^+$.

(42) 1-{2-[2-(dimethylaminocacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,53 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 522 [M+H]^+$.

(43) 1-{2-[2-(morpholin-4-yl-cacbonyl)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,53 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 564 [M+H]^+$.

(44) 1-[2-(2,6-dimetoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,44 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 511 [M+H]^+$.

(45) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2,3-dimetyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm thu được dưới dạng hydroclorua)

Trị số R_f : 0,68 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 465 [M+H]^+$.

(46) 1-((E)-3-phenyl-allyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,38 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 449 [M+H]^+$.

(47) 1-[(benzo[b]thiophen-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,51 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 479 [M+H]^+$.

(48) 1-[(1H-indol-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 462 [M+H]^+$.

(49) 1-[(biphenyl-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 499 [M+H]⁺.

(50) 1-[(1-naphtyl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺.

(51) 1-[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺.

(52) 1-[(quinolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺.

(53) 1-(2-xyclohexyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺.

(54) 1-(3,3-dimetyl-2-oxo-butyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,49 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 431 [M+H]⁺.

(55) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(56) 1-[(2-metyl-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 471 [M+H]⁺.

(57) 1-({5-[(metoxycacbonyl)metyl-amino]-isoquinolin-1-yl}metyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,43 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺.

(58) 1-(2-dimetylamino-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺.

(59) 1-[2-(piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺.

(60) 1-[(2-metyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-4-yl)metyl]-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,17 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺.

(61) 1-[(2-metyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-4-yl)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,13 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 504 [M+H]⁺.

(62) 1-[(2-metoxi-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,17 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺.

(63) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,42 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺.

(64) 1-[(4-metoxi-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,14 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺.

(65) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

điểm nóng chảy: 155-158°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺.

(66) 1-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 511 [M+H]⁺.

(67) 1-[(5-nitro-naphthalen-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,15 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺.

(68) 1-[2-(pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,56 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 444 [M+H]⁺.

(69) 1-[(4-methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺.

(70) 1-[(2-naphtyl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺.

(71) 1-[(4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺.

(72) 1-[(quinolin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,15 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺.

(73) 1-[(4-dimethylamino-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,18 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺.

(74) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm còn chứa khoảng 20% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,66 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺.

(75) 1-[(3-metoxi-naphtalen-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,25 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺.

(76) 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 509 [M+H]⁺.

(77) 1-[(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺.

(78) 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,47 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(79) 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 495 [M+H]⁺.

(80) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(81) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(82) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm còn chứa khoảng 20% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,12 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺.

(83) 1-[(quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm còn chứa khoảng 15% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,12 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺.

(84) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm còn chứa khoảng 17% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,54 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(85) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua; sản phẩm còn chứa khoảng 17% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,54 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(86) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 536 [M+H]⁺.

(87) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 478 [M+H]⁺.

(88) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 463 [M+H]⁺.

(89) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 550 [M+H]⁺.

(90) 1-metyl-3-isopropyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺.

(91) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(92) 1-(2-{2-[(aminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺.

(93) 1-[2-(2-xyanometyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch 5-6M chứa axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 505 [M+H]⁺.

(94) 1-(2-{2-[(isopropylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 550 [M+H]⁺.

(95) 1-[(isoquinolin-1-yl)metyl]-3-[(metoxycacbonyl)metyl]-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,21 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 532 [M+H]⁺.

(96) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 10% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

(97) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 25% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺.

(98) 1-(2-{2-[(isopropyloxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺.

(99) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(100) 1-(2-{2-[(isopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 10% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(101) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 8% chất đồng phân Z)

Trị số R_f : 0,51 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 524 [M+H]^+$.

(102) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 536 [M+H]^+$.

(103) 1-[2-(2-{[(etoxycacbonylamino)cacbonyl]amino}-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 581 [M+H]^+$.

(104) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,54 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 452 [M+H]^+$.

(105) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,48 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 508 [M+H]^+$.

(106) 1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,31 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 450 [M+H]^+$.

(107) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(108) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 22% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺.

(109) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 536 [M+H]⁺.

(110) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,23 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺.

(111) 1-(2-{2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol = 9:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 562 [M+H]⁺.

(112) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺.

(113) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺.

(114) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 30% chất đồng phân Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺.

(115) 1-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 380 [M+H]⁺.

(116) 1-(2-{2-[(isopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 536 [M+H]⁺.

(117) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(sản phẩm chứa khoảng 23% chất đồng phân Z)

Trị số R_f: 0,42 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺.

(118) 1-(2-{2-[(isopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺.

(119) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,15 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺.

(120) 1-(2-{2-[(isopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺.

(121) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-metyl-alyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,21 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺.

(122) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-bromo-alyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,14 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺.

(123) 1-(2-{2-[(metoxycacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,42 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺.

(124) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-[(furan-2-yl)metyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,23 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 463 [M+H]⁺.

(125) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-clo-alyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,18 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

(126) 1-{2-[2-(1-metoxycarbonyl-etoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺.

(127) 1-{2-[2-(1-aminocarbonyl-etoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(128) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺.

(129) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

điểm nóng chảy: 155-156,5°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺.

(130) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺.

(131) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺.

(132) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺.

(133) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(134) 1-[(4-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

điểm nóng chảy: 167,5-172°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(135) 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,34 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 493 [M+H]⁺.

(136) 1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(S)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 493 [M+H]⁺.

(137) 1-[(4-metoxi-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺.

(138) 1-[(4-metoxi-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺.

(139) 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,41 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺.

(140) 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺.

(141) 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(S)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,51 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺.

(142) 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Điểm nóng chảy: 198-202°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺.

(143) 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,53 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺.

(144) 1-(2-{2-[(etylaminocacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺.

(145) 1-(2-{2-[(isopropylcacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,49 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 522 [M+H]^+$.

(146) 1-(2-{2-[(etylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 508 [M+H]^+$.

(147) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 494 [M+H]^+$.

(148) 1-(2-{2-[(metylaminocarbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 524 [M+H]^+$.

(149) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,49 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 494 [M+H]^+$.

(150) 1-(2-{2-[(metylaminocarbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 524 [M+H]^+$.

(151) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 520 [M+H]^+$.

(152) 1-(2-{2-[(isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 522 [M+H]^+$.

(153) 1-(2-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxo-etoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 578 [M+H]⁺.

(154) 1-(2-{2-[(etylacacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺.

(155) 1-(2-{2-[(etylacacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 506 [M+H]⁺.

(156) 1-(2-{2-[(etylacacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 506 [M+H]⁺.

(157) 1-[2-(2-axetyl-amino-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺.

(158) 1-[2-(2-nitro-3-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,49 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 526 [M+H]⁺.

(159) 1-(2-{2-[(phenylacacbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,49 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 556 [M+H]^+$.

(160) 1-[(2-axetyl-benzofuran-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng sản phẩm chính khi xử lý 1-{2-[2-(2-oxo-propoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng axit trifloaxetic trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 489 [M+H]^+$.

(161) 1-{2-[2-(1-etoxyacetyl-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2-oxo-etyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 565 [M+H]^+$.

(162) 1-[2-(2-amino-3-metoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,38 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 496 [M+H]^+$.

(163) 1-[(4-dimetylamino-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,30 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 502 [M+H]^+$.

(164) 1-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,42 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺.

(165) 1-(2-{2-[(etoxycacbonyl)metylamino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,51 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺.

(166) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((Z)-2-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,29 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺.

(167) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,59 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 80:20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺.

(168) 1-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,47 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

(169) 1-[(quinoxalin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(170) 1-[2-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺.

(171) 1-[(quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(172) 1-[(2-xyano-benzofuran-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺.

(173) 1-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺.

Trị số R_f: 0,47 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

(174) 1-[(3-metyl-quinoxalin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

điểm nóng chảy: 188,5-191°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺.

(175) 1-[(3-phenyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,45 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺.

(176) 1-(2-{2-[(metansulfinyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 527 [M+H]⁺.

(177) 1-[(benzofuran-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra khi xử lý 1-{[2-(tert-butylcacbonyl)-benzofuran-3-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(tert-butylloxycacbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin bằng axit trifloaxetic trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

(178) 1-[(3,4-dimetyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,75 (nhôm oxit, metylen clorua/metanol = 10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺.

(179) 1-[(benzofuran-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

(180) 1-{[4-(morpholin-4-yl)-quinazolin-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,45 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 544 [M+H]^+$.

(181) 1-{[4-(piperidin-1-yl)-quinazolin-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,55 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 542 [M+H]^+$.

(182) 1-{[4-(piperazin-1-yl)-quinazolin-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,23 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 543 [M+H]^+$.

(183) 1-{[4-(pyrolidin-1-yl)-quinazolin-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 528 [M+H]^+$.

(184) 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,43 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 505 [M+H]^+$.

(185) 1-[(4-xyano-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,27 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 482 [M+H]^+$.

(186) 1-[(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,37 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 447 [M+H]^+$.

(187) 1-[(8-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 461 [M+H]^+$.

(188) 1-[(4-amino-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(189) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((Z)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺.

(190) 1-[(8-metoxy-quinolin-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x 2 axit trifloaxetic

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, metylen clorua/metanol = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺.

(191) 1-[(5-metoxy-quinolin-8-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f: 0,20 (silicagel, etyl axetat/metanol = 1:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺.

(192) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺.

(193) 1-[(7-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺.

(194) 1-[(2-xyclopropyl-quinazolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-[(1-xyclopenten-1-yl)metyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,55 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 527 [M+H]⁺.

(195) 1-(2-oxo-4-phenyl-butyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 463 [M+H]⁺.

(196) 1-(2-{2-[(metylaminocacbonyl)metyl-amino]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,52 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺.

(197) 1-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺.

(198) 1-[(3-diflometyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f: 0,75 (silicagel, metylen clorua/metanol = 10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺.

(199) 1-[2-(2,2-diflo-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,80 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 96:4:0,5)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 515 [M+H]^+$.

(200) 1-[(3-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f âm: 0,45 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 461 [M+H]^+$.

(201) 1-[2-(2,2-diflo-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 515 [M+H]^+$.

(202) 1-[(5-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,53 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 461 [M+H]^+$.

(203) 1-[(6-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Điểm nóng chảy: 176,5-178°C

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 461 [M+H]^+$.

(204) 1-[(3-benzyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Điểm nóng chảy: 201-204°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺.

(205) 1-[(4-isopropyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

(206) 1-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,65 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺.

(207) 1-[(1-metyl-1H-indol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺.

(208) 1-[(quinolin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺.

(209) 1-[(3-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺.

(210) 1-[(1H-indol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

Trị số R_f: 0,55 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺.

(211) 1-[2-(naphtalen-1-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,60 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 485 [M+H]⁺.

(212) 1-[(5-metoxy-isoquinolin-8-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol = 5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺.

(213) 1-{{[1-(1-xyano-1-metyl-etyl)-isoquinolin-3-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,25 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 525 [M+H]⁺.

(214) 1-(2-xyanoimino-2-phenyl-etyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic (Hỗn hợp E/Z)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(215) 1-[(1H-benzoimidazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

(216) 1-[(1-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺.

(217) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺.

(218) 1-[(2,3-dimetyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 487 [M+H]^+$.

(219) 1-[(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 461 [M+H]^+$.

(220) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 535 [M+H]^+$.

(221) 1-[2-(quinolin-8-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,48 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 486 [M+H]^+$.

(222) 1-[(3,4-dimetyl-6,7-dihydro-5H-[2]pyridin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f : 0,25 (nhôm oxit, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 476 [M+H]^+$.

(223) 1-[(3,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f : 0,50 (nhôm oxit, metylen clorua/metanol = 20:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 490 [M+H]⁺.

(224) 1-[2-(1H-indol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(225) 1-[(1H-benzoimidazol-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

(226) 1-[(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,47 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

(227) 1-[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺.

(228) 1-[(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,23 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(229) 1-[(2,3,8-trimetyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,37 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

(230) 1-[(8-metyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺.

(231) 1-[(4-metyl-phthalazin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,55 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺.

(232) 1-[(4-bromo-3-metoxi-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,40 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 566, 568 [M+H]⁺.

(233) 1-(2-phenyl-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,31 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 437 [M+H]⁺.

(234) 1-[(4-diflometoxy-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,08 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 95:5:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺.

(235) 1-[2-(1H-indol-7-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f: 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

(236) 1-[(E)-3-(2-nitro-phenyl)-2-propen-1-yl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 478 [M+H]⁺.

(237) 1-((E)-3-pentaflophenyl-2-propen-1-yl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺.

(238) 1-[(4-nitro-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,38 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺.

(239) 1-{[1-(2-cyano-etyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]metyl}-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydroclorua

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,55 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺.

(240) 1-({1-[(metylaminocacbonyl)metyl]-1H-benzoimidazol-2-yl}metyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 518 [M+H]⁺.

(241) 1-[(1-benzyl-1H-benzoimidazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,47 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺.

(242) 1-[(benzooxazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f: 0,50 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 448 [M+H]⁺.

(243) 1-[(5-nitro-benzooxazol-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,49 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 493 [M+H]⁺.

(244) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(3-metyl-1-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f : 0,21 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 488 [M+H]^+$.

(245) 1-[(quinolin-7-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,55 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 458 [M+H]^+$.

(246) 1-[[1,5]naphtyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,51 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 459 [M+H]^+$.

(247) 1-[(8-metyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,49 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 473 [M+H]^+$.

(248) 1-[(2,3,8-trimetyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,46 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

(249) 1-[[[1,6]naphtyridin-5-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(250) 1-[[[1,8]naphtyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,45 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(251) 1-[[[4-flo-naphtalen-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺.

(252) 1-[[[1,5]naphtyridin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(253) 1-[2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

điểm nóng chảy: 187-189°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 506 [M+H]⁺.

(254) 1-[(8-phenyl-quinoxalin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,50 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺.

(255) 1-[[1,5]naphtyridin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,52 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

(256) 1-((E)-3-pentaflophenyl-alyl)-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 523 [M+H]⁺.

(257) 1-[(E)-3-(2-triflometyl-phenyl)-alyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

(258) 1-[(E)-3-(3-triflometyl-phenyl)-alyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

(259) 1-[(E)-3-(4-triflometyl-phenyl)-alyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

(260) 1-[(3-triflometyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 526 [M+H]⁺.

(261) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-isopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(262) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(263) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-xyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,51 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺.

(264) 1-[(3-diflometyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺.

(265) 1-[(4-clo-3-metoxi-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 522, 524 [M+H]⁺.

Trị số R_f : 0,40 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

(266) 1-[(4-etoxy-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch axit clohydric 1M trong ete)

Trị số R_f : 0,60 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 503 [M+H]^+$.

(267) 1-[(4-isopropyloxy-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,55 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 517 [M+H]^+$.

(268) 1-[(2-metyl-benzothiazol-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

điểm nóng chảy: 167°C

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 478 [M+H]^+$.

(269) 1-[(3-phenyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,45 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 534 [M+H]^+$.

(270) 1-[(4-phenyloxy-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,60 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 551 [M+H]^+$.

(271) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,45 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 561 [M+H]^+$.

(272) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,55 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 498 [M+H]^+$.

(273) 1-[(2-phenyl-quinazolin-4-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,50 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 535 [M+H]^+$.

(274) 1-[2-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,29 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 465 [M+H]^+$.

(275) 1-[2-(3-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,27 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 465 [M+H]^+$.

(276) 1-[2-(3-triflometoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,29 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 519 [M+H]^+$.

(277) 1-[2-(biphenyl-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,35 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 511 [M+H]^+$.

(278) 1-[2-(biphenyl-3-yl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,35 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 511 [M+H]^+$.

(279) 1-[2-(3-isopropoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,20 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 493 [M+H]^+$.

(280) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,50 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 498 [M+H]^+$.

(281) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-xyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f : 0,45 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): $m/z = 561 [M+H]^+$.

(282) 1-[(4-cyano-naphthalen-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Điểm nóng chảy: 191°C

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺.

(283) 1-[2-(2-phenyloxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,40 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 527 [M+H]⁺.

(284) 1-[2-(3-etoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,29 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺.

(285) 1-[2-(3-metoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,28 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺.

(286) 1-[2-(2-metoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,34 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺.

(287) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-clo-benzyl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 544, 546 [M+H]⁺.

(288) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-bromo-benzyl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 588, 590 [M+H]⁺.

(289) 1-[(1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin-6-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x axit trifloaxetic

Trị số R_f: 0,75 (nhôm oxit, metylen clorua/metanol = 10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 512 [M+H]⁺.

(290) 1-[2-(3-diflometoxy-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch chứa 5-6M axit isopropanolic clohydric trong metylen clorua)

Trị số R_f: 0,28 (silicagel, metylen clorua/metanol/dung dịch amoniac đậm đặc trong nước = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

(291) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-etylnyl-benzyl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(292) 1-[(3-metyl-isoquinolin-1-yl)metyl]-3-phenyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(293) 1-[(phenanthren-9-yl)methyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(294) 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-metyl-7-(2-clo-benzyl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,35 (silicagel, metylen clorua/metanol/trietylamin = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 545, 547 [M+H]⁺.

(295) 1-[(4-phenyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-metyl-7-(2-clo-benzyl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Trị số R_f: 0,40 (silicagel, metylen clorua/metanol/trietylamin = 90:10:1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 607, 609 [M+H]⁺.

Ví dụ 3

1-[2-(3-Carboxymetoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Hợp chất nêu ở đề mục này điều chế được bằng cách xà phòng hoá 70mg 1-(2-{3-[(metoxycacbonyl)metoxy]-phenyl}-2-oxo-etyl)-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin bằng 0,10ml dung dịch 4M kali hydroxit trong hỗn hợp gồm 1ml tetrahydrofuran và 0,5ml metanol ở nhiệt độ môi trường.

Thu được: 57mg (84% theo lý thuyết)

Trị số R_f: 0,55 (đĩa TLC pha đảo mua được (E. Merck), axetonitril/nước/axit trifloaxetic = 50:50:0,1)

Phổ khối (ESI⁺): m/z = 525 [M+H]⁺.

Hợp chất nêu dưới đây thu được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 3:

(1) 1-[2-(2-carboxymetoxi-phenyl)-2-oxo-etyl]-3-metyl-7-(3-metyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(phản ứng này được thực hiện cùng với dung dịch natri hydroxit)

Phổ khối (ESI⁻): m/z = 523 [M-H]⁻.

Ví dụ 4

Viên nén được bao chứa 75mg hoạt chất

Mỗi nhân viên nén chứa:

Hoạt chất	75,0mg
Canxi phosphat	93,0mg
Tinh bột ngô	35,5mg
Polyvinylpyrolidon	10,0mg
Hydroxypropylmetylxenluloza	15,0mg
Magie stearat	1,5mg
	230,0mg

Phương pháp bào chế:

Hoạt chất này được trộn với canxi phosphat, tinh bột ngô, polyvinylpyrolidon, hydroxypropylmetylxenluloza và một nửa lượng magie stearat nêu trên. Viên đường kính 13mm được tạo ra trong máy dập viên nén và sau đó chúng được chà xát qua rây với cỡ lỗ rây là 1,5mm có sử dụng thiết bị thích hợp và trộn với phần magie stearat còn lại. Hạt thu được được nén trên máy dập viên nén để tạo ra viên nén có hình dạng cần thiết.

Trọng lượng nhân: 230mg

Khuôn đúc: 9mm, lõi

Nhân viên nén được tạo ra theo cách như vậy được bao bằng màng chủ yếu chứa hydroxypropylmetylxenluloza. Viên nén thành phẩm đã được bao màng được làm bóng bằng sáp ong.

Trọng lượng viên nén được bao: 245mg.

Ví dụ 5

Viên nén chứa 100mg hoạt chất

Thành phần:

Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất	100,0mg
Lactoza	80,0mg
Tinh bột ngô	34,0mg
Polyvinylpyrolidon	4,0mg

Magie stearat	2,0mg
	220,0mg

Phương pháp bào chế:

Hoạt chất, lactoza và tinh bột được trộn cùng với nhau và được làm ẩm đều bằng dung dịch nước polyvinylpyrolidon. Sau khi thành phần ẩm được rây (cỡ lỗ rây 2,0mm) và làm khô trong máy sấy kiểu lưới ở 50°C, rây lần nữa (cỡ lỗ rây 1,5mm) và chất làm trơn được bổ sung vào. Hỗn hợp thành phẩm được dập để tạo ra viên nén.

Trọng lượng viên nén: 220mg

Đường kính: 10mm, hai mặt phẳng, được tạo mặt ở cả hai phía và khía trên một mặt.

Ví dụ 6

Viên nén chứa 150mg hoạt chất

Thành phần:

Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất	150,0mg
Lactoza bột	89,0mg
Tinh bột ngô	40,0mg
Silic dioxit dạng keo	10,0mg
Polyvinylpyrolidon	10,0mg
Magie stearat	1,0mg
	300,0mg.

Phương pháp bào chế:

Hoạt chất được trộn với lactoza, tinh bột ngô và silic dioxit được làm ẩm bằng dung dịch nước polyvinylpyrolidon 20% và đưa qua rây với cỡ lỗ rây 1,5mm. Các hạt thu được được làm khô ở 45°C, đưa qua rây nêu trên lần nữa và trộn với lượng xác định magie stearat. Hỗn hợp thu được được dập để tạo ra viên nén.

Trọng lượng viên nén: 300mg

Khuôn: 10mm, phẳng.

Ví dụ 7

Viên nang gelatin cứng chứa 150mg hoạt chất

Mỗi viên nang chứa:

Hoạt chất	150,0mg
Tinh bột ngô (khô)	khoảng 80,0mg
Lactoza (bột)	khoảng 87,0mg
Magie stearat	3,0mg
	khoảng 420,0mg

Phương pháp bào chế:

Hoạt chất được trộn với các tá dược, đưa qua rây với cỡ lỗ rây 0,75mm và trộn đều bằng cách sử dụng thiết bị thích hợp. Hỗn hợp thành phẩm được đóng gói trong nang gelatin cứng cỡ số 1.

Thành phần nạp vào vỏ nang: khoảng 320mg

Vỏ nang: nang gelatin cứng cỡ số 1

Ví dụ 8

Viên đạn chứa 150mg hoạt chất

Mỗi viên đạn chứa:

Hoạt chất	150,0mg
Polyetylglycol 1500	550,0mg
Polyetylglycol 6000	460,0mg
Polyoxyetylen sorbitan monostearat	840,0mg
	2000,0mg

Phương pháp bào chế:

Sau khi khối thuốc tạo viên đạn đã được làm nóng chảy, hoạt chất được phân bố đều trong đó và khối nóng chảy này được rót vào khuôn được làm lạnh.

Ví dụ 9

Hỗn dịch chứa 50mg hoạt chất

Mỗi 100ml hỗn dịch chứa:

Hoạt chất	1,00g
Muối carboxymetylxenluloza-Na	0,10g

Metyl p-hydroxybenzoat	0,05g
Propyl p-hydroxybenzoat	0,01g
Glucoza	10,00g
Glyxerol	5,00g
Dung dịch sorbitol 70%	20,00g
Chất tạo hương vị	0,30g
Nước cất được bổ sung vào cho tới	100ml

Phương pháp bào chế:

Nước cất được gia nhiệt đến 70°C. Metyl và propyl p-hydroxybenzoat cùng với glyxerol và muối natri của carboxymetylxenluloza được hoà tan vào trong đó, kết hợp khuấy trộn. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và hoạt chất được bổ sung vào và phân tán đồng nhất trong đó, kết hợp khuấy trộn. Sau đó, đường, dung dịch sorbitol và chất tạo hương vị được bổ sung vào và hoà tan, hỗn dịch được hút chân không, kết hợp khuấy trộn để loại không khí.

Mỗi 5ml hỗn dịch chứa 50mg hoạt chất.

Ví dụ 10

Ống chứa 10mg hoạt chất

Thành phần:

Hoạt chất	10,0mg
Dung dịch axit clohydric 0,01N	lượng cần thiết
Nước cất hai lần được bổ sung vào tới	2,0 ml

Phương pháp bào chế:

Hoạt chất được hoà tan trong một lượng cần thiết dung dịch HCl 0,01N, được làm đẳng trương bằng muối ăn thường, lọc vô khuẩn và nạp vào ống dung tích 2 ml.

Ví dụ 11

Ống chứa 50mg hoạt chất

Thành phần:

Hoạt chất	50,0mg
Dung dịch axit clohydric 0,01N	lượng cần thiết

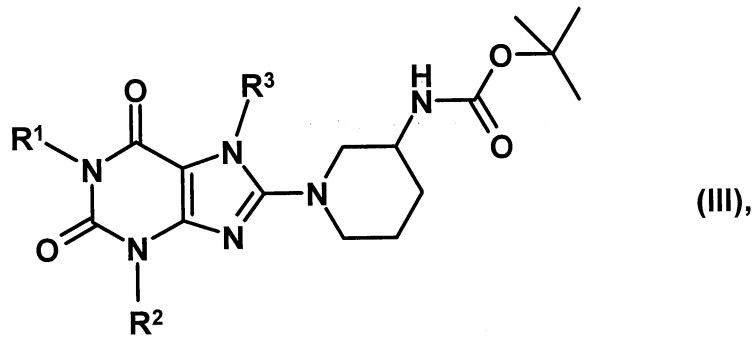
Nước cất hai lần được bổ sung vào tới 10,0 ml

Phương pháp bào chế:

Hoạt chất được hoà tan trong một lượng cần thiết dung dịch HCl 0,01N, được làm đẳng trương bằng muối ăn thường, lọc vô khuẩn và nạp vào ống dung tích 10ml.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (III):



trong đó:

R¹ là 4-metyl-2-quinazolinylmetyl,

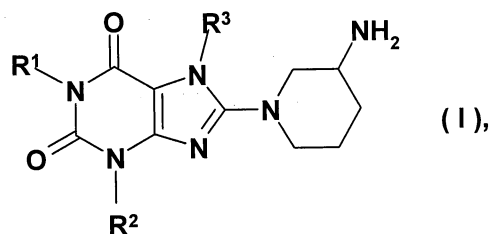
R² là metyl, và

R³ là 2-butyn-1-yl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(R)-3-(tert-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-3-(tert-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin.

4. Quy trình bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I):



trong đó:

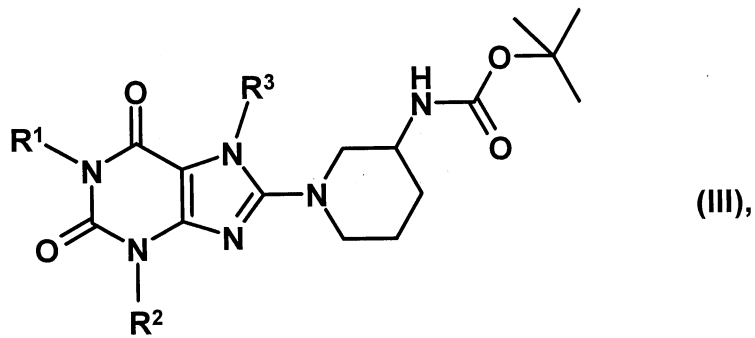
R¹ là 4-metyl-2-quinazolinylmetyl,

R² là metyl, và

R³ là 2-butyn-1-yl,

quy trình này được đặc trưng bởi các bước:

i) khử bảo vệ hợp chất có công thức (III):



trong đó R^1 , R^2 và R^3 được xác định như trong điểm 1, và

ii) kết hợp hợp chất có công thức (I) thu được từ bước i), tùy ý kết hợp với một hoạt chất khác, với một hoặc nhiều chất pha loãng và/hoặc chất mang trợ thành chế phẩm Galen, chế phẩm này là viên nén được bao hoặc viên nén thông thường, viên nang, bột, hỗn dịch hoặc thuốc đạn.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó nhóm tert-butyloxycarbonyl được phân cắt bằng cách xử lý bằng axit như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric hoặc bằng cách xử lý bằng bromotrimetylsilan hoặc iodotrimetylsilan, tùy ý sử dụng dung môi như metylen clorua, etyl axetat, dioxan, metanol, isopropanol hoặc dietyl ete ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C.