



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

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

(11)



1-0025925

(51)⁷ C07D 413/14; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 471/04; C07D 413/04; C07D 417/04; A61K 38/04; C07D 409/14 (13) B

(21) 1-2014-03953

(22) 03/05/2013

(86) PCT/EP2013/059286 03/05/2013

(87) WO2013/167495 14/11/2013

(30) 12167231.5 09/05/2012 EP

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/02/2015 323A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) FÜRSTNER, Chantal (CH); ACKERSTAFF, Jens (DE); STRAUB, Alexander (DE); MEIER, Heinrich (DE); TINEL, Hanna (PL); ZIMMERMANN, Katja (DE); TERSTEEGEN, Adrian (DE); ZUBOV, Dmitry (RU); KAST, Raimund (DE); SCHAMBERGER, Jens (DE); SCHÄFER, Martina (DE); BÖRNGEN, Kirsten (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT URAXIL ĐƯỢC THỂ HAI VÒNG, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất uraxil được thể hai vòng, quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa chúng. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất uraxil được thể hai vòng, quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa chúng. Các hợp chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chymaza là serin proteaza tương tự chymotrypsin được tích trữ ở dạng phức hợp đại phân tử với heparin proteoglycan trong túi tiết của các tế bào bón. Sau khi các tế bào bón hoạt hoá, chymaza được giải phóng vào chất gian bào ngoại bào và được hoạt hóa.

Các tế bào bón đã hoạt hóa đóng vai trò quan trọng trong quá trình làm lành vết thương và trong các quá trình viêm, ví dụ xơ hóa vết thương, tái tạo mô hình bệnh tim và chứng tăng sinh mạch máu (Miyazaki và đồng tác giả, *Pharmacol. Ther.* 112 (2006), 668-676; Shiota và đồng tác giả, *J. Hypertens.* 21 (2003), 1823-1825). Đã quan sát thấy sự gia tăng số lượng tế bào bón ở trường hợp đau tim, nhồi máu cơ tim và thiếu máu cục bộ, ở các mảng xơ vữa động mạch ở người và ở chứng phình động mạch chủ bụng (Kovanen và đồng tác giả, *Circulation* 92 (1995), 1084-1088; Libby and Shi, *Circulation* 115 (2007), 2555-2558; Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* 14 (4) (2006), 187-193). Các tế bào bón dương tính với chymaza cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong việc tái tạo mô hình mạch của đường hô hấp trong trường hợp bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Số lượng tế bào bón gia tăng đã được tìm thấy trong sinh thiết nội phế quản của các bệnh nhân bị bệnh hen (Zanini và đồng tác giả, *J. Allergy Clin. Immunol.* 120 (2007), 329-333). Hơn nữa, chymaza bị nghi ngờ là chịu trách nhiệm một phần trong việc tạo ra nhiều rối loạn về thận, như bệnh thận do tiểu đường và bệnh thận đa u nang (Huang và đồng tác giả, *J. Am. Soc. Nephrol.* 14 (7) (2003), 1738-1747; McPherson và đồng tác giả, *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (2) (2004), 493-500).

Chymaza chủ yếu tham gia vào sự sản sinh angiotensin II ở tim, ở thành động mạch và ở phổi, ở đó enzym chuyển hóa angiotensin chịu trách nhiệm cho sự hình thành peptit trong hệ mạch (Fleming I., *Circ. Res.* 98 (2006), 887-896). Ngoài ra, chymaza phân cắt một số cơ chất khác có ý nghĩa quan trọng về mặt bệnh học. Chymaza dẫn đến quá trình thoái hóa protein gian bào ngoại bào, như fibronectin, procollagen và vitronectin, và làm phá vỡ sự bám dính trung tâm. Nó gây ra sự hoạt hoá và giải phóng TGF β khỏi dạng tiềm ẩn của nó, điều này đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành chứng phì đại tim và xơ hóa tim. Enzym này có hoạt tính tạo ra chứng xơ vữa động mạch, bằng cách phân giải các apolipoprotein và ngăn ngừa sự hấp thụ cholesterol bởi HDL. Hoạt tính của chymaza dẫn đến sự giải phóng và hoạt hoá cytokin interleukin 1 với các đặc tính tiềm viêm của nó. Hơn nữa, hoạt tính này góp phần vào quá trình sản sinh nội mô 1 (Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* 14 (4) (2006), 187-193). Sự tích tụ các tế bào bón dương tính với chymaza đã được tìm thấy trong sinh thiết của các bệnh nhân bị viêm da dị ứng, bệnh Crohn's, bệnh viêm gan mạn tính và xơ gan, và cũng như bệnh viêm phổi kẽ tự phát (Dogrell S. A., *Expert Opin. Ther. Patents* 18 (2008), 485-499).

Khả năng sử dụng các chất ức chế chymaza để điều trị các bệnh khác nhau đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu bao hàm thử nghiệm trên động vật. Sự ức chế chymaza có thể hữu hiệu để điều trị chứng nhồi máu cơ tim. Jin và đồng tác giả (*Pharmacol. Exp. Ther.* 309 (2004), 409-417) đã chỉ ra rằng mối thắt động mạch vành ở chó dẫn đến rối loạn nhịp thất và gia tăng sự sản sinh angiotensin II và hoạt tính chymaza ở tim. Việc dùng chất ức chế chymaza TY-501076 trong tĩnh mạch làm giảm hoạt tính chymaza và nồng độ angiotensin II trong huyết tương, và ngăn chặn xảy ra loạn nhịp. Tác dụng tích cực của việc ức chế chymaza đã được thể hiện trong mô hình in vivo nhồi máu cơ tim ở chuột túi má. Việc điều trị động vật bằng chất ức chế chymaza BCEAB làm giảm hoạt tính chymaza, cải thiện huyết động và làm giảm tỷ lệ tử vong (Jin và đồng tác giả, *Life Sci.* 71 (2002), 437-446). Ở chuột túi má Syrian bị mắc bệnh cơ tim, trong đó số lượng tế bào bón ở tim gia tăng, việc điều trị động vật bằng cách cho dùng chất ức chế chymaza qua đường miệng làm giảm chứng xơ hóa

tim đến 50% (Takai và đồng tác giả, *Jpn. J. Pharmacol.* 86 (2001), 124-126). Ở mô hình suy tim được gây ra bởi chứng tim đập nhanh ở chó, sự ức chế chymaza bằng SUN-C82257 dẫn đến sự giảm số lượng tế bào bón và giảm chứng xơ hóa ở tim. Ngoài ra, chức năng tâm trương của tim được cải thiện sau khi điều trị (Matsumoto và đồng tác giả, *Circulation* 107 (2003), 2555-2558).

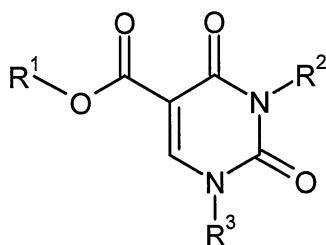
Vì vậy, việc ức chế chymaza là nguyên tắc hữu hiệu trong điều trị các rối loạn tim mạch, các rối loạn viêm và dị ứng, và các rối loạn xơ hóa khác.

WO 2007/150011 và WO 2009/049112 bộc lộ quy trình điều chế pyrimidintrion với các phân tử thế glyxin. WO 2008/056257 bộc lộ các triazinđion dùng làm các chất điều biến thụ thể GABA-B để điều trị các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương (CNS). WO 2008/103277 bộc lộ các dị vòng nitơ khác nhau để điều trị bệnh ung thư. US2004/102384 A1 bộc lộ dẫn xuất uraxil dùng làm chất ức chế chymaza. WO 2009/156182 mô tả dẫn xuất uraxil để ngăn chặn hoặc làm giảm sự phát triển tính kháng thuốc trong quá trình điều trị bằng các thuốc kìm tế bào.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là nhằm thu được các chất mới đóng vai trò làm các chất ức chế chymaza và thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn tim mạch.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I)

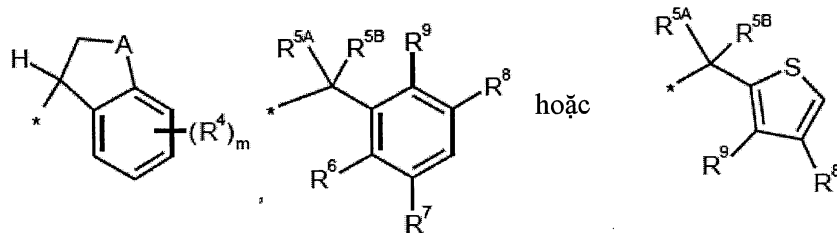


(I)

trong đó:

R¹ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R² là nhóm có công thức



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là -CH₂- hoặc oxy,

m bằng 0, 1 hoặc 2,

R⁴ là halogen, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, điflometoxy, triflometoxy hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

R^{5A} là hydro hoặc đoteri,

R^{5B} là hydro, đoteri hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

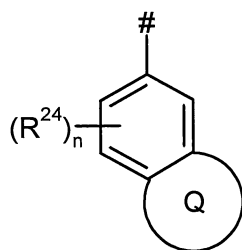
R⁶ là hydro hoặc flo,

R⁷ là hydro hoặc flo,

R⁸ là halogen, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl hoặc nitro,

R⁹ là hydro, halogen, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, nitro hoặc (C₁-C₄) alkylthio,

R³ là nhóm có công thức



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

vòng Q là heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, điflometyl, triflometyl, tridoterometyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl, oxo, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl và (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl và (C₃-C₇)-xycloalkyl có thể lần lượt được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, xyano, triflometyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy và heteroxyclyl có từ 4 đến 7 cạnh,

và

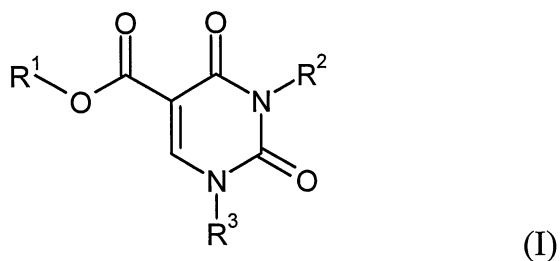
trong đó hai gốc (C₁-C₆)-alkyl liên kết với một nguyên tử cacbon của heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R²⁴ là halogen, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

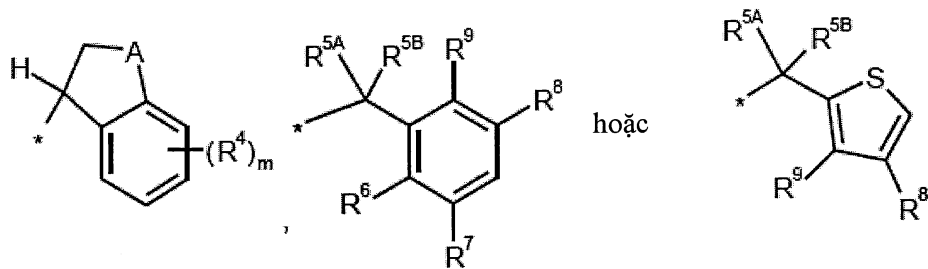
Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I)



trong đó:

R¹ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R² là nhóm có công thức



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc oxy,

trong đó

là vị trí gắn với vòng phenyl,

m bằng 0, 1 hoặc 2,

R^4 là halogen, điflometyl, triflometyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, điflometoxy, triflometoxy hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoxy,

R^{5A} là hydro hoặc đoteri,

R^{5B} là hydro, đoteri hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl,

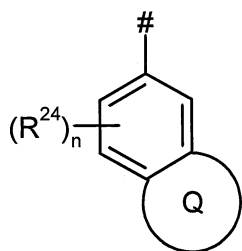
R^6 là hydro hoặc flo,

R^7 là hydro hoặc flo,

R^8 là halogen, điflometyl, triflometyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl hoặc nitro,

R^9 là hydro, halogen, điflometyl, triflometyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, nitro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylthio,

R^3 là nhóm có công thức



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

vòng Q là heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, diflometyl, triflometyl, tridoterometyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl, oxo, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl và (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl và (C₃-C₇)-xycloalkyl có thể lần lượt được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, xyano, triflometyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy và heteroxyclyl có từ 4 đến 7 cạnh,

và

trong đó hai gốc (C₁-C₆)-alkyl liên kết với một nguyên tử cacbon của heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R²⁴ là halogen, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó, các hợp chất được bao hàm bởi công thức (I) có công thức được chỉ ra dưới đây và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó, và các hợp chất được bao hàm bởi công thức (I) và được chỉ ra dưới đây dưới dạng các hợp chất trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và các muối, các solvat và các

solvat của các muối của nó, trong trường hợp các hợp chất được bao hàm bởi công thức (I) và được chỉ ra dưới đây không phải là các muối, các solvat và các solvat của các muối này.

Trong sáng chế, các muối được ưu tiên là các muối có thể chấp nhận về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế. Các muối được ưu tiên cũng bao hàm các muối mà bản thân chúng không thích hợp để dùng trong dược phẩm nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách, tinh chế hoặc bảo quản các hợp chất theo sáng chế.

Các muối có thể chấp nhận về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của các axit vô cơ, các axit carboxylic và các axit sulphonic, ví dụ muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit naphthalendisulphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tarttric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Các muối có thể chấp nhận về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm muối của các bazơ thông dụng, ví dụ và được ưu tiên là muối của kim loại kiềm (ví dụ muối natri và kali), muối của kim loại kiềm thổ (ví dụ muối canxi và magie) và muối amoni được tạo dẫn xuất từ amoniac hoặc amin hữu cơ có từ 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và được ưu tiên là etylamin, dietylamín, trietylamin, N,N-dietylđiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dimetylaminol, dietylaminoetanol, procain, đixyclohexylamin, đibenzylamin, N-metylpiperidin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, cholin và 1,2-etylendiámin.

Trong sáng chế, solvat dùng để chỉ các dạng solvat của các hợp chất theo sáng chế, ở trạng thái rắn hoặc lỏng, tạo phức bằng cách kết hợp với phân tử dung môi. Các hydrat là dạng cụ thể của solvat trong đó việc tạo phức bằng cách kết hợp với nước. Các solvat được ưu tiên trong sáng chế là các hydrat.

Tùy thuộc vào cấu tạo của chúng, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau, nghĩa là ở dạng các đồng phân cấu hình hoặc nếu thích hợp, ở dạng các đồng phân cấu hình riêng (các chất đồng phân đối ảnh

và/hoặc các chất đồng phân không đối quang, bao gồm các chất đồng phân trong trường hợp của đồng phân atropi). Vì vậy, sáng chế bao hàm các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các thành phần đồng nhất về mặt đồng phân lập thể có thể được phân lập từ hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang theo cách đã biết; tốt hơn là, các quy trình sắc ký được sử dụng cho mục đích này, đặc biệt là sắc ký HPLC trên pha đối xứng hoặc không đối xứng.

Khi các hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở các dạng hỗn biến, sáng chế bao hàm tất cả các dạng hỗn biến này.

Sáng chế cũng bao hàm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất theo sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế ở đây được hiểu là hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế được đổi bằng một nguyên tử khác có cùng nguyên tử số, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà nó thường hoặc chủ yếu xuất hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế là các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như ^2H (đơteri), ^3H (tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Các biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các biến thể đồng vị trong đó một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ được kết hợp vào, có thể có lợi, ví dụ, để kiểm tra cơ chế tác dụng hoặc sự phân bố hoạt chất trong cơ thể; do khả năng điều chế và phát hiện tương đối dễ dàng, đặc biệt là các hợp chất được gắn nhãn các chất đồng vị ^3H hoặc ^{14}C là thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, việc kết hợp các chất đồng vị, ví dụ đơteri, có thể tạo ra lợi ích trị liệu đặc biệt do độ ổn định chuyển hoá của hợp chất là lớn hơn, ví dụ kéo dài chu kỳ bán thải trong cơ thể hoặc làm giảm liều lượng hoạt chất cần thiết; vì vậy, trong một số trường hợp, những cải biến như vậy đối với các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo thành một phương án được ưu tiên của sáng chế. Các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi các quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả dưới đây và các hướng dẫn được mô

phỏng trong phần ví dụ thực hiện, bằng cách sử dụng các cải biến đồng vị tương ứng của các chất phản ứng cụ thể và/hoặc các hợp chất ban đầu trong phản ứng này.

Hơn nữa, sáng chế cũng bao hàm tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" trong bản mô tả này dùng để chỉ các hợp chất mà bản thân chúng có thể có hoạt tính sinh học hoặc không có hoạt tính sinh học, nhưng được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế khi có mặt trong cơ thể nhờ con đường trao đổi chất hoặc thủy phân chẳng hạn.

Trong bản mô tả sáng chế, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, mỗi phần tử thể được định nghĩa như sau:

Alkyl trong sáng chế này là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được chỉ rõ trong mỗi trường hợp. Ví dụ được ưu tiên bao gồm: metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, 1-metylpropyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, 1-etylpropyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, *n*-hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 3,3- đimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,4-đimetylpentyl, 4,4-đimetylpentyl và 1,4,4-trimetylpentyl.

Xycloalkyl trong sáng chế này là gốc alkyl bão hoà một vòng có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ được ưu tiên bao gồm: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Alkylcacbonyl trong sáng chế này là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và nhóm cacbonyl được gắn ở vị trí 1. Ví dụ được ưu tiên bao gồm: metylcacbonyl, etylcacbonyl, *n*-propylcacbonyl, isopropylcacbonyl, *n*-butylcacbonyl, isobutylcacbonyl và *tert*-butylcacbonyl.

Alkoxy trong sáng chế này là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ được ưu tiên bao gồm: metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy và *tert*-butoxy.

Alkoxycacbonyl trong sáng chế này là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và một nhóm cacbonyl gắn với oxy. Ví dụ được ưu

tiên bao gồm: metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, n-propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl và *tert*-butoxycacbonyl.

Alkylthio trong sáng chế này là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và được liên kết qua nguyên tử lưu huỳnh. Ví dụ được ưu tiên bao gồm: metylthio, etylthio, *n*-propylthio, isopropylthio, 1-metylpropylthio, *n*-butylthio, *iso*-butylthio và *tert*-butylthio.

Alkylsulfonyl trong sáng chế này là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và được liên kết qua nhóm sulfonyl. Ví dụ được ưu tiên bao gồm: metylsulfonyl, etylsulfonyl, *n*-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, *n*-butylsulfonyl và *tert*-butylsulfonyl.

Heterocyclus có từ 4 đến 7 cạnh trong sáng chế này là dị vòng bão hoà một vòng có tổng số từ 4 đến 7 nguyên tử vòng, chứa một hoặc hai dị nguyên tử vòng từ nhóm gồm N, O, S, SO và/hoặc SO₂ và được gắn qua nguyên tử cacbon vòng hoặc, khi thích hợp, nguyên tử nitơ vòng. Ví dụ bao gồm: azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl. Sự ưu tiên được dành cho: azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl và morpholinyl.

Dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh trong sáng chế này là dị vòng chưa bão hoà một phần có tổng số từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử vòng từ nhóm gồm N, O, S và/hoặc SO₂ và được ngưng tụ với vòng phenyl ở R³. Ví dụ về các dị vòng này bao gồm: dihydropyryl, dihydroimidazolyl, dihydrothiazol dioxit, dihydrooxazolyl, dihydropyridyl, tetrahydropyrazinyl và dihydrooxazinyl.

Heteroaryl trong sáng chế này là dị vòng thơm một vòng (nhóm thơm khác loại) có tổng số 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, chứa lên tới ba dị nguyên tử vòng giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm N, O và/hoặc S và được ngưng tụ với vòng phenyl ở R³. Ví dụ về các dị vòng này bao gồm: furyl, pyrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl,

thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl và triazinyl. Sự ưu tiên được dành cho pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl và triazolyl.

Halogen trong sáng chế này bao gồm flo, clo, brom và iot. Sự ưu tiên được dành cho clo hoặc flo.

Nhóm oxo trong sáng chế này là nguyên tử oxy liên kết với nguyên tử cacbon hoặc lưu huỳnh qua liên kết đôi.

Trong công thức của nhóm R^2 và R^3 , điểm cuối của đường được đánh dấu bởi ký hiệu * hoặc # hoặc ## không là nguyên tử cacbon hoặc nhóm CH_2 nhưng là một phần của liên kết với nguyên tử tương ứng mà R^2 và R^3 liên kết với.

Khi các gốc trong các hợp chất theo sáng chế được thế, các gốc này có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, trừ khi được chỉ ra theo cách khác. Trong bản mô tả sáng chế, tất cả các gốc xuất hiện nhiều hơn một lần được định nghĩa độc lập với một gốc khác. Việc thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau là được ưu tiên. Việc thế bởi một phần tử thế là được đặc biệt ưu tiên.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" bao gồm sự ức chế, sự làm chậm tiến trình, sự kìm hãm, làm nhẹ bớt, làm yếu, làm hạn chế, làm giảm, làm ức chế, đẩy lùi hoặc chữa khỏi bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn, sự thương tổn hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển, diễn biến hoặc tiến trình của các tình trạng này và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Thuật ngữ "điều trị" trong bản mô tả này được hiểu cùng nghĩa với thuật ngữ "việc điều trị".

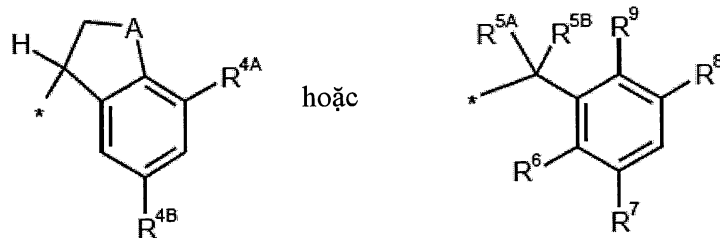
Thuật ngữ "ngăn ngừa", "phòng ngừa" hoặc "loại trừ" được sử dụng cùng nghĩa trong sáng chế và cũng để chỉ việc tránh hoặc làm giảm nguy cơ mắc phải, trải qua, chịu hoặc mắc bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn, thương tổn hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn, thương tổn hoặc vấn đề về sức khỏe có thể là một phần hoặc hoàn toàn.

Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, methyl hoặc ethyl,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-\text{CH}_2-$ hoặc oxy,

R^{4A} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc methyl,

R^{4B} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc methyl,

với điều kiện là ít nhất một trong số các gốc R^{4A} và R^{4B} không là hydro,

R^{5A} là hydro,

R^{5B} là hydro,

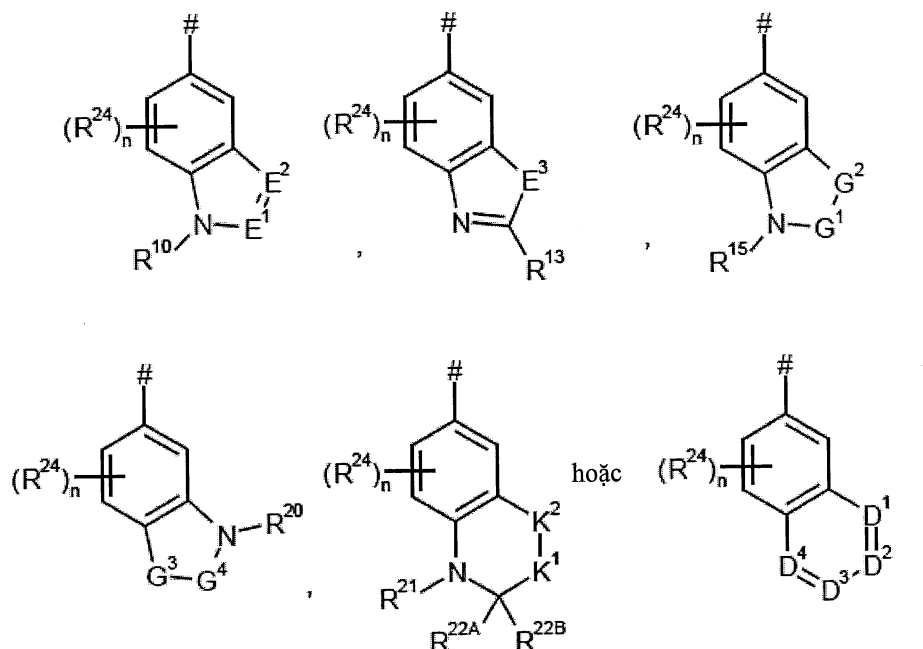
R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là flo, clo, điflometyl, triflometyl hoặc methyl,

R^9 là flo, clo, điflometyl, triflometyl hoặc methyl,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E¹ là CR¹¹ hoặc N,

trong đó:

R¹¹ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc aminocacbonyl,

E² là CR¹² hoặc N,

trong đó:

R¹² là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

E³ là NR¹⁴ hoặc S,

trong đó:

R¹⁴ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

G¹ là C=O hoặc SO₂,

G² là CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O hoặc S,

trong đó:

R^{16A} là hydro, flo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxyl,

R^{16B} là hydro, flo, clo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{16A} và R^{16B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R^{17} là hydro, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, azetidinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

G^3 là $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19} , O hoặc S,

trong đó:

R^{18A} là hydro, flo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxyl,

R^{18B} là hydro, flo, clo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{18A} và R^{18B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R^{19} là hydro, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, azetidinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

G^4 là CH₂, C=O hoặc SO₂,

K^1 là CH_2 hoặc O,

K^2 là CH_2 hoặc O,

với điều kiện là chỉ một trong số các nhóm K^1 và K^2 là O,

D^1 , D^2 , D^3 và D^4 độc lập với nhau là CR^{23} hoặc N,

trong đó:

R^{23} là hydro, halogen, (C_1-C_6) -alkyl hoặc (C_3-C_7) -xycloalkyl,

với điều kiện là không nhiều hơn 2 nhóm trong số các nhóm D^1 , D^2 , D^3 và D^4 là N,

R^{24} là flo hoặc metyl,

n bằng 0 hoặc 1,

R^{10} là (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_3-C_7) -xycloalkyl,

trong đó (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{13} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_3-C_7) -xycloalkyl,

R^{15} là hydro, (C_1-C_6) -alkyl hoặc (C_3-C_7) -xycloalkyl,

trong đó (C_1-C_6) -alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{20} là hydro, (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -xycloalkyl hoặc (C_1-C_4) -alkylcarbonyl,

trong đó (C_1-C_6) -alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{21} là hydro, (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -xycloalkyl hoặc (C_1-C_4) -alkylsulfonyl,

R^{22A} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

R^{22B} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

hoặc

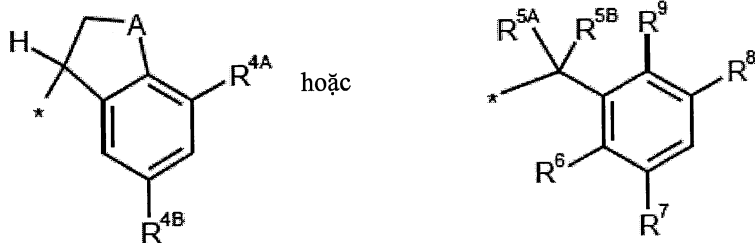
R^{22A} và R^{22B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành nhóm carbonyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I), trong đó

R^1 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-##$ hoặc oxy,

trong đó

là vị trí gắn với vòng phenyl,

R^{4A} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

R^{4B} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

với điều kiện là ít nhất một trong số các gốc R^{4A} và R^{4B} không là hydro,

R^{5A} là hydro,

R^{5B} là hydro,

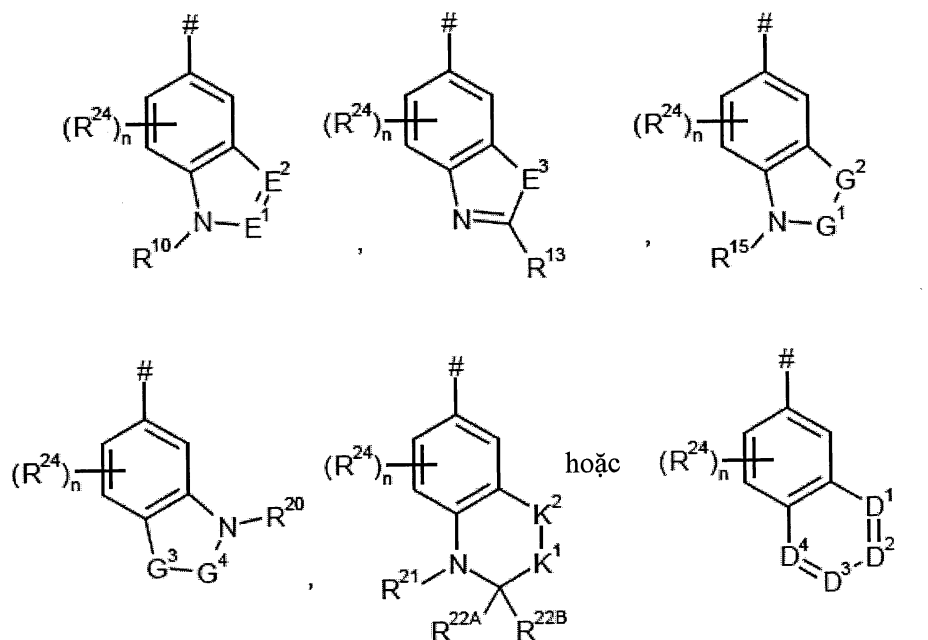
R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là flo, clo, điflometyl, triflometyl hoặc metyl,

R^9 là flo, clo, điflometyl, triflometyl hoặc metyl,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E^1 là CR^{11} hoặc N,

trong đó:

R^{11} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc aminocacbonyl,

E^2 là CR^{12} hoặc N,

trong đó:

R^{12} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

E^3 là NR^{14} hoặc S,

trong đó:

R^{14} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

G^1 là C=O hoặc SO₂,

G^2 là CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O hoặc S,

trong đó:

R^{16A} là hydro, flo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxyl,

R^{16B} là hydro, flo, clo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{16A} và R^{16B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R^{17} là hydro, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrolidinyl,

G^3 là CR^{18A}R^{18B}, NR¹⁹, O hoặc S,

trong đó:

R^{18A} là hydro, flo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxyl,

R^{18B} là hydro, flo, clo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{18A} và R^{18B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R^{19} là hydro, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc

lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

G⁴ là CH₂, C=O hoặc SO₂,

K¹ là CH₂ hoặc O,

K² là CH₂ hoặc O,

với điều kiện là chỉ một trong số các nhóm K¹ và K² là O,

D¹, D², D³ và D⁴ độc lập với nhau là CR²³ hoặc N,

trong đó:

R²³ là hydro, halogen, (C₁-C₆)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

với điều kiện là không nhiều hơn 2 nhóm trong số các nhóm D¹, D², D³ và D⁴ là N,

R²⁴ là flo hoặc metyl,

n bằng 0 hoặc 1,

R¹⁰ là (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

trong đó (C₁-C₄)-alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R¹³ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

R¹⁵ là hydro, (C₁-C₆)-alkyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R²⁰ là hydro, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcacbonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập

được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidiny,

R^{21} là hydro, (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -xycloalkyl hoặc (C_1-C_4) -alkylsulfonyl,

R^{22A} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

R^{22B} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

hoặc

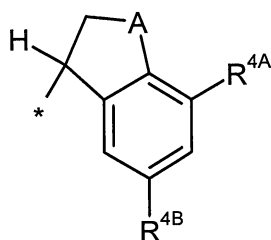
R^{22A} và R^{22B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành nhóm carbonyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất công thức (I) trong đó:

R^1 là hydro,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

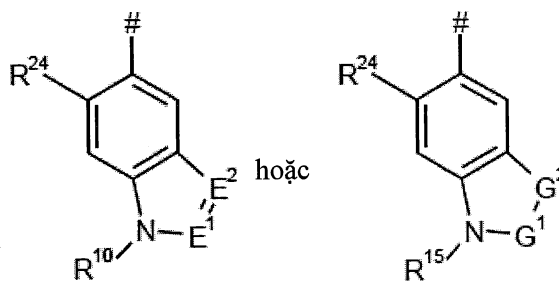
* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-CH_2-$,

R^{4A} là clo hoặc triflometyl,

R^{4B} là hydro,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E^1 là CR^{11}

trong đó:

R^{11} là hydro,

E^2 là N,

G^1 là $C=O$,

G^2 là $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O hoặc S,

trong đó:

R^{16A} là hydro, flo, metyl hoặc hydroxyl,

R^{16B} là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{16A} và R^{16B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng xyclopropyl,

R^{17} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_3-C_5) -xycloalkyl,

trong đó (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, triflometoxy, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{24} là hydro hoặc flo,

R^{10} là (C_1-C_4) -alkyl,

R^{15} là hydro, metyl hoặc etyl,

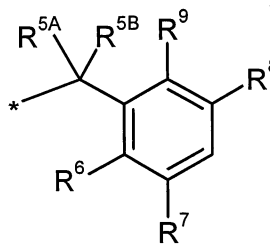
trong đó metyl và etyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl và xyclopropyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất cũng được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

R^{5A} là hydro,

R^{5B} là hydro,

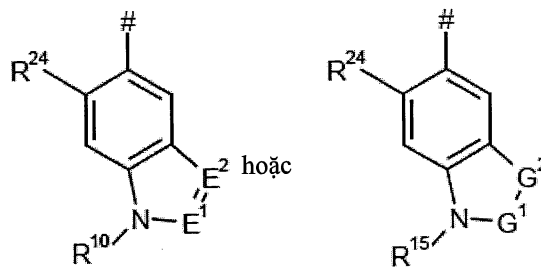
R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là flo, clo hoặc triflometyl,

R^9 là flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E^1 là CR^{11}

trong đó:

R^{11} là hydro,

E^2 là N,

G^1 là $C=O$,

G^2 là $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O hoặc S,

trong đó

R^{16A} là hydro, flo, metyl hoặc hydroxyl,

R^{16B} là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{16A} và R^{16B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng xyclopropyl,

R^{17} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_3-C_5) -xycloalkyl,

trong đó (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, triflometoxy, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{24} là hydro hoặc flo,

R^{10} là (C_1-C_4) -alkyl,

R^{15} là hydro, methyl hoặc ethyl,

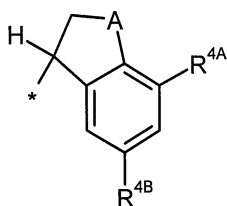
trong đó methyl và ethyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl và xyclopropyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất cũng được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là hydro, methyl hoặc ethyl,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-CH_2-$,

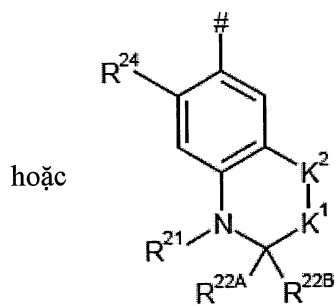
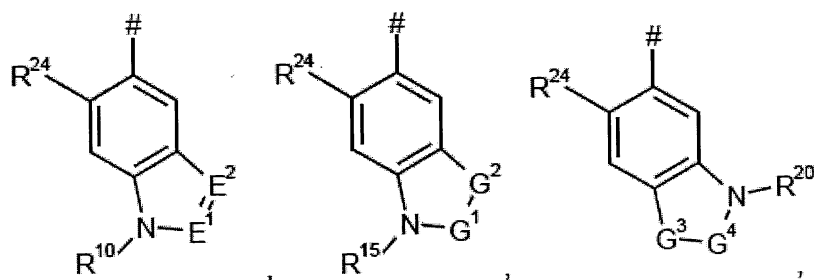
R^{4A} là clo hoặc triflometyl,

R^{4B} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất cũng được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E¹ là CR¹¹ hoặc N,

trong đó:

R¹¹ là hydro, metyl, etyl hoặc aminocacbonyl,

E² là CR¹² hoặc N,

trong đó:

R¹² là hydro,

G¹ là C=O hoặc SO₂,

G² là CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O hoặc S,

trong đó:

R^{16A} là hydro, flo, metyl hoặc hydroxyl,

R^{16B} là hydro, flo, clo, metyl hoặc triflometyl,

hoặc:

R^{16A} và R^{16B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng xyclopropyl,

R^{17} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl, trong đó (C₁-C₄)-alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, azetidinyl và oxetanyl,

G^3 là $CR^{18A}R^{18B}$

trong đó:

R^{18A} là hydro, flo, metyl hoặc hydroxyl,

R^{18B} là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

G^4 là C=O,

K^1 là CH₂ hoặc O,

K^2 là CH₂,

R^{24} là hydro, flo hoặc metyl,

R^{10} là metyl hoặc etyl,

R^{15} là metyl hoặc etyl,

R^{20} là hydro, metyl, etyl hoặc metylcacbonyl,

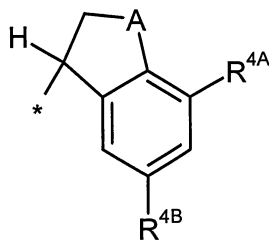
R^{21} là metyl hoặc etyl,

R^{22A} và R^{22B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành nhóm cacbonyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất cũng được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-\text{CH}_2-$,

R^{4A} là clo hoặc triflometyl,

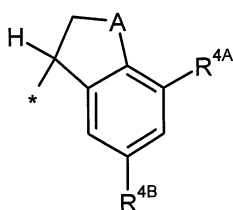
R^{4B} là hydro,

và nguyên tử cacbon liên kết với nguyên tử nitơ trên uraxil có cấu hình R,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất cũng được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-\text{CH}_2-$,

R^{4A} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

R^{4B} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

với điều kiện là ít nhất một trong số các gốc R^{4A} và R^{4B} không là hydro,

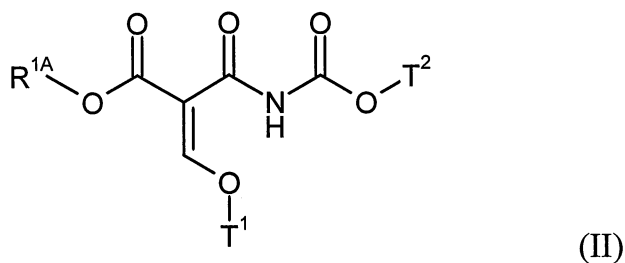
và nguyên tử cacbon liên kết với nguyên tử nitơ trên uraxil có cấu hình R, và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Các định nghĩa của mỗi gốc riêng rẽ được nêu trong các tổ hợp cụ thể hoặc các tổ hợp được ưu tiên của các gốc, không phụ thuộc vào các tổ hợp cụ thể của các gốc đã nêu, cũng được thay thế khi cần bởi các định nghĩa của các gốc trong các tổ hợp khác.

Tổ hợp của hai hoặc nhiều khoảng ưu tiên đã nêu ở trên được đặc biệt ưu tiên.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, đặc trưng ở chỗ

[A] cho hợp chất có công thức (II)



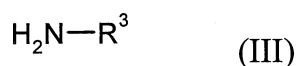
trong đó:

R^{1A} là (C₁-C₄)-alkyl,

T^1 là (C₁-C₄)-alkyl

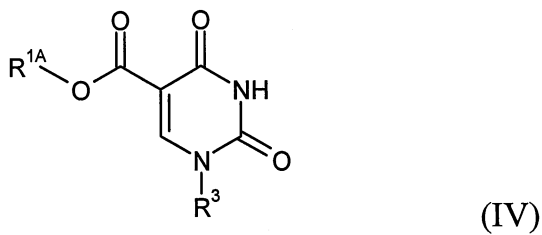
T^2 là (C₁-C₄)-alkyl

phản ứng với hợp chất có công thức (III)



trong đó R^3 là như được xác định ở trên

trong dung môi trơ, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp, để thu được hợp chất có công thức (IV)



trong đó mỗi nhóm R^{1A} và R^3 là như được xác định ở trên,
sau đó, hợp chất này được cho phản ứng với hợp chất có công thức (V)



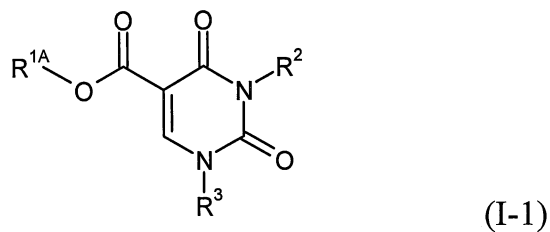
trong đó:

R^2 là như được xác định ở trên

và

X^1 là hydroxyl hoặc nhóm rời chuyển thích hợp, đặc biệt là clo, brom hoặc iot

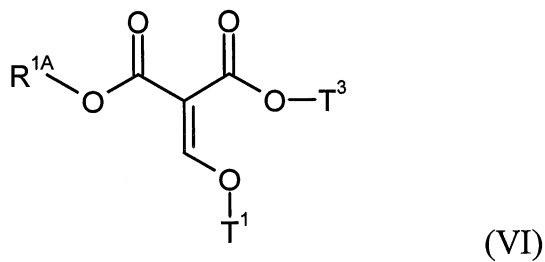
trong dung môi trơ, với sự có mặt của bazơ thích hợp, để thu được hợp chất có công thức (I-1)



trong đó mỗi nhóm R^{1A} , R^2 và R^3 là như được xác định ở trên,

hoặc

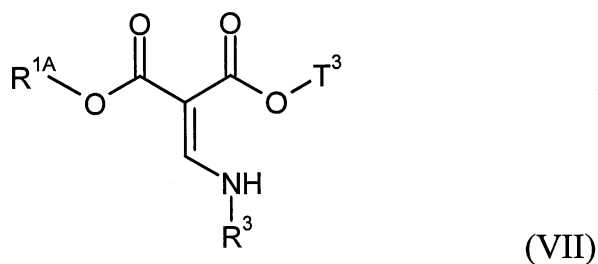
[B] hợp chất có công thức (VI)



trong đó mỗi nhóm R^{1A} và T^1 là như được xác định ở trên và

T^3 là (C₁-C₄)-alkyl

được chuyển hóa với hợp chất có công thức (III) trong dung môi trơ hoặc thậm chí không cần dung môi thành hợp chất có công thức (VII)

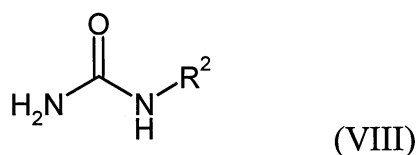


trong đó mỗi nhóm R^{1A} , R^3 và T^3 là như được xác định ở trên,

hợp chất này tiếp theo được cho phản ứng trong dung môi trơ với closulfonyl isoxyanat để thu được hợp chất có công thức (IV) và hợp chất này sau đó được chuyển hóa tương tự như trong quy trình [A] thành hợp chất có công thức (I-1),

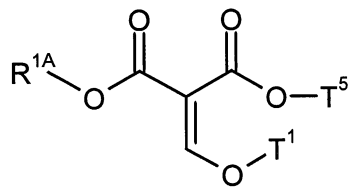
hoặc

[C] hợp chất có công thức (VIII)



trong đó R^2 là như được xác định ở trên

được cho phản ứng trong dung môi trơ với hợp chất có công thức (IX)

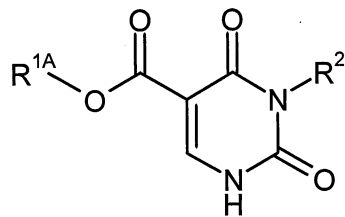


(IX)

trong đó mỗi nhóm R^{1A} và T^1 là như được xác định ở trên và

T^5 là (C_1-C_4) -alkyl

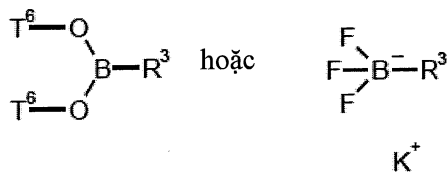
và được đóng vòng với sự có mặt của bazơ thích hợp để thu được hợp chất có công thức (X)



(X)

trong đó mỗi nhóm R^{1A} và R^2 là như được xác định ở trên,

và hợp chất này sau đó được cho phản ứng với hợp chất có công thức (XI)



(XI)

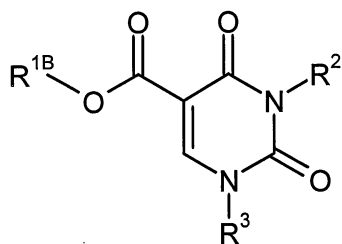
trong đó R^3 là như được xác định ở trên, và

T^6 là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, hoặc hai gốc T^6 cùng nhau tạo thành cầu $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$

trong dung môi trơ, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp và bazơ thích hợp, để thu được hợp chất có công thức (I-1),

hoặc

[D] thủy phân hợp chất có công thức (I-1) trong dung môi trơ với sự có mặt của axit hoặc bazơ thích hợp để thu được hợp chất có công thức (I-2)



(I-2)

trong đó mỗi nhóm R^2 và R^3 là như được xác định ở trên, và

R^{1B} là hydro,

các nhóm bảo vệ bất kỳ được tách ra và/hoặc các hợp chất có công thức (I-1) và (I-2), khi thích hợp, được chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit thích hợp thành các solvat, các muối và/hoặc các solvat của các muối của nó.

Các hợp chất có công thức (I-1) và (I-2) cùng nhau tạo thành nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Các dung môi trơ dùng cho các bước của quy trình (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (VI) + (III) $\rightarrow$ (VII) và (VIII) + (IX) $\rightarrow$ (X) là, ví dụ, các ete như dietyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, halohydrocacbon như điclotetan, 1,2-đicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol hoặc n-butanol, hoặc các dung môi khác như dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, *N,N'*-dimetylpropylenure (DMPU), *N*-metylpyrrolidinon (NMP), pyridin, axeton, 2-butanon hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi đã nêu. Tốt hơn là sử dụng etanol.

Các bazơ thích hợp để dùng cho các bước của quy trình (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) và (VIII) + (IX) $\rightarrow$ (X) là các alkoxit của kim loại kiềm như natri hoặc kali metoxit, natri hoặc kali etoxit hoặc natri hoặc kali tert-butoxit, các hydrua của kim loại kiềm như natri hoặc kali hydrua, các amit như natri amit, lithi hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit hoặc lithi diisopropylamit, hoặc các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 1,5-điazabixyclo[4,3,0]non-5-en (DBN), 1,8-điazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,4-điazabixyclo[2,2,2]octan (DABCO®) hoặc các bazơ phosphazen, ví dụ 1-[N-

tert-butyl-P,P-di(pyrolidin-1-yl) phosphorimidoyl]pyrolidin hoặc N'''-tert-butyl-N,N,N',N'-tetrametyl-N''-[tris(dimetylamin)-lamđă⁵-phosphanyliđen]phosphoramit imit. Sự ưu tiên được dành cho natri etoxit và kali tert-butoxit.

Bazo thường được sử dụng ở đây với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 3 mol, tính theo 1 mol hợp chất có công thức (II) hoặc (IX).

Phản ứng chuyển hóa (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (VI) + (III) $\rightarrow$ (VII) và (VIII) + (IX) $\rightarrow$ (X) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến +150°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +20°C đến +120°C, tùy ý trong lò vi sóng. Phản ứng có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, cao hoặc thấp (ví dụ từ 0,5 bar (50Kpa) đến 5 bar (500Kpa)). Nhìn chung, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Khi $X^1 = OH$, phản ứng chuyển hóa (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) được thực hiện trong các điều kiện của phản ứng Mitsunobu [xem: a) Hughes, D. L. "The Mitsunobu Reaction" *Inorganic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127]. Phản ứng Mitsunobu được thực hiện bằng cách sử dụng triphenylphosphin, hoặc tri-n-butylphosphin, 1,2-bis(dimetylaminophenyl)etan (DPPE), điphenyl(2-pyridyl)phosphin (Ph₂P-Py), (*p*-đimetylaminophenyl)-điphenylphosphin (DAP-DP), tris(4-đimetylaminophenyl)phosphin (tris-DAP), và dialkyl azodicarboxylat thích hợp, ví dụ diethyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD), di-tert-butyl azodicarboxylat, *N,N,N',N'*-tetrametylazodicarboxamit (TMAD), 1,1'-(azodicarbonyl)-đipiperidin (ADDP) hoặc 4,7-đimetyl-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tetrazoxin-3,8-dion (DHTD). Tốt hơn là sử dụng triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD).

Các dung môi trơ dùng cho phản ứng Mitsunobu (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) là, ví dụ, các ete như tetrahydrofuran, diethyl ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, halohydrocacbon như điclotetan, đicloetan hoặc các dung môi khác như axetonitril hoặc dimetylformamit (DMF). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi nêu

trên. Tốt hơn là sử dụng THF hoặc hỗn hợp gồm THF và DMF.

Phản ứng Mitsunobu (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến $+180^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến $+50^{\circ}\text{C}$, tùy ý trong lò vi sóng. Các phản ứng chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, cao hoặc thấp (ví dụ từ 0,5bar (50Kpa) đến 5bar (500Kpa)).

Khi X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, phản ứng chuyển hóa (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) được thực hiện trong các điều kiện của phản ứng thế ái nhân. Trong trường hợp đó, các dung môi trơ dùng cho bước (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) của quy trình là, ví dụ, các ete như diethyl ete, đioxan, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ete hoặc dietylen glycol dimethyl ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, halohydrocacbon như điclotetan, triclotetan, 1,2-đicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như dimethylformamit, dimethyl sulfoxit, *N,N'*-dimethylpropylenure (DMPU), *N*-metylpyrrolidinon (NMP), pyridin, axeton, 2-butanon hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi đã nêu. Tốt hơn là sử dụng axetonitril, DMF hoặc axetonitril kết hợp với dimethylformamit.

Các bazơ thích hợp để dùng cho bước (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) của quy trình là các bazơ vô cơ thông thường. Các bazơ này bao gồm đặc biệt là cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi, natri, kali, canxi hoặc xezi cacbonat, tùy ý có bổ sung iotua của kim loại kiềm, ví dụ kali iotua, các alkoxit của kim loại kiềm như natri hoặc kali metoxit, natri hoặc kali etoxit hoặc natri hoặc kali tert-butoxit, các hydrua của kim loại kiềm như natri hoặc kali hydrua, các amit như natri amit, lithi hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit hoặc lithi diisopropylamit. Tốt hơn là sử dụng kali cacbonat cùng với kali iotua hoặc natri hydrua.

Bazơ thường được sử dụng ở đây với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 3 mol, tính trên 1 mol hợp chất có công thức (IV).

Phản ứng chuyển hóa (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến $+100^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^{\circ}\text{C}$

đến $+80^{\circ}\text{C}$, tùy ý trong lò vi sóng. Phản ứng này có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, cao hoặc thấp (ví dụ từ 0,5 bar (50Kpa) đến 5 bar (500Kpa)). Nhìn chung, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Các dung môi trơ để dùng cho bước (VII) $\rightarrow$ (IV) của quy trình là, ví dụ, các ete như diethyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ete hoặc dietylen glycol dimethyl ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, hoặc các dung môi khác như clobenzen, dimethylformamit, dimethyl sulfoxit, *N,N'*-dimethylpropylenure (DMPU), *N*-metylpyrrolidinon (NMP), pyridin, axeton, 2-butanon hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi đã nêu. Tốt hơn là sử dụng toluen.

Phản ứng chuyển hóa (VII) $\rightarrow$ (IV) thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến $+150^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^{\circ}\text{C}$ đến $+120^{\circ}\text{C}$, tùy ý trong lò vi sóng. Phản ứng này có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, cao hoặc thấp (ví dụ từ 0,5 bar (50Kpa) đến 5 bar (500Kpa)). Nhìn chung, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Bước (X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1) của quy trình tương tự với phản ứng chuyển hóa được gọi là phản ứng ghép đôi Chan-Lam trong các tài liệu. Các dung môi trơ để dùng cho bước (X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1) của quy trình là các ete như 1,4-dioxan hoặc tetrahydrofuran, halohydrocacbon như diclometan, triclometan, 1,2-dicloetan, hoặc các dung môi khác như dimethylformamit (DMF), *N*-metylpyrrolidinon (NMP), axetonitril hoặc dimethyl sulfoxit (DMSO). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi nêu trên. Tốt hơn là, dung môi trơ là hỗn hợp gồm axetonitril và DMSO khi (XI) là este của axit boronic hoặc muối trifloborat, hoặc dung môi trơ là diclometan khi (XI) là axit boronic. Trong một số trường hợp, có lợi nếu bổ sung rây phân tử vào.

Các bazơ thích hợp cho bước (X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1) của quy trình là pyridin, dẫn xuất pyridin, ví dụ DMAP hoặc amin hữu cơ bậc ba, ví dụ diisopropyletylamin hoặc trietylamin. Tốt hơn là, bazơ là trietylamin khi (XI) là este của axit boronic hoặc muối trifloborat, hoặc bazơ là pyridin khi (XI) là axit boronic.

Các chất xúc tác thích hợp để dùng cho bước $(X) + (XI) \rightarrow (I-1)$ của quy trình là các muối đồng(II), ví dụ đồng(II) axetat hoặc đồng(II) triflat, tốt hơn là đồng(II) axetat.

Bước $(X) + (XI) \rightarrow (I-1)$ của quy trình được thực hiện trong điều kiện không khí hoặc trong điều kiện khí quyển chứa oxy.

Phản ứng $(X) + (XI) \rightarrow (I-1)$ thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến $+150^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^{\circ}\text{C}$ đến $+80^{\circ}\text{C}$.

Việc thủy phân nhóm este R^{1A} của hợp chất (I-1) thành các hợp chất có công thức (I-2) được thực hiện bằng cách xử lý các este bằng các axit hoặc bazơ trong dung môi trơ, trong trường hợp xử lý bằng bazơ, muối tạo thành trước tiên được chuyển hóa thành các axit carboxylic tự do bằng cách xử lý với axit. Nhìn chung, việc thủy phân este tốt hơn là được thực hiện với các axit.

Các dung môi trơ thích hợp cho các phản ứng này là nước, diethyl ete, tetrahydrofuran, đioxan hoặc glycol dimetyl ete, hoặc các dung môi khác như axetonitril, axit axetic, dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi nêu trên. Trong trường hợp thủy phân este bằng bazơ, tốt hơn là sử dụng hỗn hợp gồm nước và đioxan, tetrahydrofuran hoặc axetonitril. Để thủy phân các tert-butyl este, trong trường hợp phản ứng với axit trifloaxetic, dung môi được dùng tốt hơn là diclometan, và trong trường hợp phản ứng với hydro clorua, dung môi được dùng tốt hơn là tetrahydrofuran, diethyl ete hoặc đioxan. Để thủy phân các este khác trong các điều kiện axit, tốt hơn là sử dụng axit axetic hoặc hỗn hợp gồm axit axetic và nước.

Các bazơ thích hợp là hydrocacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri hoặc kali hydrocacbonat. Sự ưu tiên được dành cho natri hydrocacbonat.

Các axit thích hợp để thủy phân este thường là axit sulfuric, hydro clorua/axit clohydric, hydro bromua/axit bromhydric, axit phosphoric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit toluensulfonic, axit metansulfonic hoặc axit triflometansulfonic hoặc hỗn hợp của

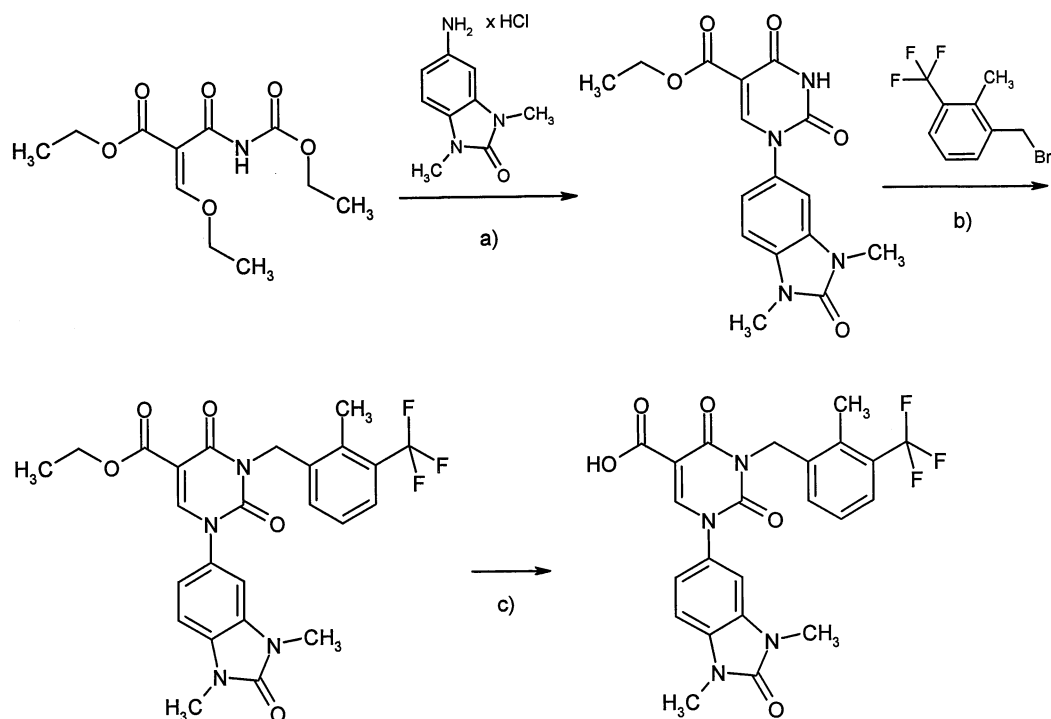
nó, tùy ý có bổ sung nước. Tốt hơn là, axit này là hydro clorua hoặc axit trifloaxetic trong trường hợp tert-butyl este, và axit clohydric kết hợp với axit axetic, và axit sulfuric kết hợp với axit axetic và nước trong trường hợp metyl este và etyl este.

Việc thủy phân este thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 180°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +20°C đến 120°C.

Các phản ứng chuyển hóa này có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, cao hoặc thấp (ví dụ từ 0,5 bar (50Kpa) đến 5 bar (500Kpa)). Nhìn chung, trong mỗi trường hợp, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

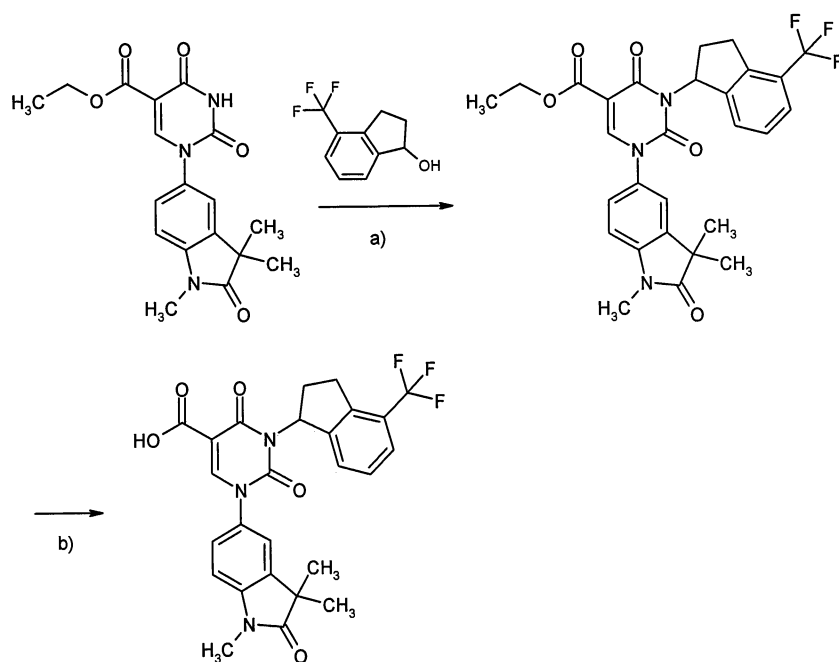
Ví dụ về quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa bởi các sơ đồ tổng hợp sau đây (Sơ đồ từ 1 đến 3):

Sơ đồ 1:



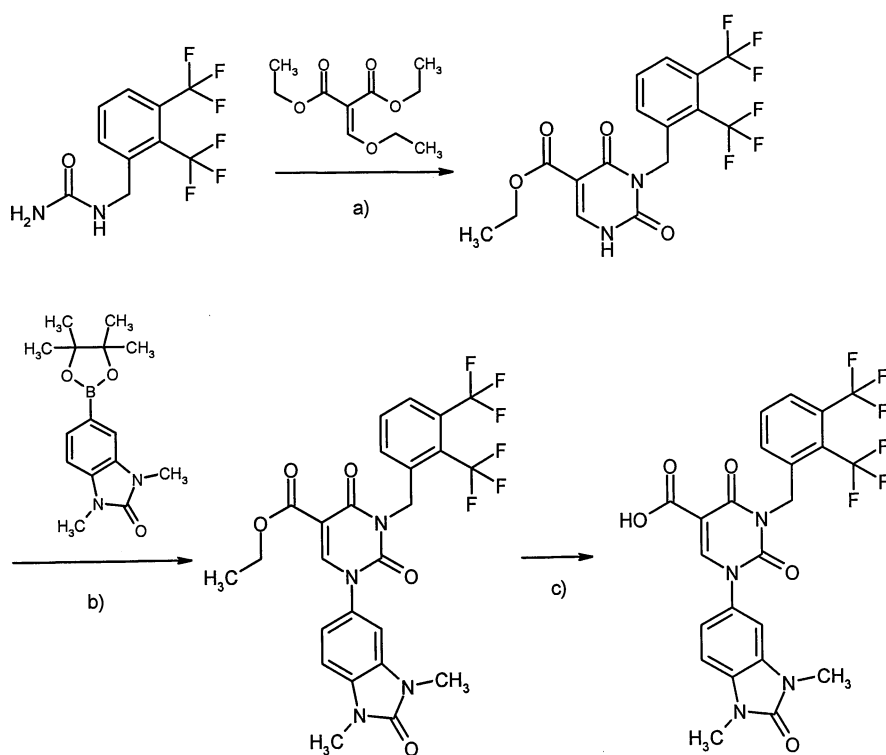
[a): 1. trietylamin, etanol, 80°C; 2. kali *tert*-butoxit, 0°C-80°C; b): K₂CO₃, KI, DMF; c): axit axetic / axit clohydric (2:1), 120°C].

Sơ đồ 2:



[a): triphenylphosphin, DIAD, THF/DMF 1:1, 0°C-RT; b): axit axetic / axit clohydric (2:1), 120°C].

Sơ đồ 3:

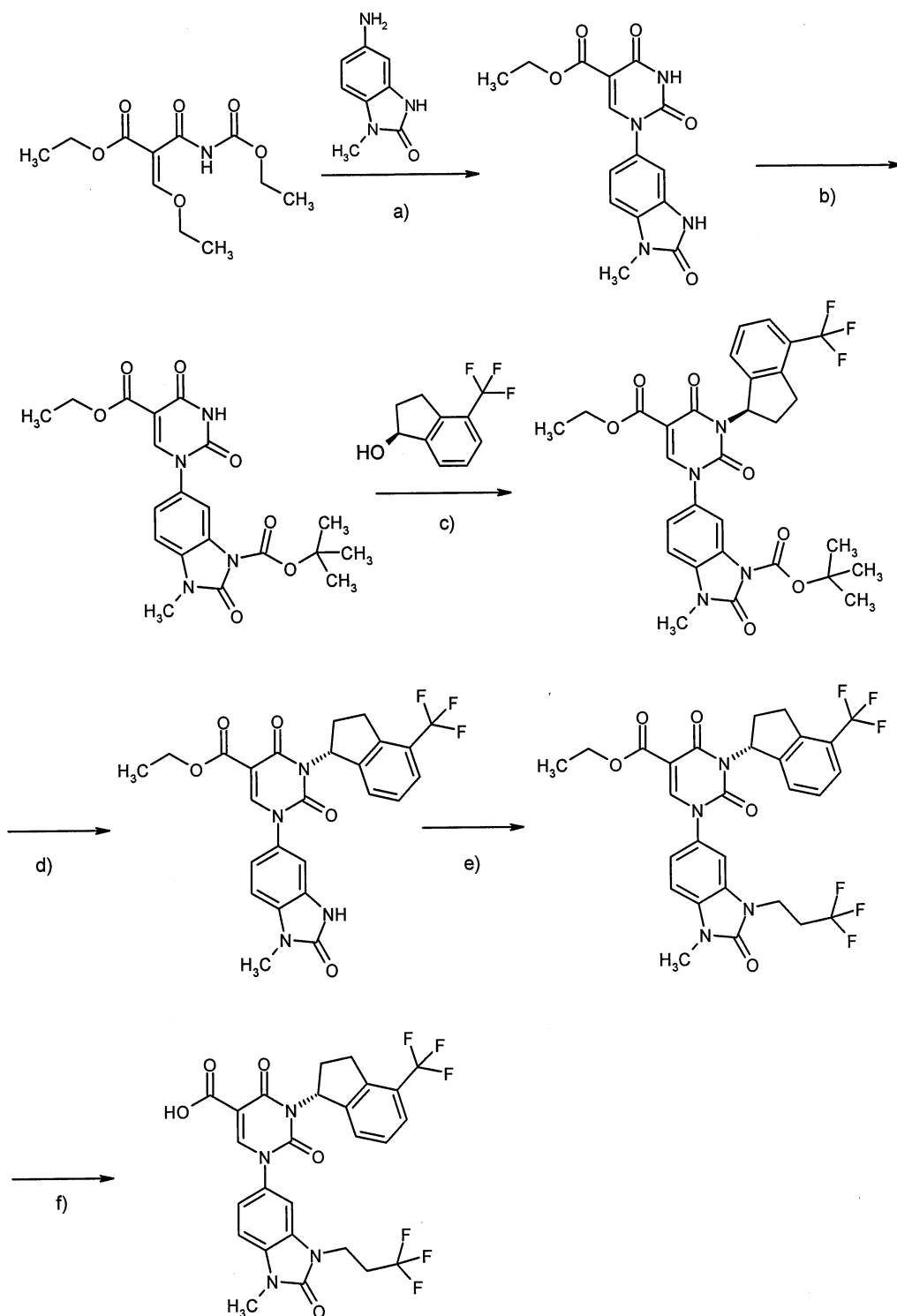


[a): i) 140°C, ii) natri etoxit, etanol, 80°C; b): Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₃CN, DMSO. rây phân tử, 80°C; c): axit axetic / axit clohydric (2:1), 120°C].

Các hợp chất có công thức (II), (III), (V), (VI), (VIII), (IX) và (XI) là sẵn có trên thị trường hoặc đã biết từ các tài liệu, hoặc có thể được điều chế tương tự theo các quy trình đã biết trong các tài liệu.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế tùy ý cũng có thể được điều chế bằng cách chuyển hóa các nhóm chức của các phân tử thể riêng biệt, đặc biệt là các phân tử thể được nêu đối với R³, bắt nguồn từ các hợp chất có công thức (I) thu được từ các quy trình nêu trên. Các phản ứng chuyển hóa này được thực hiện như được mô tả trong phần thí nghiệm của sáng chế, theo các phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết và bao gồm, ví dụ, các phản ứng như thế ái nhân và thế ái điện tử, oxy hóa, khử, hydro hóa, phản ứng cặp đôi được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp, tách loại, alkyl hóa, amin hóa, este hoá, thủy phân este, ete hóa, tách loại ete, tạo cacbonamit, và đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ tạm thời, ví dụ về phản ứng chuyển hóa các nhóm chức có thể được minh họa bởi sơ đồ tổng hợp sau đây (Sơ đồ 4):

Sơ đồ 4:



[a): 1. etanol, 80°C 2. kali *tert*-butoxit 80°C; b): (tBuOCO)₂O, DMAP, DMF / CH₂Cl₂, RT; c) triphenylphosphin, DIAD, THF/DMF 1:1, 0°C-RT; d) CF₃COOH, CH₂Cl₂, RT; e) CF₃CH₂CH₂Br, Cs₂CO₃, KI, DMF, 60°C; f): axit axetic / axit clohydric (2:1),

120°C].

Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính dược lý có giá trị và có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ở người và động vật.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chymaza và vì vậy thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tim mạch, viêm, dị ứng và/hoặc xơ hóa.

Trong sáng chế này, các rối loạn thuộc hệ tim mạch hoặc các rối loạn tim mạch có nghĩa là, ví dụ, các rối loạn sau đây: suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh tăng huyết áp động mạch, bệnh mạch vành tim, chứng đau thắt ngực ổn định và không ổn định, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, sốc, xơ vữa động mạch, chứng phì đại tim, xơ hóa tim, loạn nhịp tâm nhĩ và tâm thất, cơn thiếu máu cục bộ và thoáng qua, đột quỵ, tiền sản giật, các rối loạn tim mạch do viêm, các rối loạn mạch tim và ngoại biên, các rối loạn tưới máu ngoại vi, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi, co thắt động mạch vành và động mạch ngoại vi, chứng huyết khối, các rối loạn huyết khối tắc mạch, sự phát triển bệnh phù, ví dụ phù phổi, phù não, phù thận hoặc phù liên quan đến suy tim, và chứng tái hẹp như sau khi điều trị tan huyết khối, thủ thuật nong lòng mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasty - PTA), phẫu thuật tạo hình động mạch vành bằng cách nong lòng mạch (transluminal coronary angioplasty - PTCA), cấy ghép tim và phẫu thuật nối tắt, và sự tổn hại mạch máu lớn và nhỏ (viêm mạch), sự tổn hại tái tưới máu, chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch, albumin niệu vi lượng, suy cơ tim, rối loạn chức năng nội mô, lượng fibrinogen và LDL tỷ trọng thấp gia tăng làm gia tăng nồng độ chất hoạt hóa /chất ức chế plasminogen 1 (PAI-1).

Trong sáng chế này, thuật ngữ "suy tim" cũng bao gồm các loại bệnh có liên quan hoặc cụ thể hơn, như suy tim mất bù cấp tính, suy tim bên phải, suy tim bên trái, suy tim tổng thể, bệnh về cơ tim do thiếu máu cục bộ, bệnh giãn cơ tim, dị tật tim bẩm sinh, dị tật van tim, đau tim liên quan đến dị tật van tim, hẹp van hai lá, thiếu van hai lá, sự hẹp động mạch chủ, thiếu động mạch chủ, hẹp van ba lá, thiếu van ba lá, hẹp van phổi, thiếu van phổi, dị tật van tim phối hợp, viêm cơ tim (myocarditis), viêm cơ tim mạn tính, viêm cơ tim cấp tính, viêm cơ tim do virus, đau tim do tiểu đường, bệnh

về cơ tim do rượu, các rối loạn dự trữ ở tim, và suy tâm trương và tâm thu.

Các hợp chất theo sáng chế còn thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang (polycystic kidney disease - PCKD) và hội chứng tiết ADH không thích hợp (inappropriate ADH secretion - SIADH).

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn về thận, đặc biệt là thiếu năng thận cấp tính và mạn tính, và suy thận cấp tính và mạn tính.

Trong sáng chế này, thuật ngữ thiếu năng thận cấp tính bao hàm các biểu hiện cấp tính của bệnh thận, của bệnh suy thận và/hoặc thiếu năng thận cần và không cần lọc máu, và cũng như các rối loạn thận cơ bản hoặc có liên quan như giảm tưới máu ở thận, giảm huyết áp trong quá trình lọc máu, sự thiếu hụt thể tích (ví dụ mất nước, mất máu), sốc, viêm thận-tiểu-cầu cấp tính, hội chứng ure huyết cao - tan huyết (haemolytic-uraemic syndrome - HUS), tai biến mạch (chứng huyết khối hoặc chứng nghẽn mạch động mạch hoặc tĩnh mạch), chứng nghẽn mạch do cholesterol, bệnh thận Bence-Jones cấp tính trong trường hợp u tương bào, tắc nghẽn dòng trên mạch hoặc dưới mạch cấp tính, các rối loạn về thận do hệ miễn dịch như sự thải loại khi cấy ghép thận, các rối loạn thận gây ra do phức hợp miễn dịch, nồng độ tiết niệu, tăng lượng phosphatase kiềm trong máu và/hoặc các rối loạn thận cấp tính được đặc trưng bởi việc cần thiết phải lọc máu, bao gồm trong trường hợp cắt bỏ một phần thận, loại nước nhờ lợi tiểu cưỡng bức, tăng huyết áp không kiểm soát được đối với bệnh tăng huyết áp ác tính, tắc nghẽn và nhiễm khuẩn và thoái hóa dạng tinh bột đường tiết niệu, và các rối loạn toàn thân với các yếu tố cầu thận, như các rối loạn toàn thân liên quan đến thấp khớp-miễn dịch, ví dụ bệnh ban đỏ luput, chứng huyết khối động mạch thận, chứng huyết khối tĩnh mạch thận, nhiễm toan ống thận và thận do dùng thuốc giảm đau, và các rối loạn kể thận cấp tính do tác nhân tương phản tia X và thuốc gây ra.

Trong sáng chế, thuật ngữ thiếu năng thận mạn tính bao hàm các biểu hiện bệnh thận mạn tính, suy thận và/hoặc thiếu năng thận cần và không cần lọc máu, và cũng bao hàm các rối loạn thận cơ bản hoặc có liên quan như giảm tưới máu ở thận, giảm

huyết áp trong quá trình lọc máu, tắc đường tiết niệu, bệnh tiểu cầu thận, protein-niêu tiểu cầu và ống thận, phù thận, chứng huyết niệu, viêm thận-tiểu-cầu sơ cấp, thứ cấp và mạn tính, viêm thận-tiểu-cầu màng và tăng sinh màng, hội chứng Alport, xơ cứng tiểu cầu thận, các rối loạn ống-kẽ thận, các rối loạn bệnh thận như bệnh thận sơ cấp và bẩm sinh, viêm thận, các rối loạn miễn dịch ở thận như sự thải loại khi cấy ghép thận, các rối loạn thận gây ra do phức hợp miễn dịch, bệnh thận do tiểu đường và không do tiểu đường, viêm bề thận, nang thận, xơ hóa thận, xơ hóa thận tăng huyết áp và hội chứng hư thận, có thể được mô tả đặc trưng nhờ chẩn đoán, ví dụ, bởi by creatinin và/hoặc sự bài tiết nước giảm bất thường, nồng độ ure, nitơ, kali và/hoặc creatinine trong máu gia tăng bất thường, hoạt tính của các enzyme ở thận thay đổi, ví dụ glutamyl synthetaza, độ thẩm thấu nước tiểu hoặc thể tích nước tiểu thay đổi, albumin niệu vi lượng gia tăng, albumin niệu lượng lớn, thương tổn động mạch nhỏ và tiểu cầu, nong ống tiết niệu, tăng lượng phosphataza kiềm trong máu và/hoặc cần phải lọc máu, và trong trường hợp caxinoma tế bào thận, sau khi cắt bỏ một phần thận, loại nước nhờ lợi tiểu cưỡng bức, tăng huyết áp không kiểm soát được với bệnh tăng huyết áp ác tính, tắc nghẽn và nhiễm khuẩn và thoái hóa dạng tinh bột đối với đường tiết niệu, và các rối loạn toàn thân với các yếu tố tiểu cầu, như các rối loạn toàn thân do thấp khớp-miễn dịch, ví dụ bệnh ban đỏ luput, và cũng như hẹp động mạch thận, chứng huyết khối động mạch thận, chứng huyết khối tĩnh mạch thận, bệnh thận do dùng thuốc giảm đau và nhiễm toan ống thận. Ngoài ra còn có các rối loạn kẽ thận mạn tính do các chất tương phản tia X và thuốc gây ra, hội chứng trao đổi chất và loạn tăng lipid huyết. Sáng chế cũng bao hàm việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa di chứng do thiếu năng thận, ví dụ phù phổi, đau tim, tăng ure huyết, bệnh thiếu máu, nhiễu loạn các chất điện phân (ví dụ tăng canxi huyết, giảm nồng độ natri trong máu) và xáo trộn trao đổi chất ở xương và hydrat cacbon.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension - PAH) và các dạng khác của bệnh tăng huyết áp phổi (pulmonary hypertension - PH), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), hội chứng suy hô

hấp cấp (acute respiratory distress syndrome - ARDS), thương tổn phổi cấp tính (acute lung injury - ALI), thiếu hụt alpha-1-antitrypsin (alpha-1-antitrypsin deficiency - AATD), bệnh xơ hoá phổi, tràn khí phổi (ví dụ tràn khí phổi do hút thuốc gây ra), bệnh xơ nang (cystic fibrosis - CF), hội chứng mạch vành cấp tính (acute coronary syndrome - ACS), viêm cơ tim (heart muscle inflammation - viêm cơ tim) và các rối loạn tim tự miễn khác (viêm màng ngoài tim, viêm màng trong tim, viêm van tim, viêm động mạch chủ, bệnh về cơ tim), sốc tim, phình mạch, nhiễm khuẩn huyết (SIRS), suy đa cơ quan (multiple organ failure - MODS, MOF), các rối loạn thận do viêm, các rối loạn ruột mạn tính (IBD, bệnh Crohn's, UC), viêm tụy, viêm phúc mạc, các rối loạn do thấp khớp, các rối loạn do viêm da và các rối loạn viêm mắt.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn hen có mức độ nghiêm trọng khác nhau với đặc tính không liên tục hoặc liên tục (bệnh hen do khúc xạ, bệnh hen cuồng phổi, bệnh hen dị ứng, hen nội sinh, hen ngoại sinh, bệnh hen do thuốc hoặc bụi gây ra), các dạng viêm phế quản khác nhau (viêm phế quản mãn tính, viêm phế quản lây nhiễm, viêm phế quản ưa eosin), viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, giãn phế quản, viêm phổi, viêm phổi kẽ tự phát, bệnh phổi của nhà nông và các rối loạn có liên quan, ho và cảm lạnh (chứng ho do viêm mạn tính, ho do khám bệnh hoặc điều trị gây ra), viêm niêm mạc mũi (bao gồm viêm mũi có liên quan đến thuốc, viêm mũi vận mạch và viêm mũi dị ứng theo mùa, ví dụ dị ứng của niêm mạc mũi và đường hô hấp gây ra bởi kích thích từ bên ngoài) và polyp.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn xơ hóa các cơ quan bên trong, ví dụ xơ hóa phổi, tim, thận, tủy xương và cụ thể là gan, và cũng như xơ hóa da và các rối loạn mắt do xơ hóa. Trong sáng chế, thuật ngữ "các rối loạn xơ hóa" bao hàm đặc biệt là các thuật ngữ sau: xơ hóa gan, bệnh xơ gan ở gan, bệnh xơ hoá phổi, xơ hóa trong cơ tim, bệnh về cơ tim, bệnh thận, viêm thận-tiểu-cầu, xơ hóa kẽ thận, sự tổn hại xơ hóa do bệnh đái tháo đường gây ra, xơ hóa tủy xương và các rối loạn xơ hóa tương tự, bệnh cứng bì, bệnh cứng bì khu trú, sẹo lồi, sẹo phì đại (cũng như sau các quá trình phẫu thuật), bết, bệnh vồng mạc do đái

tháo đường gây ra và tăng sinh dịch kính võng mạc.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để kiểm soát sự tạo sẹo sau phẫu thuật, ví dụ tạo ra do phẫu thuật tăng nhãn áp.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm mỹ phẩm trong trường hợp da lão hóa và da sùng hóa.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn lipid máu (tăng cholesterol huyết, tăng triglycerit huyết, nồng độ triglycerit huyết tương sau bữa ăn gia tăng, giảm alphalipoprotein huyết, tăng lipid huyết phối hợp), bệnh thận và bệnh thần kinh), ung thư (ung thư da, các khối u não, ung thư vú, các khối u tủy xương, bệnh bạch cầu, sarcoma mỡ, carcinom hệ tiêu hoá, gan, tụy, phổi, thận, đường tiết niệu, tuyến tiền liệt và đường sinh dục, và cũng như các khối u ác tính thuộc hệ tăng sinh lympho, ví dụ u lympho Hodgkin's và non-Hodgkin's), các rối loạn thuộc hệ tiêu hoá và thuộc bụng (viêm ruột, viêm lợi, viêm nha chu, viêm thực quản, viêm dạ dày - ruột ưa eosin, bệnh tế bào bón, bệnh Crohn's, viêm ruột kết, viêm ruột thẳng, ngứa hậu môn, tiêu chảy, bệnh tạng phù, viêm gan, viêm gan mạn tính, xơ hóa gan, bệnh xơ gan, viêm tụy và viêm túi mật), các rối loạn ở da (các rối loạn dị ứng da, bệnh vẩy nến, viêm nang lông, nấm eczema, viêm da thần kinh, các dạng viêm da khác, và cũng bao gồm viêm giác mạc, bóng nước, viêm mạch, viêm mô tế bào, viêm lớp mỡ da, bệnh ban đỏ luput, ban đỏ, u lympho, ung thư da, hội chứng Sweet's, hội chứng Weber-Christian, tạo sẹo, mụn com, cước), các rối loạn thuộc hệ xương và khớp, và cũng bao gồm các rối loạn thuộc cơ xương (các dạng viêm khớp khác nhau, các dạng bệnh khớp khác nhau, bệnh cứng bì và các rối loạn khác nhau với các thành phần viêm hoặc miễn dịch, ví dụ hội chứng cận ung thư, trong trường hợp các phản ứng thải loại sau khi grafted các cơ quan và dùng để làm lành vết thương và tăng sinh mạch máu, đặc biệt là trong trường hợp vết thương mạn tính.

Các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) còn thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nhãn khoa, ví dụ bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng nhãn áp với

huyết áp bình thường, nhãn áp cao và tổ hợp của chúng, thoái hoá điểm vàng do tuổi tác (age-related macular degeneration - AMD), AMD khô hoặc không dịch rỉ, AMD ẩm hoặc dịch rỉ hoặc tân tạo mạch, tạo mạch mới màng mạch (choroidal neovascularization - CNV), bong võng mạc, bệnh võng mạc do đái tháo đường gây ra, thương tổn dạng teo đối với biểu mô sắc tố võng mạc (retinal pigment epithelium - RPE), tổn thương phì đại đối với chất tạo màu biểu mô võng mạc (RPE), bệnh phù điểm vàng do tiểu đường, sự tắc tĩnh mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch màng mạch võng mạc, bệnh phù điểm vàng, bệnh phù điểm vàng do tắc tĩnh mạch võng mạc, chứng tăng sinh mạch máu ở phía trước mắt, ví dụ chứng tăng sinh mạch máu giác mạc, ví dụ theo sau chứng viêm giác mạc, cấy ghép giác mạc hoặc tạo hình giác mạc, chứng tăng sinh mạch máu giác mạc do chứng giảm oxy huyết (mang kính áp tròng trong thời gian dài), viêm màng kết do mòng thịt, bệnh phù dưới võng mạc và bệnh phù trong võng mạc.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhãn áp tăng và cao do xuất huyết tiền phòng do chấn thương, bệnh phù gàn ổ mắt, tồn lưu viscoelastic (chất nhầy phẫu thuật mắt) sau phẫu thuật, viêm trong mắt, sử dụng corticosteroid, tắc nghẽn đồng tử hoặc gây ra tự phát, và tăng nhãn áp sau khi cắt bè củng mạc và do các tình trạng bệnh trước phẫu thuật.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất theo sáng chế để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng suy tim, bệnh tăng huyết áp phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh hen, suy thận, bệnh thận, các rối loạn xơ hóa các bộ phận bên trong cơ thể và xơ hóa da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc, nếu cần, cùng với các hoạt chất khác. Vì vậy, sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một trong số các

hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác nữa, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nêu trên. Ví dụ được ưu tiên về tổ hợp hoạt chất thích hợp bao gồm:

các hợp chất ức chế dòng thác tải nạp tín hiệu, các hợp chất được nêu làm ví dụ và được ưu tiên được chọn từ nhóm gồm các chất ức chế kinaza, đặc biệt là từ nhóm gồm các chất ức chế tyrosin kinaza và/hoặc serin/threonin kinaza;

các hợp chất ức chế quá trình thoái hóa và biến đổi của chất gian bào ngoài tế bào, các hợp chất được nêu làm ví dụ và được ưu tiên là các chất ức chế metaloproteaza mạng nền (matrix metalloproteases - MMP), đặc biệt là các chất ức chế stromelysin, collagenaza, gelatinaza và aggrecanaza (trong bản mô tả này đặc biệt là các chất ức chế MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 và MMP-13) và metalloelastaza (MMP-12);

các hợp chất phong bế việc gắn kết serotonin với các thụ thể của nó, các hợp chất được nêu làm ví dụ và được ưu tiên là các chất đối kháng thụ thể 5-HT_{2b};

nitrat hữu cơ và chất cho NO, ví dụ natri nitroprusside, nitroglycerin, isosorbide mononitrat, isosorbide đinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO dùng để hít;

các chất kích thích guanylat xyclaza hòa tan không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc máu, cụ thể như các hợp chất được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 và WO 03/095451;

các chất hoạt hóa guanylat xyclaza hòa tan không phụ thuộc NO và máu, cụ thể như các hợp chất được mô tả trong WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;

chất tương tự prostacyclin, các hợp chất được nêu làm ví dụ và được ưu tiên là iloprost, beraprost, treprostinil hoặc epoprostenol;

các hợp chất ức chế epoxit hydrolaza hòa tan (soluble epoxide hydrolase - sEH), ví dụ *N,N'*-dixyclohexylure, axit 12-(3- α -adamantan-1-yl-ureido) dodecanoic hoặc 1- α -adamantan-1-yl-3-{5-[2-(2-etoxyetoxy)etoxy]pentyl}ure;

các hợp chất ảnh hưởng đến sự chuyển hóa năng lượng của tim, ví dụ về các hợp chất được ưu tiên là etomoxir, đicloaxetat, ranolazin hoặc trimetazidin;

các hợp chất ức chế quá trình thoái hóa guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphate - cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphate - cAMP), ví dụ các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là PDE 5 các chất ức chế như sildenafil, vardenafil và tadalafil;

các chất chống huyết khối, ví dụ về các chất chống huyết khối được ưu tiên được chọn từ nhóm gồm các chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông tụ hoặc các chất tiền phân hủy fibrin;

các hoạt chất gây giảm huyết áp, ví dụ về các hoạt chất được ưu tiên được chọn từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE (enzym chuyển hóa angiotensin - Angiotensin Converting Enzyme), các chất ức chế vasopeptidaza, chất đối kháng nội mô, các chất ức chế renin, chất phong bế thụ thể alpha, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, và các chất ức chế rho kinaza và các chất lợi tiểu;

chất đối kháng thụ thể vasopressin, ví dụ về các chất đối kháng được ưu tiên là conivaptan, tolvaptan, lixivaptan, mozavaptan, satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 hoặc BAY 86-8050;

các chất giãn phế quản, ví dụ về các chất giãn phế quản được ưu tiên được chọn từ nhóm gồm các chất chủ vận thụ thể beta-adrenergic, đặc biệt là albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalin, formoterol hoặc salmeterol, hoặc từ nhóm gồm chất ức chế các xung thần kinh đối giao cảm, đặc biệt là ipratropium bromua;

chất chống viêm, ví dụ về các chất chống viêm được ưu tiên được chọn từ nhóm gồm các glucocorticoit, đặc biệt là prednison, prednisolon, methylprednisolon, triamcinolon, dexamethason, beclomethason, betamethason, flunisolid, budesonid hoặc fluticason; và/hoặc

các hoạt chất biến đổi quá trình chuyển hóa lipid, ví dụ về các hoạt chất được ưu tiên được chọn từ nhóm gồm chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesterol, các chất được nêu làm ví dụ và được ưu tiên là chất ức chế enzym khử HMG-CoA hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế CETP, các chất ức chế MTP, chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế hấp thụ cholesterol, các chất ức chế lipaza, chất hấp phụ polyme axit mật, các chất ức chế tái hấp thụ axit mật và chất đối kháng lipoprotein (a).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với chất ức chế kinaza, ví dụ và được ưu tiên là bortezomib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafarnib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, fasudil, lonidamin, leflunomid, BMS-3354825 hoặc Y-27632.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với chất đối kháng thụ thể serotonin, ví dụ và được ưu tiên là PRX-08066.

Các chất chống huyết khối tốt hơn được hiểu là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm các chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông tụ hoặc các chất tiền phân huỷ fibrin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế kết tụ tiểu cầu, ví dụ và được ưu tiên là aspirin, clopidogrel, ticlopidin hoặc dipyridamol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế trombin, ví dụ về các hợp chất được ưu tiên là ximelagatran, melagatran, bivalirudin hoặc clexan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng GPIIb/IIIa, ví dụ về các chất đối kháng được ưu tiên là tirofiban hoặc abciximab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế yếu tố Xa, ví dụ về các chất ức chế được ưu tiên này là rivaroxaban, DU-176b, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với heparin hoặc dẫn xuất heparin phân tử lượng thấp (low molecular weight - LMW).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng vitamin K, ví dụ về chất đối kháng được ưu tiên là coumarin.

Tốt hơn là các chất giảm huyết áp được hiểu có nghĩa là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, chất đối kháng nội mô, các chất ức chế renin, chất phong bế thụ thể alpha, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, các chất ức chế rho kinaza, và các chất lợi tiểu.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng canxi, ví dụ về các chất đối kháng được ưu tiên là nifedipine, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất phong bế thụ thể alpha-1, ví dụ về chất phong bế được ưu tiên là prazosin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất phong bế thụ thể beta, ví dụ về các chất phong bế được ưu tiên là propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng angiotensin AII, ví dụ về các chất đối kháng angiotensin AII được ưu tiên là losartan, candesartan, valsartan, telmisartan hoặc embursatan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế ACE, ví dụ về các chất ức chế ACE được ưu tiên là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặc trandopril.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng nội mô, ví dụ về các chất đối kháng nội mô được ưu tiên là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế renin, ví dụ về các chất ức chế renin được ưu tiên là aliskiren, SPP-600 hoặc SPP-800.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, ví dụ về các chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit được ưu tiên là spironolacton hoặc eplerenon.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế rho kinaza, ví dụ về các chất ức chế rho kinaza được ưu tiên là fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A hoặc BA-1049.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất lợi tiểu, ví dụ về các chất lợi tiểu được ưu tiên là furosemid.

Tốt hơn là, các chất biến đổi quá trình chuyển hóa lipit được hiểu có nghĩa là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm các chất ức chế CETP, chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesterol như chất ức chế enzym khử HMG-CoA hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT,

các chất ức chế MTP, chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế hấp thụ cholesterol, chất hấp phụ axit mật polyme, các chất ức chế tái hấp thụ axit mật, các chất ức chế lipaza và các chất đối kháng lipoprotein(a).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế CETP, ví dụ về các chất ức chế CETP được ưu tiên là torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 hoặc vacxin CETP (Avant).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, ví dụ về các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp được ưu tiên là D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirome (CGS 26214).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế enzym khử HMG-CoA từ nhóm các statin, ví dụ về các statin được ưu tiên là lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, ví dụ về các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen được ưu tiên là BMS-188494 hoặc TAK-475.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế ACAT, ví dụ về chất ức chế ACAT được ưu tiên là avasimibe, melinamid, pactimibe, eflocimibe hoặc SMP-797.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế MTP, ví dụ về chất ức chế MTP được ưu tiên là implitapide, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất chủ vận PPAR-gamma, ví dụ về chất chủ vận PPAR-gamma được ưu tiên là pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế

được dùng cùng với chất chủ vận PPAR-delta, ví dụ về chất chủ vận PPAR-delta được ưu tiên là GW 501516 hoặc BAY 685042.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế hấp thụ cholesterol, ví dụ về chất ức chế hấp thụ cholesterol được ưu tiên là ezetimibe, tiquesid hoặc pamaquesid.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế lipza, ví dụ về chất ức chế lipza được ưu tiên là orlistat.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất hấp phụ axit mật polyme, ví dụ về chất hấp phụ axit mật polyme được ưu tiên là cholestyramin, colestipol, colesolvam, Cholestagel hoặc colestimid.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế tái hấp thụ axit mật, ví dụ về chất ức chế tái hấp thụ axit mật được ưu tiên là ASBT (= IBAT) các chất ức chế, ví dụ AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng lipoprotein(a), ví dụ về chất đối kháng lipoprotein(a) được ưu tiên là gemcabene canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, điển hình là cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, được dùng, và việc sử dụng thuốc này cho những mục đích nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng toàn thân và/hoặc cục bộ. Để dùng cho mục đích này, chúng có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ bằng cách dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hoá, dùng qua phổi, mũi, dưới lưỡi, lưỡi, má, trực tràng, da, qua da, màng kết, qua đường tai, hoặc dùng dưới dạng mô cấy hoặc stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở các dạng dùng thích hợp cho những đường dùng này.

Các dạng thích hợp để dùng qua đường miệng là các dạng hoạt động như đã biết và giải phóng các hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến và chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén chưa được bao hoặc được bao, ví dụ bằng lớp bao chống được dịch dạ dày hoặc các lớp bao không tan hoặc tan chậm kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc viên bao phim/ viên dẹt phân rã một cách nhanh chóng trong khoang miệng, viên bao phim/đông khô hoặc viên nang (ví dụ viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bao đường, hạt, viên tròn, bột, nhũ tương, hỗn dịch, sol khí hoặc dung dịch.

Việc dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá có thể bỏ qua bước hấp thụ (ví dụ dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong cột sống hoặc trong thất lưng) hoặc bao gồm bước hấp thụ (ví dụ dùng bằng cách hít, trong cơ, dưới da, trong da, dưới da hoặc trong bụng). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hoá bao gồm chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, đông khô hoặc bột vô trùng.

Đối với các đường dùng khác, ví dụ về các dạng thích hợp là thuốc để hít (bao gồm chế phẩm hít dạng bột, chế phẩm dạng mù, sol khí), thuốc nhỏ mũi, dung dịch hoặc dạng phun xịt; viên nén để dùng cho lưỡi, dưới lưỡi hoặc dùng trong má, viên bao phim/viên dẹt hoặc viên nang, thuốc đạn, các chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt, viên nang dùng cho âm đạo, hỗn dịch chứa nước (thuốc xức, hỗn hợp lắc), hỗn dịch ưa chất béo, thuốc mỡ, kem, hệ trị liệu qua da (ví dụ cao dán), sữa, dịch đặc, bột, bột rắc, mô cấy hoặc stent.

Tốt hơn là dùng qua đường miệng và dùng ngoài đường tiêu hoá, đặc biệt là dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch và dùng qua đường xông.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng được dụng đã nêu. Việc bào chế có thể được thực hiện theo cách đã biết, bằng cách trộn với tá dược

trơ, không độc, được dụng. Các tá dược như vậy bao gồm các chất mang (ví dụ vi tinh thể xenluloza, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ polyetylen glycol dạng lỏng), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ natri đodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất kết dính (ví dụ polyvinylpyrrolidon), polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ albumin), chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hoá, ví dụ axit ascorbic), chất màu (ví dụ các chất tạo màu vô cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất tạo hương và/hoặc các chất điều chỉnh mùi.

Nhìn chung, trong trường hợp dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá, người ta nhận thấy để đạt được kết quả hữu hiệu, có lợi nếu lượng dùng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1mg/kg, tốt hơn là khoảng 0,01 đến 0,5mg/kg thể trọng. Trong trường hợp dùng thuốc qua đường miệng, liều dùng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn là khoảng 0,01 đến 20mg/kg và tốt nhất là từ 0,1 đến 10mg/ kg thể trọng.

Mặc dù vậy, lượng này có thể cần phải lệch khỏi những lượng đã chỉ ra, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng của mỗi cá nhân đối với hoạt chất, loại chế phẩm, và thời gian hoặc khoảng cách giữa các lần dùng. Chẳng hạn, lượng nhỏ hơn lượng tối thiểu nêu trên có thể là đủ trong một số trường hợp, trong khi lượng lớn hơn giới hạn trên đã nêu cần phải được sử dụng trong các trường hợp khác. Trong trường hợp dùng với lượng lớn hơn, có thể thích hợp nếu chia chúng thành vài liều riêng biệt trong một ngày.

Sáng chế được minh họa bởi các ví dụ thực hiện sau đây. Sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Tỷ lệ phần trăm trong các thử nghiệm và ví dụ sau đây, trừ khi có chỉ dẫn khác, là tỷ lệ phần trăm theo khối lượng; các phần là phần theo khối lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ đối với chất lỏng/dung dịch lỏng, trừ khi có chỉ dẫn khác, trong mỗi trường hợp được dựa trên thể tích.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt:

Ac	axetyl
aq.	nước, dung dịch nước
br.d	vạch đôi rộng (NMR)
br.m	vạch đa rộng (NMR)
br.s	vạch đơn rộng (NMR)
br.t	vạch ba rộng (NMR)
c	cô đặc
cat.	xúc tác
TLC	sắc ký lớp mỏng
DCI	ion hoá hóa học trực tiếp (trong MS)
dist.	được chưng cất
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetylamino pyridin
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
DSC	phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân
EDC	<i>N'</i> -(3-dimetylamino propyl)- <i>N</i> -etylcarbodiimit hydroclorua
ee	lượng dư chất đồng phân đối ảnh
ent	tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, chất đồng phân đối ảnh

eq.	đương lượng
ESI	ion hoá bằng phun điện (trong MS)
Et	Etyl
GC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký khí
h	giờ
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroni hexaflophosphat
HOBt	1-hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol hydrat
HPLC	sắc ký lỏng cao áp hiệu năng cao
conc.	được cô
LC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký lỏng
Me	metyl
min	phút
MPLC	sắc ký lỏng áp suất trung bình
MS	phổ khối
MTBE	metyl <i>tert</i> -butyl ete
NMR	quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	paladi trên than hoạt tính
Ph	phenyl
PyBOP	benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat
quant.	định lượng (trong trường hợp hiệu suất)
rac	racemic, triệt quang

RT	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian lưu (trong HPLC)
m.p.	điểm nóng chảy
tBu	<i>tert</i> -butyl
tert	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
TFAA	anhydrua trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TPPO	triphenylphosphin oxit
UV	quang phổ cực tím
cf.	xem
v/v	tỷ lệ thể tích / thể tích (của dung dịch)

Phương pháp HPLC, GC-MS và LC-MS:

Phương pháp 1: thiết bị: Hệ Waters ACQUITY SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 50 x 1mm; chất rửa giải A: 1l nước + 0,25ml axit formic 99%, chất rửa giải B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; Tốc độ dòng: 0,40ml/phút; phát hiện bằng UV: 210 – 400nm.

Phương pháp 2: loại thiết bị MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; loại thiết bị HPLC: Agilent 1100 Serie; cột: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4mm; chất rửa giải A: 1l nước + 0,5ml axit formic 50%, chất rửa giải B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic 50%; gradien: 0,0 phút 100% A $\rightarrow$ 3,0 phút 10% A $\rightarrow$ 4,0 phút 10% A $\rightarrow$ 4,01 phút 100% A (dòng 2,5ml) $\rightarrow$ 5,00 phút 100% A; lò: 50°C; Tốc độ dòng: 2ml/phút; phát hiện bằng UV: 210nm.

Phương pháp 3: thiết bị: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; cột:

Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ m 50 x 1mm; chất rửa giải A: 1l nước + 0,5ml axit formic 50%, chất rửa giải B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic 50%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 0,1 phút 90% A $\rightarrow$ 1,5 phút 10% A $\rightarrow$ 2,2 phút 10% A lò: 50°C; Tốc độ dòng: 0,33ml/phút; phát hiện bằng UV: 210nm.

Phương pháp 4: thiết bị: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ m 50 x 1mm; chất rửa giải A: 1l nước + 0,5ml axit formic 50%, chất rửa giải B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic 50%; gradien: 0,0 phút 97% A $\rightarrow$ 0,5 phút 97% A $\rightarrow$ 3,2 phút 5% A $\rightarrow$ 4,0 phút 5% A lò: 50°C; Tốc độ dòng: 0,3ml/phút; phát hiện bằng UV: 210nm.

Phương pháp 5 (LC-MS): thiết bị: Waters ACQUITY SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 30 x 2mm; chất rửa giải A: 1l nước + 0,25ml axit formic 99%, chất rửa giải B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A lò: 50°C; Tốc độ dòng: 0,60ml/phút; phát hiện bằng UV: 208 – 400nm.

Phương pháp 6 (GC-MS): thiết bị: Micromass GCT, GC6890; cột: Restek RTX-35, 15m x 200 μ m x 0,33 μ m; tốc độ dòng heli không đổi: 0,88ml/phút; lò: 70°C; đầu vào 250°C; gradien: 70°C, 30°C/phút $\rightarrow$ 310°C (giữ trong 3 phút).

Phương pháp 7 (HPLC điều chế): cột: Reprosil C18, 10 μ m, 250mm x 30mm. Chất rửa giải A: axit formic 0,1% trong nước, chất rửa giải B: axetonitril; Tốc độ dòng: 50ml/phút; chương trình: 0 đến 6 phút: 90% A /10% B; 6 phút đến 27 phút: gradien đến 95% B; 27 phút đến 38 phút 95% B; 38 phút đến 39 phút gradien đến 10% B; 39 phút đến 43 phút (cuối cùng): 60% A/40% B. Có thể có những thay đổi một chút đối với gradien.

Phương pháp 8 (HPLC điều chế):cột: Reprosil C18, 10 μ m, 250mm x 30mm. chất rửa giải A: axit formic 0,1% trong nước, chất rửa giải B: metanol; Tốc độ dòng: 50ml/phút; chương trình: 0 đến 4,25 phút: 60% A /40% B; 4,25 đến 4,50 phút: gradien đến 60% B; 4,50 phút đến 17 phút gradien đến 100% B; 17 phút đến 19,50 phút 100% B; 19,50 phút đến 19,75 phút gradien đến 40% B; 19,75 đến 22 phút (cuối cùng): 60%

A/ 40% B. Có thể có thay đổi một chút đối với gradien.

Phương pháp 9 (HPLC điều chế): cột: Sunfire C18, 5 μ m, 250mm x 20mm. chất rửa giải metanol / TFA 1% trong nước 50/50; Tốc độ dòng: 25ml/phút; phát hiện 210nm, nhiệt độ 40°C.

Phương pháp 10 (HPLC điều chế): cột: Sunfire C18, 5 μ m, 250mm x 20mm. chất rửa giải axetonitril / TFA 1% trong nước 55 / 45; Tốc độ dòng: 25ml/phút; phát hiện 210nm, nhiệt độ 40°C.

Phương pháp 11: (HPLC điều chế):cột: Reprosil C18, 10 μ m, 250mm x 40mm. chất rửa giải A: axit formic 0,1% trong nước, chất rửa giải B: axetonitril; Tốc độ dòng: 50ml/phút. Chương trình: 0-6 phút: 90% A /10% B; 6-40 phút: gradien đến 95% B; 40-53 phút: 5% A /95% B; 53,01-54 phút: gradien đến 10% B; 54,01-57 phút: 90% A /10% B.

Phương pháp 12 (HPLC không đối xứng điều chế): cột Daicel Chiralpak AD-H 250mm x 20mm; Tốc độ dòng: 20ml/phút; chất rửa giải: *iso*-propanol / ethanol / *iso*-hexan 15:15:70 (thể tích/thể tích/thể tích); bộ dò 230nm.

Phương pháp 13 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250mm x 4,6mm; nhiệt độ 30°C; Tốc độ dòng: 1ml/phút; chất rửa giải: *iso*-propanol / ethanol / *iso*-hexan 15:15:70 (thể tích/thể tích/thể tích); bộ dò 220nm.

Phương pháp 14 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak AS-H 5 μ m, 250mm x 4,6mm; nhiệt độ 30°C; Tốc độ dòng: 1ml/phút; chất rửa giải: ethanol / *iso*-hexan 50:50 có bổ sung 1% nước và 0,2% axit trifloaxetic; bộ dò 220nm.

Phương pháp 15 (HPLC điều chế): như Phương pháp 7 nhưng với cột Chromatorex C18 250mm x 30mm.

Phương pháp 16 (HPLC không đối xứng điều chế): cột Daicel Chiralpak AZ-H 250mm x 20mm; Tốc độ dòng: 20ml/phút; chất rửa giải: ethanol / *iso*-hexan 50:50 (thể tích/thể tích) có bổ sung 1% nước và 0,2% axit trifloaxetic; bộ dò 230nm.

Phương pháp 17 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak AZ-H 5 μ m,

250mm x 4,6mm; nhiệt độ 40°C; Tốc độ dòng: 1ml/phút; chất rửa giải: etanol / *iso*-hexan 50:50 (thể tích/thể tích) có bổ sung 1% nước và 0,2% axit trifloaxetic; bộ dò 220nm.

Phương pháp 18 (HPLC không đối xứng điều chế): cột Daicel Chiralpak AD-H 250mm x 20mm; Tốc độ dòng: 20ml/phút; chất rửa giải: *iso*-propanol / *iso*-hexan 50:50 (thể tích/thể tích) có bổ sung 1% nước và 0,2% axit trifloaxetic; bộ dò 230nm.

Phương pháp 19 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250mm x 4,6mm; nhiệt độ 30°C; Tốc độ dòng: 1ml/phút; chất rửa giải: *iso*-propanol / *iso*-hexan 50:50 (thể tích/thể tích) có bổ sung 1% nước và 0,2% axit trifloaxetic; bộ dò 220nm.

Phương pháp 20 (HPLC không đối xứng điều chế): cột Daicel Chiralpak AD-H 250mm x 20mm; Tốc độ dòng: 20ml/phút; chất rửa giải: etanol / *iso*-hexan 70:30 (thể tích/thể tích) có bổ sung 1% nước và 0,2% axit trifloaxetic; bộ dò 230nm.

Phương pháp 21 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250mm x 4,6mm; nhiệt độ 40°C; Tốc độ dòng: 1ml/phút; chất rửa giải: etanol / *iso*-hexan 70:30 (thể tích/thể tích) có bổ sung 1% nước và 0,2% axit trifloaxetic; bộ dò 220nm.

Phương pháp 22 (HPLC điều chế): cột: Sunfire C18, 5 μ m, 250mm x 20mm. chất rửa giải axetonitril/nước 60:40; Tốc độ dòng: 25ml/phút; phát hiện 210nm, nhiệt độ 40°C.

Phương pháp 24 (HPLC điều chế): cột: Sunfire C18, 5 μ m, 75mm x 30mm. chất rửa giải axetonitril / 0,05% TFA trong nước 1 : 99 đến 2,25 phút, tiếp theo axetonitril / 1% TFA trong nước 95:5; Tốc độ dòng: 60ml/phút; phát hiện 210nm, nhiệt độ 40°C.

Phương pháp 25 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250mm x 4,6mm; nhiệt độ 30°C; Tốc độ dòng: 1ml/phút; chất rửa giải: *iso*-propanol / *iso*-hexan 5 : 95 (thể tích/thể tích); bộ dò 220nm.

Phương pháp 26: MS, thiết bị: Thermo Fisher-Scientific DSQ; ion hoá hóa học; khí phản ứng NH₃; nhiệt độ nguồn: 200°C; năng lượng ion hoá 70eV.

Phương pháp 27 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250mm x 4,6mm; nhiệt độ 30°C; Tốc độ dòng: 1ml/phút; chất rửa giải: *iso*-propanol / etanol / *iso*-hexan 25:25:50 (thể tích/thể tích/thể tích); bộ dò 220nm.

Phương pháp 28 (LC-MS): MCW_SQ-HSST3_long thiết bị: Waters ACQUITY SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 50 x 1mm; chất rửa giải A: 1l nước + 0,25ml axit formic 99%, chất rửa giải B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic 99%; gradien: 0,0 phút 95% A $\rightarrow$ 6,0 phút 5% A $\rightarrow$ 7,5 phút 5% A; lò: 50°C; Tốc độ dòng: 0,35ml/phút; phát hiện bằng UV: 210 – 400nm.

Phương pháp 29 (HPLC điều chế không đối xứng): cột Daicel Chiralpak IC 5 μ m, 250mm x 20mm; Tốc độ dòng: 20ml/phút; nhiệt độ 25°C; bộ dò: 220nm; chất rửa giải: axetonitril / MTBE 50:50 (thể tích/thể tích).

Phương pháp 30 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak IC 5 μ m, 250mm x 4,6mm; Tốc độ dòng: 1ml/phút; nhiệt độ 30°C; bộ dò: 220nm; chất rửa giải: axetonitril / MTBE 50:50 (thể tích/thể tích).

Phương pháp 31 (HPLC điều chế không đối xứng): cột Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250mm x 20mm; Tốc độ dòng: 20ml/phút; nhiệt độ 30°C; bộ dò: 285nm; chất rửa giải: axetonitril / MTBE 50:50 (thể tích/thể tích).

Phương pháp 32 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250mm x 4,6mm; Tốc độ dòng: 1ml/phút; nhiệt độ 30°C; bộ dò: 285nm; chất rửa giải: axetonitril / MTBE 50:50 (thể tích/thể tích).

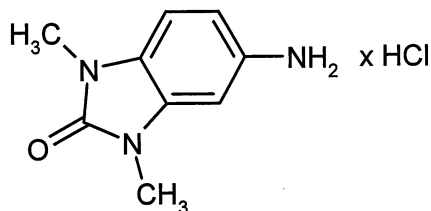
Phương pháp 33 (HPLC điều chế không đối xứng): cột Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250mm x 20mm; Tốc độ dòng: 20ml/phút; nhiệt độ 30°C; bộ dò: 285nm; chất rửa giải: axetonitril / MTBE 20: 80 (thể tích/thể tích).

Phương pháp 34 (HPLC phân tích không đối xứng): cột Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250mm x 4,6mm; Tốc độ dòng: 1ml/phút; nhiệt độ 30°C; bộ dò: 285nm; chất rửa giải: axetonitril / MTBE 50: 50 (thể tích/thể tích).

A. Các hợp chất ban đầu và hợp chất trung gian:

Ví dụ 1A

5-amino-1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on hydroclorua



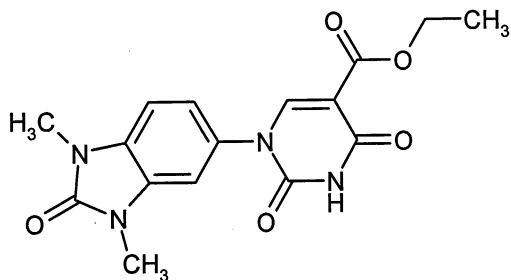
Hydro hóa 33,2g (160mmol) 1,3-đimetyl-5-nitro-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on (điều chế: xem WO 2007/120339, Ví dụ 2, trang 33) trong 1790ml etanol (chỉ được hòa tan một phần) với sự có mặt của 8,8g chất xúc tác paladi (10% trên than hoạt tính, được làm ẩm với 50% nước) ở nhiệt độ trong phòng và áp suất hydro là 1atm. Nguyên liệu ban đầu được hoà tan trong quá trình phản ứng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn (6 giờ), chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua kizengua. Phần dịch lọc được trộn với 45ml dung dịch hydro clorua (4N trong đioxan), tiếp theo được cô đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Sau đó, phần còn lại được làm khô tiếp trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 31,8g (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,18$ phút; $m/z = 178$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,33 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 10,29 (br.s, 3H).

Ví dụ 2A

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



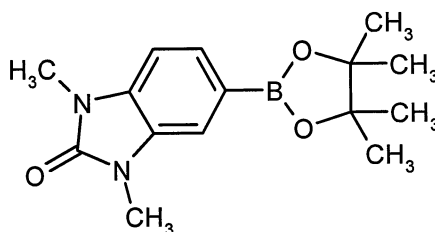
Đầu tiên, nạp 52,80g (247,1mmol) hợp chất từ Ví dụ 1A và 64,07g (247,1mmol) ethyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat (để điều chế, xem: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) vào 2l etanol, và bổ sung 51,7ml (370,7mmol) triethylamin. Huyền phù đặc tạo thành được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ, tạo thành dung dịch trong suốt. Sau khi làm nguội một chút (khoảng 60°C), 27,73g (247,1mmol) kali *tert*-butoxit được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lại đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy tiếp ở nhiệt độ này trong 7 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, khoảng một nửa dung môi được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Hỗn hợp phản ứng đã được cô này được đổ vào 7,5l dung dịch axit clohydric 1 N. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng 800ml nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 71,7g (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,63$ phút; $m/z = 345$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Ví dụ 3A

1,3-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on



Đầu tiên, nạp 3,16g 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-đioxaborolan (12,44mmol) và 43mg (độ tinh khiết 70%, 0,124mmol) đibenzoyl peroxit vào 12ml axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, và 1,47g (8,3mmol) 5-amino-1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on (được điều chế như đã mô tả trong Ví dụ 1A, chỉ khác là không xử lý bằng hydroclorua) và 1,48ml (12,44mmol) *tert*-butyl nitrit. Hỗn hợp

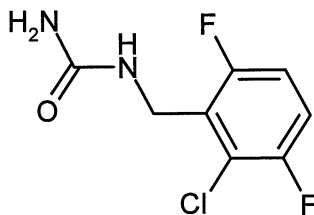
phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được hòa tan trong một ít diclometan, đất tảo diatomit được bổ sung vào dung dịch này và dung dịch được cô lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sử dụng hộp lọc silicagel (chất rửa giải: xyclohexan / etyl axetat theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy với 10ml pentan, và chất rắn kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng pentan và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 860mg hợp chất nêu ở đề mục này (độ tinh khiết 94%). Thực hiện sắc ký trên silicagel với nước cái thu được thêm 230mg hợp chất nêu ở đề mục này (tổng hiệu suất 43% theo lý thuyết).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,95$ phút; $m/z = 289$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu]= 1,30 (s, 12H), 3,33 (s, một phần nằm dưới tín hiệu nước), 3,35 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ví dụ 4A

1-(2-clo-3,6-điflobenzyl)ure



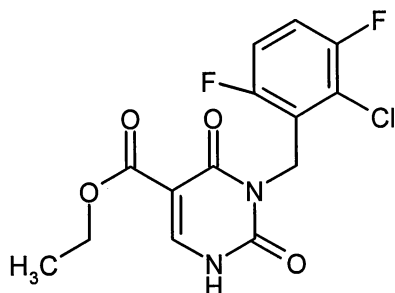
Đầu tiên, nạp 1,50g (8,44mmol) 2-clo-3,6-điflobenzylamin và 2,03g (33,8mmol) ure vào 4ml nước. Sau khi thêm 90 μ l (khoảng 1mmol) axit clohydric đậm đặc, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 100ml nước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Các tinh thể kết tủa được lọc khỏi, được rửa hai lần bằng một ít nước, tiếp theo bằng một ít MTBE, và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 1,16g (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,79$ phút; $m/z = 221$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 4,34 (dd, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,36 (t, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 1H).

Ví dụ 5A

Etyl 3-(2-clo-3,6-điflobenzyl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



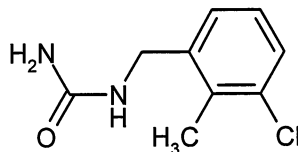
Huyền phù chứa 1,16g (5,25mmol) 1-(2-clo-3,6-điflobenzyl)ure từ Ví dụ 4A và 1,59ml (7,86mmol) diethyl etoxymetylenmalonat trong 2ml ethanol được gia nhiệt đến 140°C (nhiệt độ bể) và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được hòa tan trong khoảng 6ml ethanol, 535mg (7,9mmol) natri etoxit được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt lại đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 2 ngày, 0,5 đương lượng bazơ nữa được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 ngày nữa. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy với etyl axetat / MTBE 1:1. Chất rắn này được lọc khỏi, được rửa bằng MTBE và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 851mg (45% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,79 phút; m/z = 345 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 11,94 - 12,05 (m, 1H).

Ví dụ 6A

1-(3-clo-2-metylbenzyl)ure



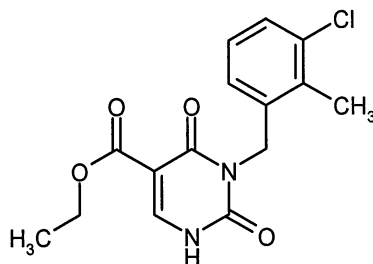
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 4A, với thời gian phản ứng là 6 giờ. Từ các chất ban đầu là 2,00g (12,85mmol) 3-clo-2-metylbenzylamin và 3,08g (51,40mmol) ure, thu được 2,36g (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,72$ phút; $m/z = 199$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,29 (s, 3H), 4,19 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,36 (t, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 1H).

Ví dụ 7A

Etyl 3-(3-clo-2-metylbenzyl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Gia nhiệt huyền phù chứa 2,36g (11,88mmol) 1-(3-clo-2-metylbenzyl)ure từ Ví dụ 6A và 3,60ml (17,82mmol) dietyl etoxymetylenmalonat trong 3ml etanol đến 140°C (nhiệt độ bể) và dung dịch tạo thành sau khoảng 3 giờ được khuấy tiếp ở nhiệt độ này qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được hòa tan trong 20ml etanol, 1,21g (17,8mmol) natri etoxit được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt lại đến nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt vào vào 100ml axit clohydric 0,5M đã được làm lạnh bằng đá. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng MTBE và

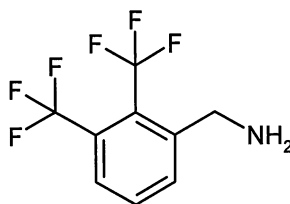
làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 2,20g (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,90$ phút; $m/z = 323$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 12,06 (br. s, 1H).

Ví dụ 8A

1-[2,3-bis(triflometyl)phenyl]metanamin



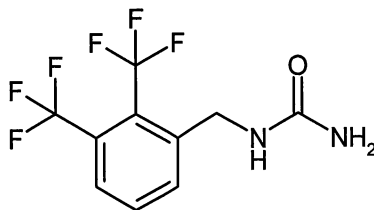
Đầu tiên, nạp 69,38ml (69,38mmol) phức hợp boran-THF (1,0M) vào trong môi trường khí argon, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Tiếp theo, dung dịch chứa 5,53g (23,13mmol) 2,3-bis(triflometyl)benzonitril (để điều chế, xem: Zhurnal Organicheskoi Khimii 1973, 9(5), 1019-1024, 1046-1050) trong 50ml THF và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được pha loãng bằng nước và pha nước được rửa ba lần bằng điclorometan. Tiếp theo, dung dịch natri hydroxit 1N được sử dụng để điều chỉnh độ pH đến 14, hỗn hợp được chiết ba lần bằng điclorometan và pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Thu được 4,07g (70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,49$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,99 (br.s, 2H), 3,90 - 3,97 (m, 2H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 8,17 - 8,23 (m, 1H).

Ví dụ 9A

1-[2,3-bis(triflometyl)benzyl]ure



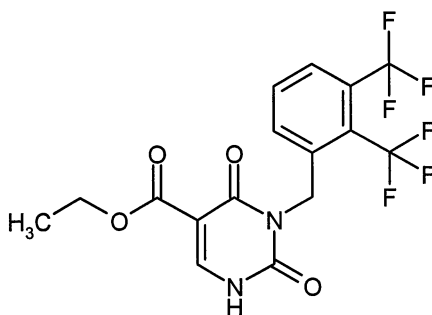
Đầu tiên, nạp 780mg (3,21mmol) 1-[2,3-bis(triflometyl)phenyl]metanamin từ Ví dụ 8A và 771mg (12,83mmol) ure vào 1,3ml nước, 34 μ l (0,41mmol) axit clohydric đậm đặc được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau đó, pha loãng bằng nước (100ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa hai lần, mỗi lần bằng nước và dietyl ete, và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 541mg (59% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 287 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 4,40 - 4,45 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,57 - 6,63 (m, 1H), 7,86 - 7,90 (m, 2H), 7,91 - 7,95 (m, 1H).

Ví dụ 10A

Etyl 3-[2,3-bis(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm 2,01g (7,04mmol) 1-[2,3-bis(triflometyl)benzyl]ure từ Ví dụ 9A và 2,13ml (10,60mmol) dietyl (etoxymetylen)malonat được khuấy trong dòng khí argon ngược chiều ở 140°C trong 4 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng

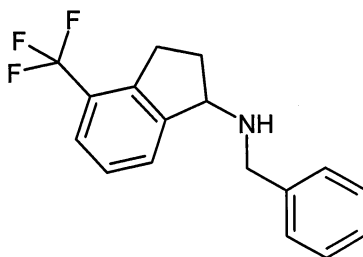
bằng etanol (20ml), tiếp theo 0,72g (10,60mmol) natri etoxit được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ nữa. Hỗn hợp đã được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được bổ sung từng giọt vào axit clohydric đã được làm lạnh bằng đá (400ml, 0,5M) và chất rắn tạo thành được lọc khỏi. Phần dịch lọc còn lại được khuấy với MTBE, được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 1,92g (67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,99$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 411$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,17 (br.s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 12,15 (br.s, 1H).

Ví dụ 11A

N-benzyl-4-(triflometyl) indan-1-amin (triệt quang)



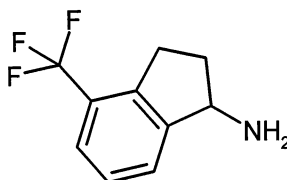
Bổ sung 33,0ml (0,112mol) titan(IV) isopropoxit vào hỗn hợp gồm 15,40g (0,075mol) 4-(triflometyl)-1- indanon và 9,78ml (0,090mol) benzylamin trong 462ml điclorometan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, ở 0°C, 5,65g (0,149mol) natri bohydrua được bổ sung làm nhiều lần và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Để xử lý, hỗn hợp sau đó được bổ sung từng giọt vào nước, quan sát thấy sự thoát khí mạnh. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng tiếp bằng nước và điclorometan (500ml mỗi loại), pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và phần dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ ete/etyl axetat, 10:1). Thu được 12,80g (58% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,80$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 292$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,81 - 1,93 (m, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 2,81 - 2,93 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,72 - 3,85 (m, 2H), 4,14 - 4,22 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

Ví dụ 12A

4-(triflometyl)indan-1-amin (triệt quang)

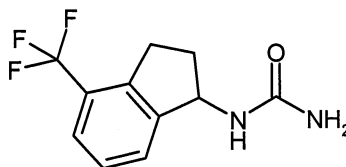


Đầu tiên, nạp 9,70g (0,032mol) N-benzyl-4-(triflometyl)indan-1-amin từ Ví dụ 11A vào 230ml THF, tiếp theo 5,00g paladi (10% trên than hoạt tính) được bổ sung và hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng được hydro hóa qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất hydro tiêu chuẩn. Tiếp theo, hỗn hợp được lọc qua kizengua và phần dịch lọc được cô. Thu được 6,40g (98% theo lý thuyết) sản phẩm thô, sản phẩm này được tham gia phản ứng mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 202 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 13A

1-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]ure (triệt quang)



Đầu tiên, nạp 6,40g (0,03mol) 4-(triflometyl)indan-1-amin từ Ví dụ 12A và 9,55g (0,159mol) ure vào 25ml nước, 0,34ml (0,004mol) axit clohydric đậm đặc được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100ml) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong điều

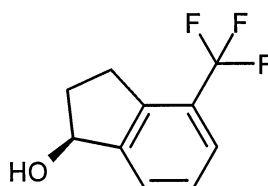
kiện độ chân không cao. Sản phẩm thô được kết tinh lại bằng cách khuấy với diethyl ete (50ml). Thu được 4,60g (59% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,83$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 245$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,71 - 1,82 (m, 1H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 3,00 - 3,11 (m, 1H), 5,12 (q, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,53 (dd, 2H).

Ví dụ 14A

(S)-4-triflometylindan-1-ol



Gia nhiệt dung dịch chứa 55,7g (278,3mmol) 4-triflometyl-1-indanon, 194ml (1,391mol) triethylamin và 1,60g (2,50mmol) RuCl(p-cymene)[(S,S)-TsDPEN] (CAS No.: 192139-90-5; Tên theo hệ thống IUPAC: (S,S)-N-(p-toluensulphonyl)-1,2-diphenyletandiamino(clo)[1-metyl-4-(propan-2-yl)benzen] ruteni (II)) trong 258ml điclotetan đến 35°C trong môi trường khí argon và, ở nhiệt độ này, 52,5ml (1,391mol) axit formic được bổ sung từ từ (thời gian bổ sung khoảng 40 phút). Trong quá trình bổ sung, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng tăng đến 42°C. Khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở 38°C trong 2 giờ nữa. Tất cả các hợp phần bay hơi được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay và trong điều kiện độ chân không cao. Tiếp theo, phần còn lại được hòa tan trong một ít điclotetan và được tinh chế bằng cách sử dụng 1kg silicagel (chất rửa giải: trước tiên là 3 lít hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat 5:1, tiếp theo là 6 lít hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat 1:1). Các phân đoạn thích hợp được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay và sản phẩm được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 51,2g (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

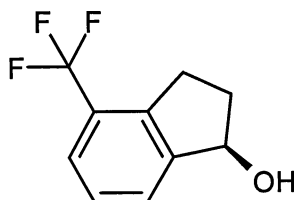
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,76 - 1,91 (m, 1H), 2,40 (ddt, 1H), 2,86 (dt, 1H), 3,01 - 3,13 (m, 1H), 5,09 (q, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 1H),

7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 25): $R_t = 7,49$ phút; 99% ee

Ví dụ 15A

(R)-4-triflometylindan-1-ol



Tương tự Ví dụ 14A, 5g (25,0mmol) 4-triflometyl-1-indanon được khử với sự có mặt của 143mg (0,225mmol) $\text{RuCl}(\text{p-cymene})[(\text{R,R})\text{-TsDPEN}]$ (CAS No.: 192139-92-7; Tên theo hệ thống IUPAC: (R,R)-N-(p-toluensulphonyl)-1,2-diphenyletandiamino(clo)[1-metyl-4-(propan-2-yl)benzen]ruteni(II)). Thu được 4,60g (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

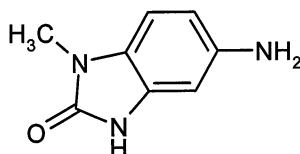
GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 3,43$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 202$ (M^+).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [phần triệu] = 1,94 (br d, 1H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 2,55 (dddd, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 1H), 3,19 - 3,30 (m, 1H), 5,27 (q, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 25): $R_t = 6,51$ phút; ee khoảng 96%.

Ví dụ 16A

5-amino-1-metyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on



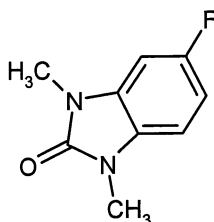
Đầu tiên, nạp 2,43g (12,6mmol) 1-metyl-5-nitro-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on [quy trình tổng hợp được mô tả trong US 6,114,532] vào 78,0ml hỗn hợp

THF/metanol (1:2), tiếp theo 134mg (0,13mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa qua đêm ở áp suất hydro tiêu chuẩn. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua, phần còn lại được rửa bằng THF và phần dịch lọc được cô. Thu được 1,89g (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 3,16 (s, 3H), 4,66 - 4,71 (m, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 10,39 (s, 1H).

Ví dụ 17A

5-flo-1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on



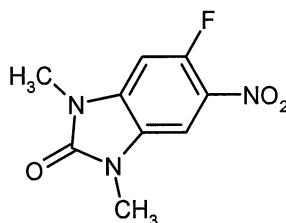
Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 5,0ml DMF vào ở 0°C và bổ sung 318mg (7,96mmol) natri hydrua (huyền phù 60% trong dầu khoáng). Tiếp theo, dung dịch chứa 881mg (5,30mmol) 5-flo-1-metyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on [quy trình tổng hợp được mô tả trong US 2010/0305102, trang 28, Ví dụ 26.3] trong 5,0ml DMF được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó, 0,43ml (6,90mmol) iodometan được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, natri hydrua (1,0 đương lượng) được bổ sung lại ở 0°C, hỗn hợp được khuấy tiếp trong 15 phút và cuối cùng iodometan (1,0 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp theo nước (100ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat và được lọc, và phần dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat, gradien 7:1 – 4:1). Thu được 672mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m/z = 181 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu]= 3,33 (s, 3H), 3,3 (s, bị che bởi tín hiệu nước), 6,85 - 6,93 (m, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 2H).

Ví dụ 18A

5-flo-1,3-đimetyl-6-nitro-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on



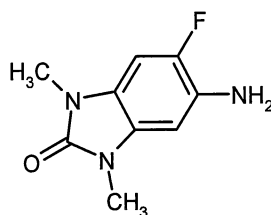
Đầu tiên, nạp 670mg (3,72mmol) 5-flo-1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on từ Ví dụ 17A vào 3,5ml THF trong môi trường khí argon ở 0°C. Sau đó, 0,24ml (3,72mmol) axit nitric (65%) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước đá (50ml), và chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước (20ml) và sau đó được làm khô ở 40°C trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 807mg (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này, sản phẩm này được tham gia phản ứng mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 226 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu]= 3,38 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

Ví dụ 19A

5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on



Đầu tiên, nạp 806mg (3,58mmol) 5-flo-1,3-đimetyl-6-nitro-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on từ Ví dụ 18A vào 22,2ml hỗn hợp THF/metanol (1:2), tiếp theo

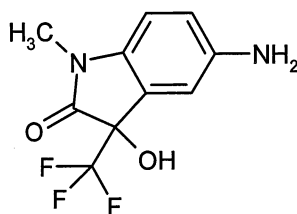
38mg (0,04mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa qua đêm ở áp suất hydro tiêu chuẩn. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua, phần còn lại được rửa bằng metanol, và phần dịch lọc được cô và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 668mg (độ tinh khiết 85%, 81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này, sản phẩm này được tham gia phản ứng mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,43$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 196$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,21 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,78 (br.s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).

Ví dụ 20A

5-amino-3-hydroxy-1-metyl-3-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



Đầu tiên, nạp 2,45g (8,87mmol) 3-hydroxy-1-metyl-5-nitro-3-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on [để điều chế, xem: Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 4, p. 969-973] vào 20,0ml etanol, tiếp theo 600mg paladi (10% trên than hoạt tính) được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa ở áp suất hydro tiêu chuẩn trong 4 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua, phần còn lại được rửa bằng metanol (30ml) và phần dịch lọc được cô. Thu được 2,06g (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

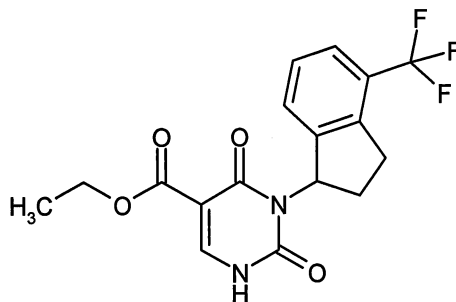
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,97$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 247$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,07 (s, 3H), 4,97 - 5,33 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,77 - 6,81 (m, 2H), 7,51 (s, 1H).

Ví dụ 21A

Etyl 2,4-dioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-

tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



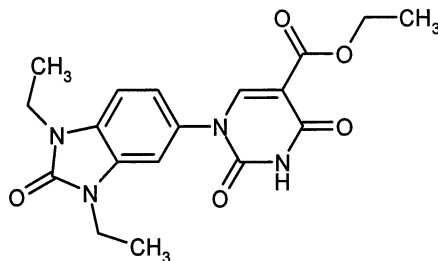
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5,2g (20mmol) 1-[4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]urea từ Ví dụ 13A và 8,26ml (41mmol) diethyl (etoxymetylen)malonat đến nhiệt độ hồi lưu ở 140°C trong 24 giờ (có thể khuấy vừa đủ khi bắt đầu gia nhiệt, tiếp theo làm đồng nhất và khuấy). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 47,7ml ethanol và 2,78g (41mmol) natri etoxit được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ nữa. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp, được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M (80ml) và được chiết ba lần, mỗi lần bằng 80ml etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và phần dịch lọc được cô. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ ete/etyl axetat 3:1 đến 1:3). Thu được 4,20g (56% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,94$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 369$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,27 - 2,38 (m, 1H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 3,01 - 3,13 (m, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 2H), 6,29 - 6,46 (m, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,13 - 8,20 (m, 1H), 11,74 - 11,99 (m, 1H).

Ví dụ 22A

Etyl 1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxa-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



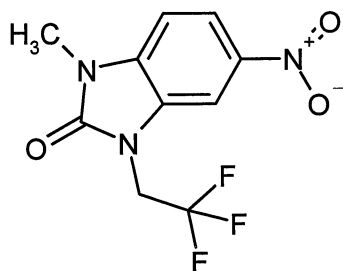
Đầu tiên, nạp 1,00g (4,13mmol) hydroclorua của 5-amino-1,3-diethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 0,63ml (4,55mmol) triethylamin và 1,07g (4,13mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat (để điều chế, xem: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) vào 31ml etanol và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Tiếp theo, 464mg (4,13mmol) kali tert-butoxit được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ nữa. Để xử lý, nước được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và etyl axetat, mỗi loại một lần, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 783mg (51% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,84$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 373$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,18 - 1,26 (m, 9H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 4,17 (q, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ví dụ 23A

1-metyl-5-nitro-3-(2,2,2-trifloetyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

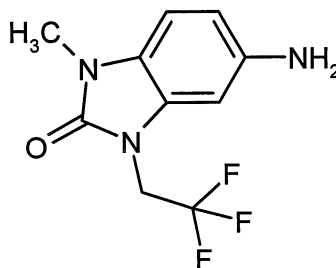


Đầu tiên, nạp 8,00g (41,4mmol) 1-metyl-5-nitro-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on [quy trình tổng hợp được mô tả trong US 6,114,532] cùng với 11,45g (82,8mmol) kali cacbonat vào 600ml axetonitril / DMF 2:1 (thể tích/thể tích), và 7,48ml (45,6mmol) 2,2,2- trifloetyl triclometansulphonat được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được đổ vào 1,8l dung dịch axit clohydric 0,1N. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 11,3g (97% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 3,44 (s, 3H), 4,97 (q, 2H), 7,44 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

Ví dụ 24A

5-amino-1-metyl-3-(2,2,2-trifloetyl)-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on



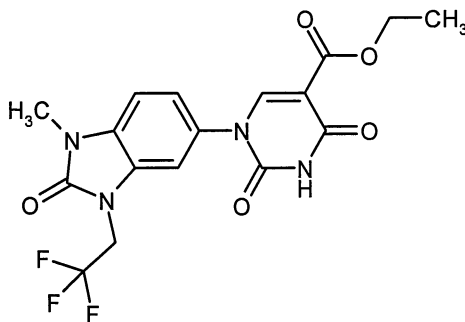
Đầu tiên, nạp 11,3g (41,06mmol) hợp chất từ Ví dụ 23A vào 623ml metanol/tetrahydrofuran 2:1 (thể tích/thể tích). 1,66g paladi trên cacbon (10% trên cacbon) và 25,9g (410,6mmol) amoni format được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất xúc tác được lọc khỏi và phần dịch lọc được loại dung môi trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được trộn với 100ml dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và 400ml nước. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng 50ml nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 8,90g (86% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 0,41 phút; m/z = 246 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 3,25 (s, 3H), 4,63 (q, 2H), 4,89 (br. s, 2H), 6,37 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,85 (d, 1H).

Ví dụ 25A

Etyl 1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



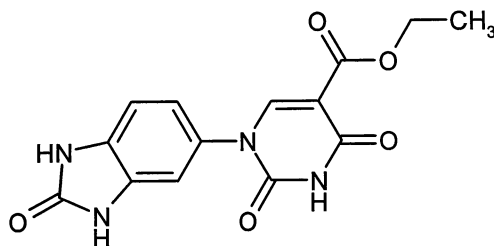
Gia nhiệt 8,90g (36,3mmol) hợp chất từ Ví dụ 24A và 9,41g (36,3mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (để điều chế, xem: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) đến nhiệt độ hồi lưu trong 784ml etanol trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội một chút (khoảng 60°C), 4,07g (36,3mmol) kali *tert*-butoxit được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lại đến nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào 5l dung dịch axit clohydric 1N đã được làm lạnh bằng đá. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng 800ml nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 12,7g (83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,70 phút; m/z = 413 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,78 (q, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ví dụ 26A

Etyl 2,4-đioxo-1-(2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



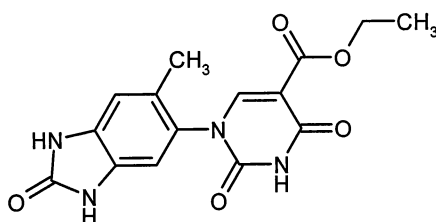
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự Ví dụ 25A bằng cách sử dụng 1,00g (6,71mmol) 5-amino-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on và 1,74g (6,71mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat. Thu được 1,60g (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,46$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 317$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,07 - 7,10 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,84 - 10,90 (m, 2H), 11,61 (s, 1H).

Ví dụ 27A

Etyl 1-(6-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Gia nhiệt 1,59g (6,13mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (để điều chế, xem: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) và 1,00g (6,13mmol) 5-amino-6-metyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on đến nhiệt độ hồi lưu trong 46ml etanol trong 2 giờ. Sau đó, 0,69g (6,13mmol) kali tert-butoxit được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước và

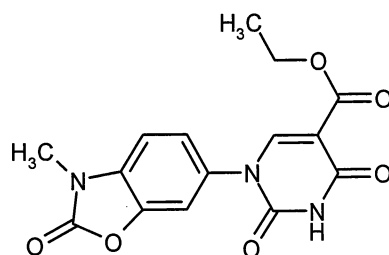
ethyl axetat, và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 1,46g (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,52$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 331$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ví dụ 28A

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



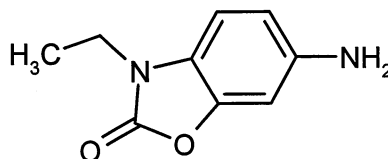
Đầu tiên, nạp 40,0g (243,7mmol) 6-amino-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on vào 2,5l etanol, và bổ sung 63,2g (243,7mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat (để điều chế, xem: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8). Sau vài phút, huyền phù đặc được tạo thành. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội một chút (khoảng 60°C), 27,3g (243,7mmol) kali *tert*-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ hồi lưu trong 4,5 giờ. Để xử lý, huyền phù phản ứng được làm nguội một chút (khoảng 60°C), tiếp theo được khuấy trong khoảng 10 lít dung dịch axit clohydric 1N lạnh. Chất rắn được lọc hút, được rửa bằng nước và làm khô trong tủ sấy chân không qua đêm ở 70°C. Thu được 64,0g (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,59$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

Ví dụ 29A

6-amino-3-ethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



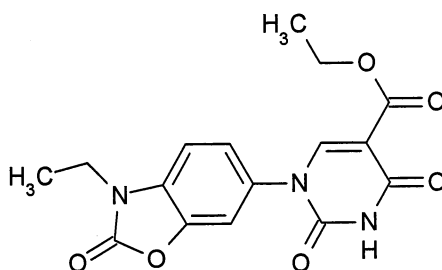
Đầu tiên, nạp 1,00g (4,80mmol) 3-ethyl-6-nitro-1,3-benzoxazol-2(3H)-on [để điều chế, xem: WO 2007/120339 A1, 37-38] vào 32,5ml etanol, tiếp theo bổ sung 51mg (0,05mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) và hỗn hợp được hydro hóa qua đêm ở áp suất hydro tiêu chuẩn. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua và phần dịch lọc được cô. Phần còn lại được xử lý trong 50,0ml hỗn hợp etanol/THF (1:1), 50mg (0,05mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa tiếp qua đêm ở áp suất hydro tiêu chuẩn. Hỗn hợp phản ứng được lọc lại qua kizengua, bánh lọc được rửa bằng etanol và phần dịch lọc được cô. Phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong etanol, chất rắn được lọc khỏi và được rửa bằng etanol. Sau khi làm khô trong điều kiện độ chân không cao, thu được 747mg hợp chất nêu ở đề mục này (83% theo lý thuyết).

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,29$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 179$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,21 (t, 3H), 3,74 (q, 2H), 4,99 - 5,05 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,94 (d, 1H).

Ví dụ 30A

Etyl 1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



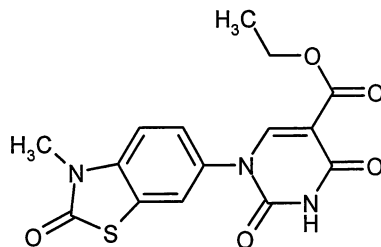
Đầu tiên, nạp 746mg (4,19mmol) 6-amino-3-etyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on từ Ví dụ 29A và 1,09g (4,19mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat vào 32ml etanol và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 470mg (4,19mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước ở nhiệt độ trong phòng và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước và etyl axetat/MTBE (1:1) và làm khô qua đêm ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 951mg (66% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,71$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 346$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ví dụ 31A

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 450mg (2,50mmol) 6-amino-3-metyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069-1076, Ví dụ 8b) và 647mg (2,50mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat vào 19ml etanol và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 280mg (2,50mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được axit

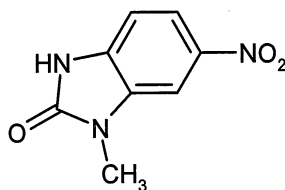
hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi. Chất rắn này được rửa bằng nước và etyl axetat, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C qua đêm. Thu được 736mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,70$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 348$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,83 - 7,86 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ví dụ 32A

1-metyl-6-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



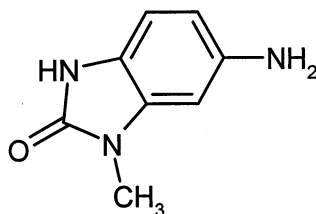
Đầu tiên, nạp 500mg (2,99mmol) N²-metyl-4-nitrobenzen-1,2-diamin [quy trình tổng hợp được mô tả trong WO 2008/128009, trang 49] vào DMF (9ml), tiếp theo 4,17ml (0,73mmol) triethylamin và 2,42g (15,0mmol) N,N'-carbonyldiimidazol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được điều chỉnh đến độ pH 3 bằng dung dịch axit clohydric 1M. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp qua đêm. Thu được 482mg (độ tinh khiết 91%, 76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,71$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 194$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,37 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,97 - 8,01 (m, 1H), 8,02 - 8,03 (m, 1H), 11,64 (s, 1H).

Ví dụ 33A

6-amino-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



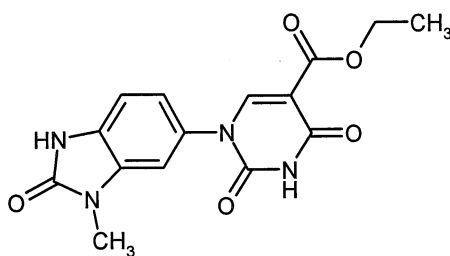
Đầu tiên, nạp 480mg (2,49mmol) hợp chất nitro từ Ví dụ 32A vào 31ml etanol, tiếp theo bổ sung 132mg (0,12mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) và hydro hóa hỗn hợp ở áp suất hydro tiêu chuẩn trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua, phần còn lại được rửa bằng metanol và phần dịch lọc được cô. Thu được 418mg (độ tinh khiết 90%, 93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,27$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 164$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 3,16 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,23 (dd, 1H), 6,28 - 6,31 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Ví dụ 34A

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



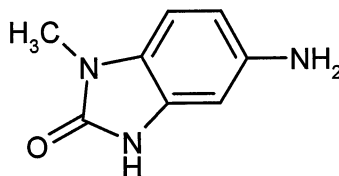
Đầu tiên, nạp 410mg (2,51mmol) 6-amino-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on từ Ví dụ 33A và 651mg (2,51mmol) etyl (2E)-3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat [để điều chế, xem: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-1388] vào 19ml etanol và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Tiếp theo, 282mg (2,51mmol) kali tert-butoxit được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ nữa. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với

nước và được axit hoá đến độ pH 3 bằng dung dịch axit clohydric 1N. Chất rắn tạo thành được lọc hút, được rửa bằng ethyl axetat và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 251mg (độ tinh khiết 73%, 22% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp. Dịch lọc còn lại được chiết ba lần bằng ethyl axetat, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong hỗn hợp ethyl axetat/MTBE, và chất rắn được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được thêm 443mg (53% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,51$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 331$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 35A

5-amino-1-metyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on

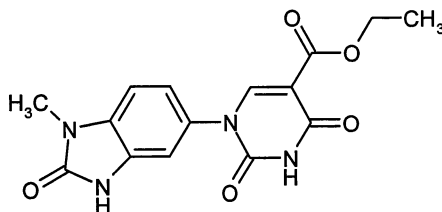


Đầu tiên, nạp 29,5g (150mmol) 1-metyl-5-nitro-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on [quy trình tổng hợp được mô tả trong US 6,114,532] vào 630ml metanol và 315ml THF, bổ sung 1,62g paladi (10% trên than hoạt tính) và hydro hóa hỗn hợp trong điều kiện áp suất hydro tiêu chuẩn ở nhiệt độ trong phòng. Ở cuối phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua và phần dịch lọc được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy với diethyl ete, được lọc hút và làm khô. Thu được 24,5g (96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,16$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 164$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 36A

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



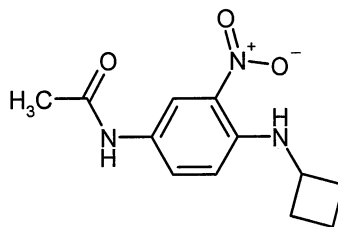
Gia nhiệt 5,00g (29,3mmol) 5-amino-1-metyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on từ Ví dụ 35A và 7,60g (29,3mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat đến nhiệt độ hồi lưu trong 250ml etanol trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 3,29g (29,3mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ nữa. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được axit hóa ở nhiệt độ trong phòng bằng dung dịch axit clohydric 4M và được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp được cô một phần trong điều kiện áp suất thấp và huyền phù còn lại được lọc. Phần dịch lọc còn lại được rửa bằng nước và etyl axetat, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 30°C. Thu được 7,56g (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,52$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 331$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 3H), 8,23 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

Ví dụ 37A

N-[4-(xyclobutylamino)-3-nitrophenyl]axetamit



Đầu tiên, nạp 1,00g (5,04mmol) N-(4-flo-3-nitrophenyl)axetamit (để điều chế, xem: WO2005/72741 trang 26, Ví dụ 117A) và 0,86ml (10,09mmol) xyclobutylamin vào 40ml etanol, tiếp theo bổ sung 1,40ml (10,09mmol) trietylamin và khuấy hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở 140°C trong 1,5 giờ. Để xử lý, hỗn hợp được cô trong

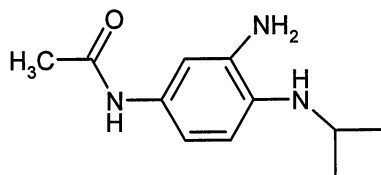
điều kiện áp suất thấp, phần còn lại được khuấy với MTBE, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 185mg (độ tinh khiết 69%, 10% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Dịch lọc còn lại được cô, và phần còn lại được xử lý trong etyl axetat, được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hoà, mỗi loại một lần, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Sau khi làm khô trong điều kiện độ chân không cao, thu được thêm 1,01g (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,31$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 250$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,93 - 2,04 (m, 5H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 4,12 (sxt, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,97 (s, 1H).

Ví dụ 38A

N-[3-amino-4-(xyclobutylamino)phenyl]axetamit



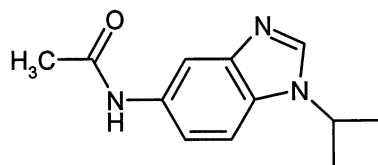
Đầu tiên, nạp 1,02g (4,07mmol) N-[4-(xyclobutylamino)-3-nitrophenyl]axetamit từ Ví dụ 37A vào 96ml etyl axetat, tiếp theo bổ sung 216mg (0,20mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) và hydro hóa hỗn hợp ở áp suất hydro tiêu chuẩn trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua, phần còn lại được rửa bằng metanol và phần dịch lọc được cô. Thu được 870mg (độ tinh khiết 90%, 87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,01$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 220$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,64 - 1,87 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 3,76 (sxt, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

Ví dụ 39A

N-(1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)axetamit



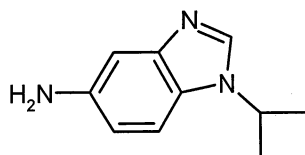
Đầu tiên, nạp 870mg (3,96mmol) N-[3-amino-4-(xyclobutylamino)phenyl]-axetamit từ Ví dụ 38A vào 25ml (đietoxymetoxi)etan, tiếp theo 0,43ml (5,17mmol) axit clohydric đậm đặc được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng etyl axetat và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 930mg (100% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,43$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 230$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,89 - 2,00 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,57 - 2,64 (m, 4H), 5,15 (vạch năm, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,66 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

Ví dụ 40A

1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-amin



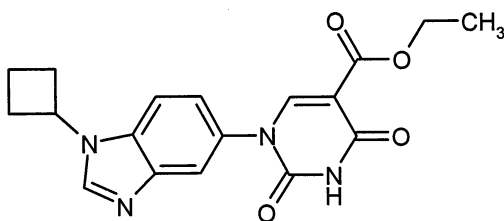
Đầu tiên, nạp 920mg (4,01mmol) N-(1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)axetamit từ Ví dụ 39A vào 20ml hỗn hợp gồm axit clohydric 1M và etanol theo tỷ lệ 1:1, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng được cô, được xử lý trong etyl axetat, được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1N và dung dịch natri clorua bão hoà, mỗi loại một lần, và pha hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 593mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,89$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 189$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,80 - 1,92 (m, 2H), 2,43 - 2,48 (m, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 4,66 - 4,76 (m, 2H), 4,82 (vạch năm, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).

Ví dụ 41A

Etyl 1-(1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



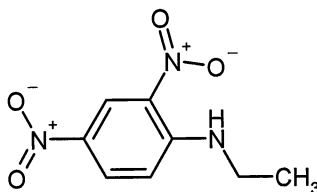
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 27A, với thời gian phản ứng là 3 giờ trong điều kiện hồi lưu. Từ các chất ban đầu là 590mg (3,15mmol) 1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-amin từ Ví dụ 40A và 817mg (3,15mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 832mg (67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,62$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 355$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,18 (t, 3H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 2,55 - 2,58 (m, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,40-3,48 (m, 1H), 4,06 (q, 2H), 5,01 (vạch năm, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 42A

N-etyl-2,4-đinitroanilin



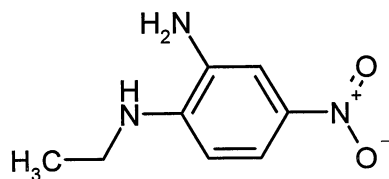
Đầu tiên, nạp 2,00g (9,87mmol) 1-clo-2,4-đinitrobenzen vào 20ml THF, tiếp theo 5,92ml (11,84mmol) dung dịch etylamin 2M trong THF được bổ sung từng giọt vào ở 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, ở 0°C, 9,86ml (19,73mmol) dung dịch etylamin 2M trong THF nữa được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ nữa. Tiếp theo, ở 0°C, 4,93ml (9,86mmol) dung dịch etylamin 2M trong THF nữa được bổ sung và tiếp tục khuấy qua đêm. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại thu được được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong MTBE và chất rắn kết tủa được lọc hút. Phần dịch lọc được cô để thu được tổng hiệu suất 2,29g (100% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,97$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 212$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,49 - 3,58 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,81 - 8,89 (m, 2H).

Ví dụ 43A

N¹-etyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin



Đầu tiên, nạp 1,20g (5,68mmol) N-etyl-2,4-đinitroanilin từ Ví dụ 42A vào 3ml axetonitril trong môi trường khí argon và bổ sung 64mg (0,06mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) và 3,40ml (24,38mmol) trietylamin vào. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -15°C, và dung dịch chứa 1,03ml (27,44mmol) axit formic trong 3ml axetonitril được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1 giờ và ở 60°C trong 2 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng được lọc qua kizengua và được rửa bằng etyl axetat/metanol (1:1), và phần dịch lọc được cô. Phần còn lại được trộn với nước, và chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và

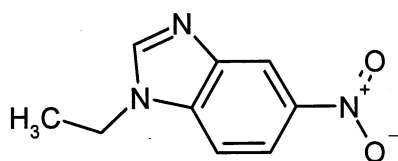
làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 546mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,79$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 182$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 5,09 - 5,20 (m, 2H), 5,87 (t, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H).

Ví dụ 44A

1-etyl-5-nitro-1H-benzimidazol



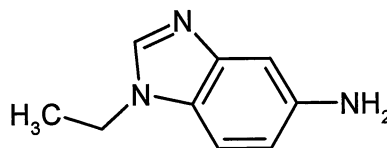
Đầu tiên, nạp 540mg (2,98mmol) N¹-etyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin từ Ví dụ 43A vào 19ml (diethoxymethoxy)etan, tiếp theo 0,32ml (3,89mmol) axit clohydric đậm đặc được bổ sung từng giọt vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất thấp, và phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong MTBE, được lọc, được rửa bằng MTBE và làm khô. Thu được 486mg (54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,65$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 192$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,46 (t, 3H), 4,42 (q, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,83 - 8,90 (m, 1H).

Ví dụ 45A

1-etyl-1H-benzimidazol-5-amin



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 33A, và phản ứng được để qua đêm. Từ các chất ban đầu là 485mg (2,53mmol) 1-etyl-5-

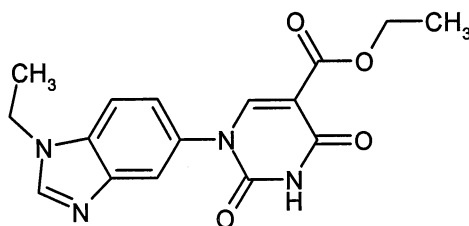
nitro-1H-benzimidazol từ Ví dụ 44A, thu được 417mg (101% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,23$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 162$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,47 (t, 3H), 4,36 (q, 2H), 6,85 - 6,96 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ví dụ 46A

Etyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



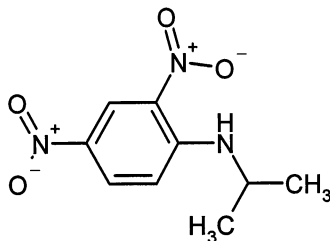
Đầu tiên, nạp 659mg (2,54mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]-acrylat và 410mg (2,54mmol) 1-etyl-1H-benzimidazol-5-amin từ Ví dụ 45A vào 19ml ethanol và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 285mg (2,54mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được khuấy với diclometan/metanol và được lọc, và phần dịch lọc được cô. Phần còn lại thu được được khuấy trong MTBE/etyl axetat, và chất rắn này được lọc khỏi, được rửa bằng etyl axetat và sau đó được làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 491mg (59% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,60$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 329$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,17 - 1,23 (m, 3H), 1,42 (t, 3H), 4,08 - 4,16 (m, 2H), 4,28 - 4,36 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ví dụ 47A

N-isopropyl-2,4-dinitroanilin

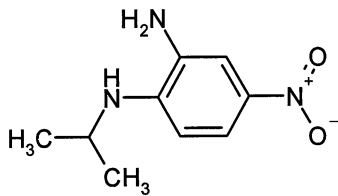


Đầu tiên, nạp 1,00g (4,93mmol) 1-clo-2,4-đinitrobenzen vào 10ml THF, tiếp theo 0,84ml (9,87mmol) isopropylamin được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Để xử lý, hỗn hợp được trộn với dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và được rửa ba lần bằng etyl axetat, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Thu được 1,13g (99% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,30$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 226$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,31 (d, 6H), 4,02 - 4,15 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,86 (d, 1H).

Ví dụ 48A

N¹-isopropyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin

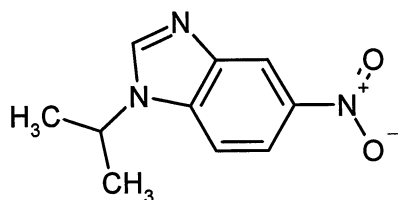
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 43A, với thời gian phản ứng là 7 giờ. Từ các chất ban đầu là 1,13g (5,01mmol) N-isopropyl-2,4-đinitroanilin từ Ví dụ 47A, thu được 708mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,88$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 196$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,21 (d, 6H), 3,69 - 3,81 (m, 1H), 5,11 - 5,24 (m, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H).

Ví dụ 49A

1-isopropyl-5-nitro-1H-benzimidazol



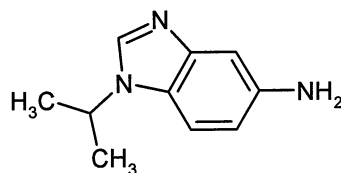
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 39A, bằng cách sử dụng 700mg (3,58mmol) N¹-isopropyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin từ Ví dụ 48A và 23ml (137,49mmol) (diethoxymethoxy)etan. Để xử lý, hỗn hợp được cô, và phần còn lại được khuấy với MTBE, được lọc và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 760mg hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 206 ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,58 (d, 6H), 4,88 - 4,99 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,94 - 9,01 (m, 1H).

Ví dụ 50A

1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-amin



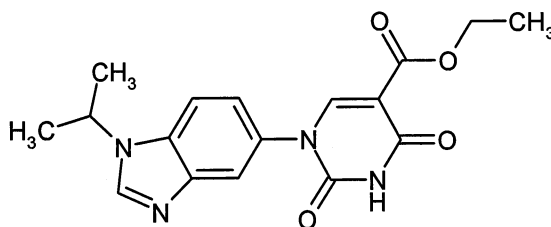
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 33A, với thời gian phản ứng là 16 giờ. Từ các chất ban đầu là 750mg (3,65mmol) 1-isopropyl-5-nitro-1H-benzimidazol từ Ví dụ 49A, thu được 612mg (95% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,23$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 176$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,56 (d, 6H), 3,34 (s, bị che bởi tín hiệu nước), 4,77-4,90 (m 1H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ví dụ 51A

Etyl 1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



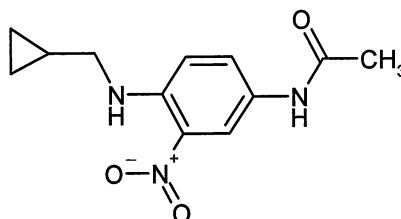
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 27A. Từ các chất ban đầu là 612mg (3,49mmol) 1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-amin từ Ví dụ 50A và 905mg (3,49mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxyacabonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 684mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,56$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 343$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,21 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 4,15 (q, 2H), 4,81 (spt, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,66 (br.s, 1H).

Ví dụ 52A

N-{4-[(cyclopropylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}axetamit



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37A. Từ các chất ban đầu là 1,00g (5,04mmol) N-(4-flo-3-nitrophenyl)axetamit và 1,04ml

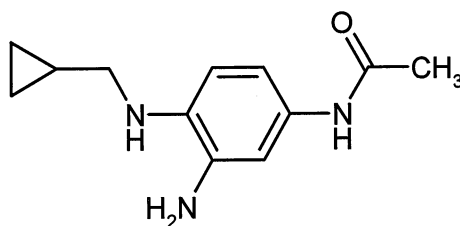
(10,09mmol) xyclopropylmetylamin, thu được 1,34g hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,10$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 250$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,27 - 0,33 (m, 2H), 0,49 - 0,55 (m, 2H), 1,10 - 1,22 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,96 (s, 1H).

Ví dụ 53A

N-{3-amino-4-[(xyclopropylmetyl)amino]phenyl}axetamit



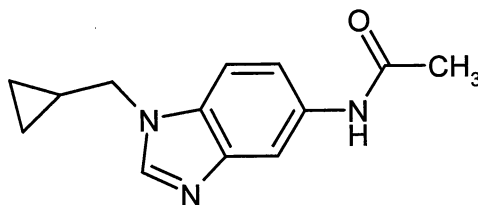
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 38A. Từ các chất ban đầu là 1,10g (4,41mmol) N-{4-[(xyclopropylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}axetamit từ Ví dụ 52A, thu được 952mg (98% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,92$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 220$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,17 - 0,23 (m, 2H), 0,42 - 0,52 (m, 2H), 1,01 - 1,13 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 4,22 (t, 1H), 4,50 - 4,65 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ví dụ 54A

N-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-benzimidazol-5-yl]axetamit



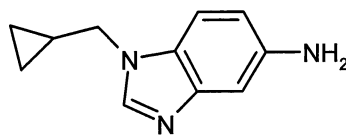
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 39A. Từ các chất ban đầu là 951mg (4,33mmol) N-{3-amino-4-[(xyclopropylmetyl)amino]phenyl}axetamid từ Ví dụ 53A và 28ml (166,29mmol) (diethoxymethoxy)etan, thu được 929mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,39$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 230$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,47 - 0,53 (m, 2H), 0,58 - 0,64 (m, 2H), 1,32 - 1,43 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 4,25 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Ví dụ 55A

1-(xyclopropylmetyl)-1H-benzimidazol-5-amin



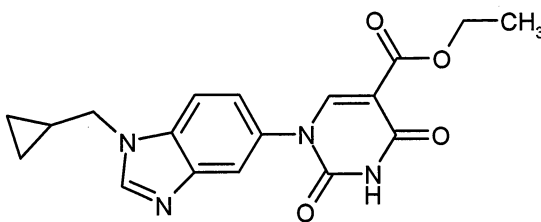
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 40A. Đi từ chất ban đầu là 828mg (3,61mmol) N-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-benzimidazol-5-yl]axetamid từ Ví dụ 54A, thu được 482mg (70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,87$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 188$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,34 - 0,40 (m, 2H), 0,48 - 0,55 (m, 2H), 1,19 - 1,30 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 4,71 (br.s, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Ví dụ 56A

Etyl 1-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



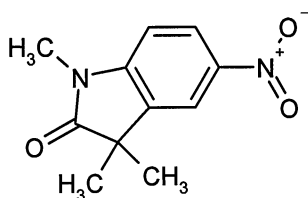
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A, với thời gian phản ứng là 5 giờ bằng cách sử dụng 547mg (2,92mmol) 1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-amin từ Ví dụ 55A và 757mg (2,92mmol) ethyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được cô, phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong ethyl axetat/metanol, và chất rắn được lọc hút và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 1,02g (98% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,61$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 355$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 0,41 - 0,46 (m, 2H), 0,51 - 0,58 (m, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,25 - 1,37 (m, 1H), 4,06 (q, 2H), 4,15 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

Ví dụ 57A

1,3,3-trimetyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



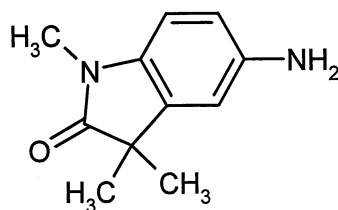
Đầu tiên, nạp 2,44g (13,96mmol) 1,3,3-trimetyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on [để điều chế, xem: Journal of Inorganic Chemistry, 2000, vol. 65, 24, p. 8317-8325] vào 12ml axit axetic, tiếp theo 0,96ml (13,96mmol) axit nitric (65%) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 tuần. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước đá, và chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 2,32g (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,89$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,35 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

Ví dụ 58A

5-amino-1,3,3-trimetyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



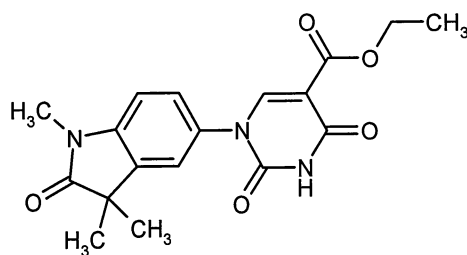
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 33A, với thời gian phản ứng là 2 ngày. Từ chất ban đầu là 2,32g (10,56mmol) 1,3,3-trimetyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on từ Ví dụ 57A, thu được 1,95g (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,76$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,20 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 4,70 - 4,80 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,67 (d, 1H).

Ví dụ 59A

Etyl 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A. Từ các chất ban đầu là 1,95g (10,26mmol) 5-amino-1,3,3-trimetyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on từ Ví dụ 58A và 2,66g (10,26mmol) etyl-3-etoxy-2-

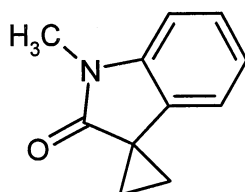
[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 2,84g (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,62$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 358$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,65 - 11,71 (m, 1H).

Ví dụ 60A

1'-metylspiro[xyclopropan-1,3'-indol]-2'(1H)-on



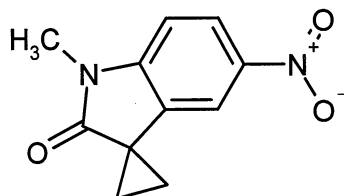
Đầu tiên, nạp 5,43g (135,89mmol) natri hydrua (60% trong dầu khoáng) vào 40ml DMF, tiếp theo, ở 0°C, dung dịch chứa 5,00g (33,97mmol) 1-metyl-1,3-đihydro-2H-indol-2-on trong 40ml DMF được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 8,81ml (101,91mmol) đibromoetan được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được rửa ba lần bằng etyl axetat, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Thu được 3,78g (64% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,76$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 174$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,48 - 1,53 (m, 2H), 1,57 - 1,61 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H).

Ví dụ 61A

1'-metyl-5'-nitrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-2'(1H)-on



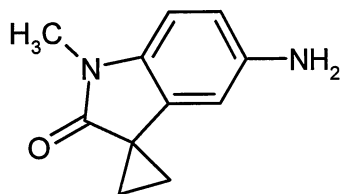
Đầu tiên, nạp 3,77g (21,79mmol) 1'-methylspiro[xyclopropan-1,3'-indol]-2'-(1H)-on từ Ví dụ 60A vào 40ml axit axetic băng, tiếp theo 0,90ml (21,79mmol) axit nitric đậm đặc được bổ sung vào từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, 0,45ml (10,89mmol) axit nitric đậm đặc nữa được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ nữa. Để xử lý, hỗn hợp được bổ sung vào nước đá, và chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và làm khô ở 30°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 4,01g (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 7,21$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 219$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,54 - 1,72 (m, 2H), 1,80 - 1,99 (m, 2H), 3,3 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 7,17 - 7,38 (m, 1H), 7,91 - 8,09 (m, 1H), 8,14 - 8,31 (m, 1H).

Ví dụ 62A

5'-amino-1'-methylspiro[xyclopropan-1,3'-indol]-2'-(1H)-on



Đầu tiên, nạp 1,00g (4,58mmol) 1'-methyl-5'-nitrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-2'-(1H)-on từ Ví dụ 61A vào 11ml etyl axetat, 4,13g (18,33mmol) thiếc(II) clorua dihydrat được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được pha loãng bằng etyl axetat và được chiết hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1 N. Pha nước được điều chỉnh đến độ pH 10 bằng dung dịch natri hydroxit 1N và được chiết bốn lần bằng

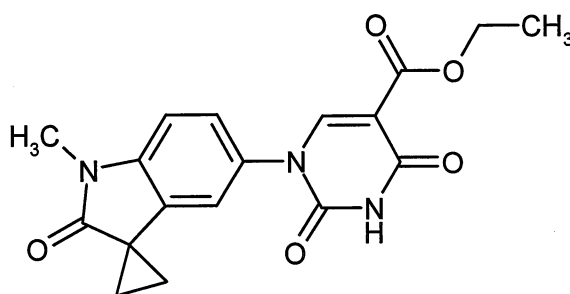
diclometan. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Thu được 375mg (42% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,73$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 189$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,38 - 1,46 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 4,65 - 4,76 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H).

Ví dụ 63A

Etyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



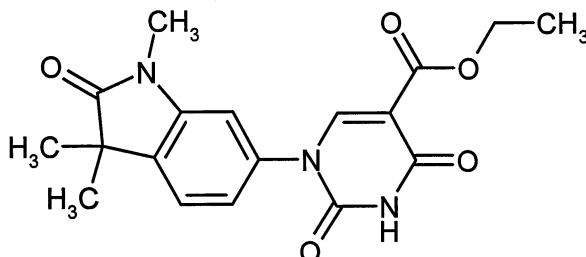
Gia nhiệt 510mg (1,97mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat và 370mg (1,97mmol) 5'-amino-1'-metylspro[xyclopropan-1,3'-indol]-2'(1'H)-on từ Ví dụ 62A đến nhiệt độ hồi lưu trong 10ml etanol trong 45 phút. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 221mg (1,97mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 30°C. Thu được 557mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,69$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 356$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,54 - 1,59 (m, 2H), 1,62 - 1,68 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ví dụ 64A

Etyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



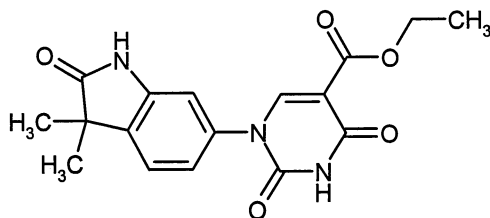
Đầu tiên, nạp 388mg (1,49mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]-acrylat và 285mg (1,49mmol) 6-amino-1,3,3-trimetyl-1,3-đihydro-2H-indol-2-on [để điều chế, xem: Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, (7), 1481-1491] vào 10ml etanol và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 167mg (1,49mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 phút. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong MTBE/etyl axetat, được lọc, được rửa bằng etyl axetat và sau đó được làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Chất rắn được kết tủa trong phần dịch lọc được lọc hút và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được tổng số 388mg (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,75$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 358$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,14 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 11,73 (s, 3H).

Ví dụ 65A

Etyl 1-(3,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



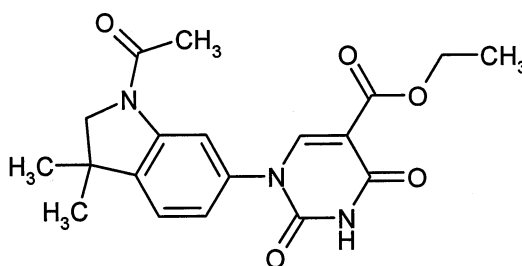
Đầu tiên, nạp 570mg (2,20mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat và 388mg (2,20mmol) 6-amino-3,3-đimetyl-1,3-đihydro-2H-indol-2-on [để điều chế, xem: US 2006/258689, trang 35] vào 14ml etanol và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng, 247mg (2,20mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và ở 60°C trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong MTBE/etyl axetat, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng etyl axetat và sau đó được làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 630mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,65$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,28 (s, 6H), 4,16 (q, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ví dụ 66A

Etyl 1-(1-axetyl-3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



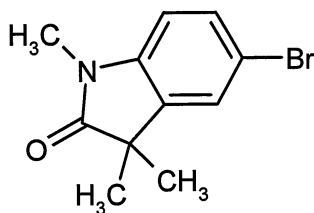
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A. Từ các chất ban đầu là 0,81g (3,96mmol) 1-(6-amino-3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-1-yl)etanon [quy trình tổng hợp được mô tả trong: WO 2006/12374 A1, 2006] và 1,06g (3,96mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 626mg (40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,84$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 372$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 11,64 (br.s, 1H).

Ví dụ 67A

5-bromo-1,3,3-trimetyl-1,3-đihydro-2H-indol-2-on



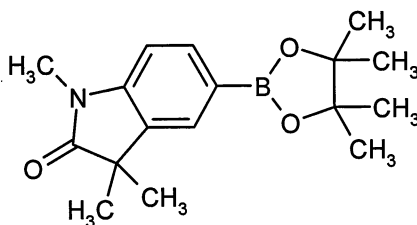
Trong môi trường khí argon, 2,64g (66mmol) natri hydrua (60% trong dầu khoáng) được tạo huyền phù trong 25ml THF và được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch chứa 4,00g (18,86mmol) 5-bromo-1,3-đihydro-2H-indol-2-on trong 25ml DMF được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Tiếp theo, 4,11ml (66mmol) metyl iodua được thêm chậm từng giọt vào đó, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy tiếp ở nhiệt độ này qua đêm. Để xử lý, hỗn hợp được đổ lên trên 200ml axit clohydric 1M và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, tiếp theo rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat và cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được hòa tan trong 200ml axetonitril và dầu khoáng được chiết bằng n-pentan. Pha axetonitril lấy ra được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay và chất rắn màu nâu còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 4,45g (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết 91%.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 254, 256 (M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,27 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H).

Ví dụ 68A

1,3,3-trimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



Dung dịch chứa 3,45g (khoảng 12,35mmol) hợp chất từ Ví dụ 67A, 4,71g (18,5mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (bispinacolatodiboron) và 2,18g (22,2mmol) kali axetat trong 60ml đioxan được loại khí và đặt trong môi trường khí argon. 1,0g (1,23mmol) phức hợp 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxenpaladi(II) điclorua điclometan được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, Celite được rửa bằng etyl axetat và toàn bộ dịch lọc được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được hấp phụ trên đất tảo diatomit trong điclometan và được đưa vào hộp lọc Biotage silicagel. Hộp lọc này được rửa giải bằng xyclohexan / etyl axetat. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy với 20ml dietyl ete. Chất rắn này được lọc khỏi, được rửa bằng một ít dietyl ete và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 1,82g hợp chất nêu ở đề mục này. Bằng cách cô đặc nước cái, khuấy phần còn lại trong pentan và lọc chất rắn, có thể thu được thêm 1,13g sản phẩm. Tổng hiệu suất: 79% theo lý thuyết.

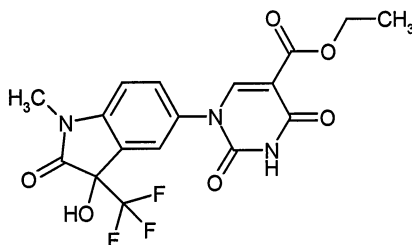
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 302 (M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,27 (s, 6H), 1,29 (s, 12H),

3,14 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,58 (br.s, 1H), 7,62 (br d, 1H).

Ví dụ 69A

Etyl 1-[3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



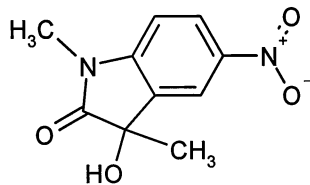
Gia nhiệt 1,00g (4,06mmol) 5-amino-3-hydroxy-1-metyl-3-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on từ Ví dụ 20A và 1,05g (4,06mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat đến nhiệt độ hồi lưu trong 100ml etanol trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 0,46mg (4,06mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M, được pha loãng bằng nước và được cô đặc một phần. Chất rắn tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 40°C qua đêm. Thu được 1,47g (88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,72$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ví dụ 70A

3-hydroxy-1,3-dimetyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (triệt quang)



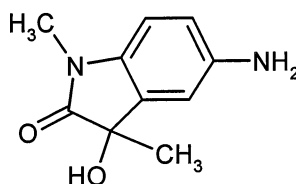
Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 8,70g (42,20mmol) 1-metyl-5-nitro-1H-indol-2,3-dion [để điều chế, xem: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(18), p. 6434-6443] vào 200ml, tiếp theo, ở 0°C, 33ml (46,42mmol) dung dịch magie bromua 1,4M trong toluen/THF được bổ sung vào từng giọt trong vòng 10 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước lạnh và được chiết hai lần bằng điclorometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được tách riêng bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 1,41g (12% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,63$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 223$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H).

Ví dụ 71A

5-amino-3-hydroxy-1,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (triệt quang)



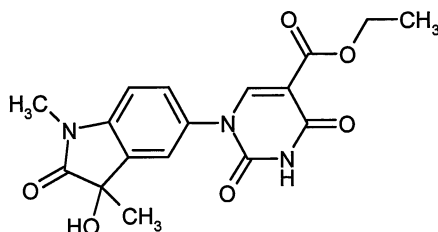
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 33A, với thời gian phản ứng là 4 giờ. Từ chất ban đầu là 1,40g (6,30mmol) 3-hydroxy-1,3-dimetyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on từ Ví dụ 70A, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 24), thu được 1,15g (95% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,48$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 193$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,39 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H).

Ví dụ 72A

Etyl 1-(3-hydroxy-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



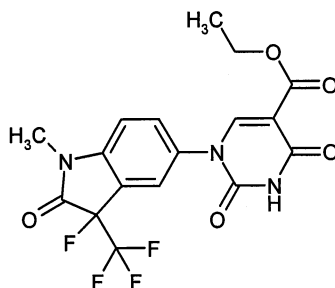
Đầu tiên, nạp 674mg (2,60mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat và 500mg (2,60mmol) 5-amino-3-hydroxy-1,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on từ Ví dụ 71A vào 15ml etanol và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 292mg (2,60mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 10 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được khuấy trong MTBE/etyl axetat, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi và sau đó được làm khô ở 30°C trong điều kiện áp suất thấp. Chất rắn mà được kết tủa trong phần lọc được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được tổng số 218mg (22% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 0,53 phút; MS (ESIpos): m/z = 360 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 11,67 (s, 1H).

Ví dụ 73A

Etyl 1-[3-fluor-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



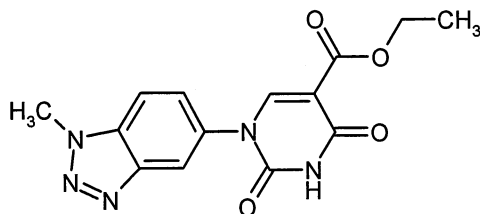
Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 200mg (0,48mmol) etyl 1-[3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 69A vào 4,74ml điclometan ở -78°C . Tiếp theo, 128 μl (0,97mmol) diethylaminosulphur triflorua được bổ sung vào từng giọt, và hỗn hợp được điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy tiếp qua đêm. Sau đó, diethylaminosulphur triflorua (0,5 đương lượng) được bổ sung tiếp ở -78°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp được pha loãng bằng điclometan, được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và dung dịch natri clorua bão hoà mỗi loại một lần, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Thu được 191mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,83$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 416$ ($M+H$) $^{+}$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,72 (s, 1H).

Ví dụ 74A

Etyl 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



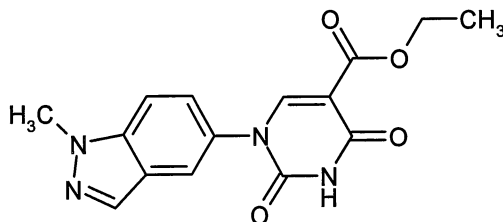
717mg (2,77mmol) ethyl 3-ethoxy-2-[(etoxyacabonyl)carbamoyl]acrylat và 410mg (2,77mmol) 1-metyl-1H-benzotriazol-5-amin [để điều chế, xem: WO 2005/092899, Ex. 142; Preparation 265] được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 21ml etanol trong 2 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 311mg (2,77mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ nữa. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng etyl axetat và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 659mg (76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,59$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 316$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,36 (s, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,25 - 8,29 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ví dụ 75A

Etyl 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Gia nhiệt 1,76g (6,79mmol) ethyl 3-ethoxy-2-[(etoxyacabonyl)carbamoyl]acrylat và 1,00g (6,79mmol) 1-metyl-1H-indazol-5-amin trong 51ml etanol đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 762mg (6,79mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ

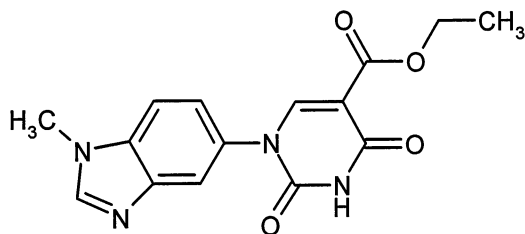
nữa. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng etyl axetat/MTBE (1:1) và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 1,97g (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,62$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 315$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ví dụ 76A

Etyl 1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Gia nhiệt 1,76g (6,79mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat và 1,00g (6,79mmol) 1-metyl-1H-benzimidazol-5-amin [để điều chế, xem: US 2008/0090856, Ex. B23] trong 51ml ethanol đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 0,76g (6,79mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ nữa. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Pha nước được cô, điclometan/metanol (1:1) được bổ sung và chất rắn tạo thành được lọc khỏi. Phần dịch lọc được cô, MTBE/etyl axetat (1:1) được bổ sung, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng etyl axetat và sau đó được làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 1,55g (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

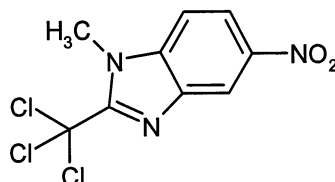
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,00$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 315$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,03 (s, 3H),

4,18 (q, 2H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 8,03 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,24 (br.s, 1H), 11,73 (s, 1H).

Ví dụ 77A

1-metyl-5-nitro-2-(triclometyl)-1H-benzimidazol



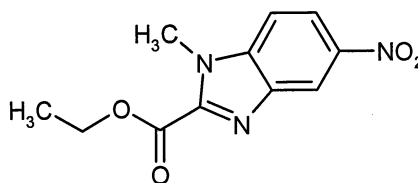
1,22ml (9,87mmol) metyl 2,2,2-tricloaxetimidat được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa 1,50g (8,97mmol) N¹-metyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin trong 40,0ml axit axetic băng đã được làm lạnh đến 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Để xử lý, hỗn hợp được bổ sung vào nước, và chất rắn này được lọc khỏi và được rửa bằng nước. Chất rắn này được làm khô ở 50°C trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 2,50g (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 296$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 4,20 (s, 3H), 8,00 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H).

Ví dụ 78A

Etyl 1-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxylat



Đầu tiên, nạp 2,50g (8,48mmol) 1-metyl-5-nitro-2-(triclometyl)-1H-benzimidazol từ Ví dụ 77A vào 24,0ml etanol, tiếp theo bổ sung 4,75g (27,98mmol) bạc(I) nitrat và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Để xử lý, hỗn hợp được cô và phần còn lại được trộn với axit clohydric 1M và etyl axetat. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite và được rửa bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô trên

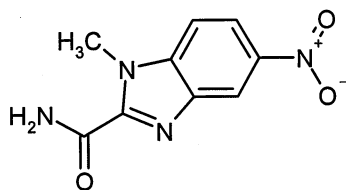
magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại thu được được khuấy với MTBE, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi và được rửa bằng MTBE. Chất rắn này được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 0,32g (15% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,86$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 250$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,39 (t, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,44 (q, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 8,69 - 8,74 (m, 1H).

Ví dụ 79A

1-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxamit



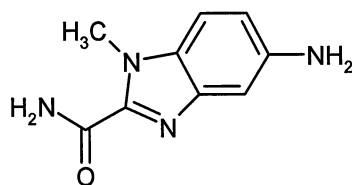
Đầu tiên, nạp 745mg (2,99mmol) ethyl 1-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxylat từ Ví dụ 78A vào 10,0ml THF, tiếp theo bổ sung 27,4ml (54,90mmol) dung dịch nước amoniac 25% và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao ở 50°C. Thu được 512mg (độ tinh khiết 88%, 68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,64$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 4,18 (s, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,04 (br.s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,46 (br.s, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ví dụ 80A

5-amino-1-metyl-1H-benzimidazol-2-carboxamit



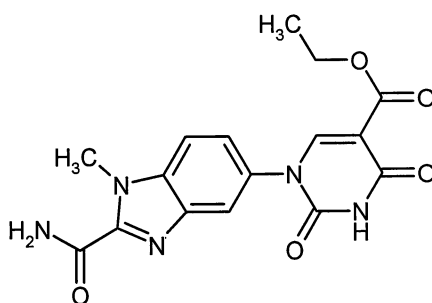
Đầu tiên, nạp 512mg (2,33mmol) hợp chất nitro từ Ví dụ 79A vào 16ml etanol, tiếp theo bổ sung 74mg (0,07mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) và hydro hóa hỗn hợp ở áp suất hydro tiêu chuẩn qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua, phần còn lại được rửa bằng etanol và phần dịch lọc được cô. Thu được 440mg (độ tinh khiết 90%, 90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,19$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 4,02 (s, 3H), 4,88 - 4,96 (m, 2H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 6,77 - 6,81 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,64 (br.s, 1H), 8,06 (br.s, 1H).

Ví dụ 81A

Etyl 1-(2-carbamoyl-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



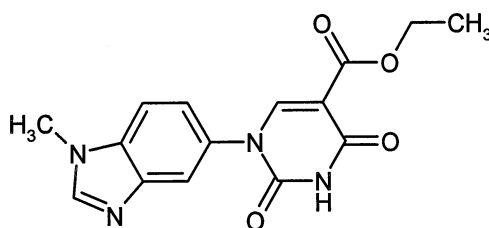
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A. Từ các chất ban đầu là 440mg (2,31mmol) 5-amino-1-metyl-1H-benzimidazol-2-carboxamit từ Ví dụ 80A và 600mg (2,31mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 158mg (độ tinh khiết 87%, 17% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,55$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 358$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,13 - 4,21 (m, 5H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 2H), 8,31 - 8,37 (m, 2H), 11,69 (s, 1H).

Ví dụ 82A

Etyl 1-(1-metyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



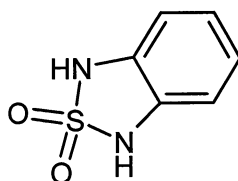
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A. Từ các chất ban đầu là 1,00g (6,79mmol) 1-metyl-1H-benzimidazol-6-amin và 1,76g (6,79mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 1,03g (48% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,36$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 315$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,29 - 9,37 (m, 1H), 11,80 (s, 1H).

Ví dụ 83A

1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol 2,2-đioxit



Đầu tiên, nạp 1,00g (9,25mmol) 1,2-phenylenediamin và 2,67g (27,74mmol) sulfamit vào 14ml pyridin và hỗn hợp được khuấy ở 130°C qua đêm. Để xử lý, hỗn

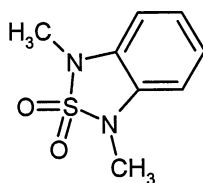
hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp và phần còn lại được tách riêng bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat gradien 7:1, 5:1). Thu được 659mg (42% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,51$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 171$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 6,76 - 6,83 (m, 2H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 10,95 (br.s, 2H).

Ví dụ 84A

1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol 2,2-đioxit



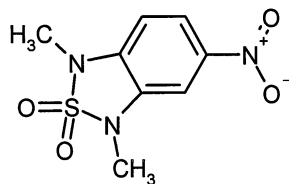
Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 1,54g (38,45mmol) natri hydrua (60% trong dầu khoáng) trong 41ml DMF vào, tiếp theo, ở 0°C, bổ sung từng giọt dung dịch chứa 2,62g (15,38mmol) 1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol 2,2-đioxit từ Ví dụ 83A trong 5ml DMF vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Sau đó, 2,39ml (38,45mmol) iodometan được bổ sung vào từng giọt, và hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Để xử lý, nước (200ml) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong MTBE, và chất rắn được lọc khỏi, được rửa bằng MTBE và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 1,89g (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,78$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 199$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,23 (s, 6H), 6,98 - 7,05 (m, 4H).

Ví dụ 85A

1,3-dimetyl-5-nitro-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol 2,2-dioxit



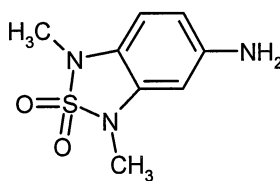
Đầu tiên, nạp 1,88g (9,52mmol) 1,3-dimetyl-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol 2,2-dioxit từ Ví dụ 84A vào 8ml axit axetic, tiếp theo 0,60ml (9,52mmol) axit nitric đậm đặc được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước đá, và chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 2,17g (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,81$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,37 - 3,42 (m, 6H), 7,23 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H).

Ví dụ 86A

1,3-dimetyl-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-amin 2,2-dioxit



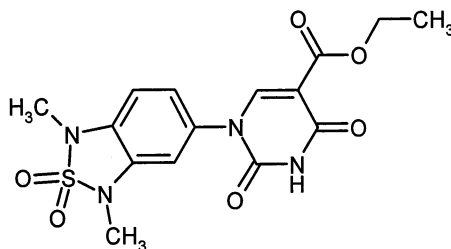
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 33A, với thời gian phản ứng là 16 giờ. Đi từ chất ban đầu là 2,17g (8,92mmol) 1,3-dimetyl-5-nitro-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol 2,2-dioxit từ Ví dụ 85A, thu được 851mg (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,31$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 214$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,07 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,89 - 4,99 (m, 2H), 6,18 - 6,24 (m, 2H), 6,70 (d, 1H).

Ví dụ 87A

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxiđo-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxiđo-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat



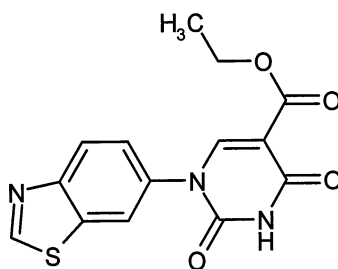
Đầu tiên, nạp 1,03g (3,99mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat và 851mg (3,99mmol) 1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-amin 2,2-đioxit từ Ví dụ 86A vào 30ml etanol và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng, 448mg (3,99mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước và etyl axetat và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 1,36g (độ tinh khiết 84%, 75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,74$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 381$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,20 - 1,24 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 11,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 88A

Etyl 1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxiđo-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat



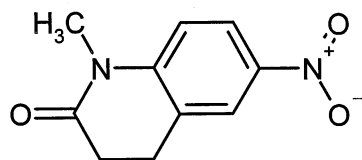
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 76A, bằng cách sử dụng 1,00g (6,65mmol) 1,3-benzothiazol-6-amin và 1,72g (6,65mmol) ethyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và dung dịch axit clohydric 1N, và chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng ethyl axetat và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 1,85g (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,61$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,67 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

Ví dụ 89A

1-metyl-6-nitro-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on



Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 1,00g (5,20mmol) 6-nitro-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on [để điều chế, xem: WO 2006/71940, 416] vào 148ml THF, tiếp theo bổ sung 229mg (5,72mmol) natri hydrua (60% trong dầu khoáng) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Sau đó, 0,36ml (5,72mmol) iodometan được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat, và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được khuấy với ethanol, và chất rắn này được lọc khỏi, được rửa bằng ethanol và làm khô trong điều kiện độ chân không cao qua đêm. Thu được 535mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

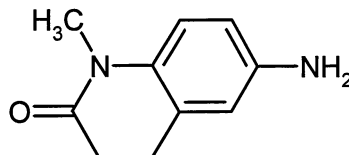
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,88$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 207$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 2,60 - 2,66 (m, 2H), 3,02 (t,

2H), 3,31 (s, 3H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 8,12 - 8,20 (m, 2H).

Ví dụ 90A

6-amino-1-metyl-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on



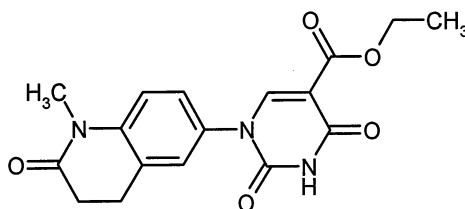
Đầu tiên, nạp 1,10g (5,33mmol) hợp chất nitro từ Ví dụ 89A vào 36ml etanol, tiếp theo bổ sung 170mg (0,16mmol) paladi (10% trên than hoạt tính) và hydro hóa hỗn hợp ở áp suất hydro tiêu chuẩn qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kizengua, phần còn lại được rửa bằng etanol và phần dịch lọc được cô. Thu được 936mg (99% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô này được chuyển hóa mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,73$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 177$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 2,43 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,79 - 4,90 (m, 2H), 6,41 - 6,47 (m, 2H), 6,77 (d, 1H).

Ví dụ 91A

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



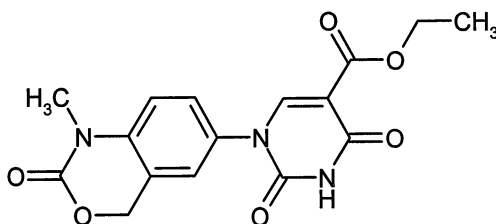
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A. Từ các chất ban đầu là 935mg (5,30mmol) 6-amino-1-metyl-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on từ Ví dụ 90A [quy trình tổng hợp được mô tả trong: WO 2003/72553, trang 150-151] và 1,37g (5,30mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 1,33g (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,65$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,56 - 2,61 (m, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ví dụ 92A

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



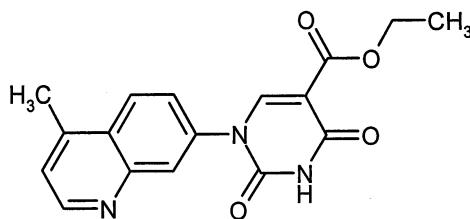
Đầu tiên, nạp 916mg (3,53mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat và 630mg (3,53mmol) 6-amino-1-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on [để điều chế, xem: WO 2007/93904; p. 22, bước 3] vào 20ml etanol và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, 397mg (3,53mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Để xử lý, hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N ở nhiệt độ trong phòng, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng MTBE và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 1,11g (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,58$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 346$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,3 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,17 (q, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ví dụ 93A

Etyl 1-(4-metylquinolin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



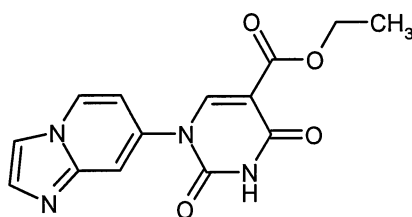
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A. Từ các chất ban đầu là 987mg (5,31mmol) 4-metylquinolin-7-amin [để điều chế, xem: Nasr, M. và đồng tác giả, J. Med. Chem. 1988, vol. 31 (7), p. 1347 – 1351] và 1,37g (5,31mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 745mg (43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,63$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 326$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 11,82 (s, 1H).

Ví dụ 94A

Etyl 1-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A. Từ các chất ban đầu là 500mg (3,75mmol) imidazo[1,2-a]pyridin-7-amin [để điều chế, xem: Tetrahedron, 2002, vol. 58 (2), p. 295-308] và 973mg (3,75mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat, thu được 1,11g (94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

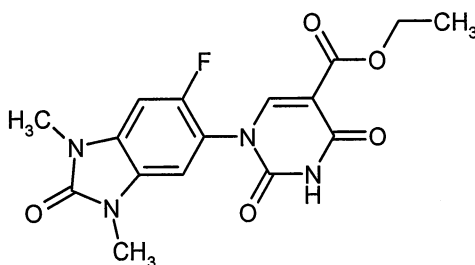
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,19$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,60

(d, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 11,91 (s, 1H).

Ví dụ 95A

Etyl 1-(6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



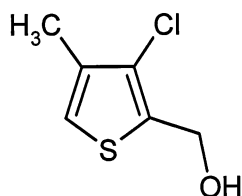
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 31A, bằng cách sử dụng 660mg (3,38mmol) 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1,3-đihydro-2H-benzimidazol-2-on từ Ví dụ 19A và 877mg (3,38mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (điclorometan/ metanol gradien 54:1 – 20:1) để thu được 437mg (36% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,62$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 363$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ví dụ 96A

(3-clo-4-metyl-2-thienyl)metanol



Bổ sung 200mg (1,13mmol) axit 3-clo-4-metylthiophen-2-carboxylic làm nhiều lần vào dung dịch chứa phức hợp boran-tetrahydrofuran (1M trong THF, 3,40ml, 3,40mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon, hỗn hợp phản ứng

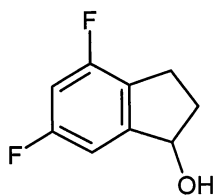
được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được bổ sung cẩn thận vào dung dịch axit clohydric 1N cho đến khi ngừng thoát khí. Toàn bộ hỗn hợp được tách riêng by HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 115mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 4,00$ phút; EI^+ : $m/z = 162$ (M)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,12 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 5,57 (t, 1H), 7,25 (s, 1H).

Ví dụ 97A

4,6-đifloindan-1-ol (triệt quang)



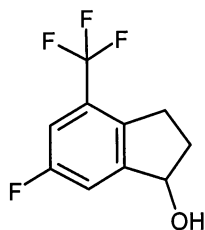
Bổ sung 146,3mg (3,87mmol) natri bohydrua vào dung dịch chứa 1,00g (5,95mmol) 4,6-điflo-2,3-đihydro-1H-inden-1-on trong 15ml etanol ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được trộn với etyl axetat và nước và lắc mạnh. Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hoà và dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và loại dung môi trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được làm khô trong một thời gian ngắn trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 950mg (94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 3,35$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 170$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,78 – 1,88 (m, 1H), 2,35 – 2,44 (m, 1H), 2,67 (dt, 1H), 2,90 (ddd, 1H), 5,05 (q, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H).

Ví dụ 98A

6-flo-4-(triflometyl)indan-1-ol (triệt quang)



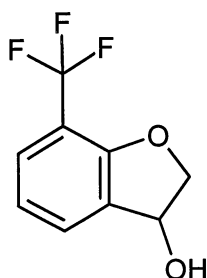
Bổ sung 23,3mg (0,62mmol) natri bohydroa vào dung dịch chứa 207mg (0,95mmol) 6-flu-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-on (điều chế: xem US2011/53974, trang 77, Ví dụ 61C) trong 6ml etanol ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được trộn với etyl axetat và dung dịch axit clohydric 1N và lắc mạnh. Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1N và tiếp theo rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat và loại dung môi hoàn toàn trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Thu được 203mg (97% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 3,19$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 220$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,84 - 1,96 (m, 1H), 2,43 - 2,54 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 5,14 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,21 (d, 1H).

Ví dụ 99A

7-(triflometyl)-2,3-đihydro-1-benzofuran-3-ol (triệt quang)



Tương tự Ví dụ 98A, 388mg (1,92mmol) 7-(triflometyl)-2,3-đihydro-1-benzofuran-3-on (điều chế: xem US 2011/53974, trang 56, Ví dụ 47E) được khử bằng natri bohydroa. Thu được 210mg (51% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

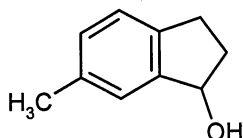
GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 3,80$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 204$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 4,38 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H),

5,33 (dd, 1H), 5,72 - 5,91 (br. m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (d, 1H).

Ví dụ 100A

6-metylinđan-1-ol (triệt quang)



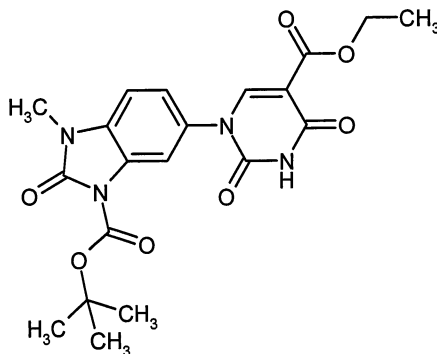
Tương tự Ví dụ 97A, 1,00g (6,84mmol) 6-metyl-2,3-đihydro-1H-inđen-1-on được khử bằng natri bohydrua. Thu được 950mg (94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 3,89$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 148$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,74 (dddd, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,64 (dt, 1H), 2,84 (ddd, 1H), 4,99 (q, 1H), 5,14 (d, 1H), 6,99 (br. d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,12 (s, 1H).

Ví dụ 101A

Tert-butyl 6-[5-(etoxycarbonyl)-2,4-dioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl]-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-1-carboxylat



Trộn huyền phù chứa 8,00g (24,2mmol) hợp chất từ Ví dụ 36A và 30mg (0,24mmol) DMAP trong 500ml DMF và 100ml điclometan ở nhiệt độ trong phòng với 6,12ml (26,6mmol) di-tert-butyl dicacbonat và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Để xử lý, 1,6l nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng nước, làm khô trên natri sulfat và

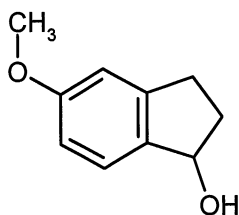
được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy với diethyl ete, và sản phẩm kết tủa được tách bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 6,00g (58% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,80$ phút; $m/z = 431$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,58 (s, 9H), 4,17 (q, 2H), 7,28 - 7,40 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,65 (s, 1H) (nhóm methyl chắc chắn nằm dưới tín hiệu DMSO).

Ví dụ 102A

5-metoxýindan-1-ol (triệt quang)



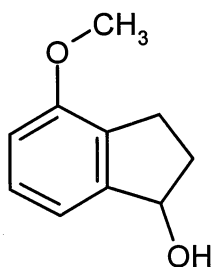
Tương tự Ví dụ 97A, 1,00g (6,17mmol) 5-metoxý-2,3-đihydro-1H-inden-1-on được khử bằng natri bohýđrua. Thu được 930mg (độ tinh khiết 80%, 73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 4,70$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 164$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,71 - 1,82 (m, 1H), 2,25 - 2,34 (m, 1H), 2,61 - 2,72 (m, 1H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,97 (q, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,71 - 6,76 (m, 1H), 6,77 (br. s, 1H), 7,21 (d, 1H).

Ví dụ 103A

4-metoxýindan-1-ol (triệt quang)



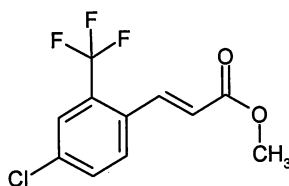
Tương tự Ví dụ 97A, 1,00g (6,17mmol) 4-metoxý-2,3-đihydro-1H-inđen-1-on được khử bằng natri bohýđrua. Thu được 910mg (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 4,65$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 164$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,68 - 1,80 (m, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 2,83 (ddd, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,02 (q, 1H), 5,18 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,17 (t, 1H).

Ví dụ 104A

Metyl (2E)-3-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]acrylat

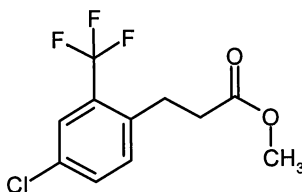


Khuấy hỗn hợp gồm 8,00g (26,1mmol) 4-clo-1-iôđo-2-(triflometyl)benzen, 3,76ml (41,8mmol) metyl acrylat, 7,47g (26,9mmol) tetra-n-butylamoni clorua, 117mg (0,52mmol) paladi(II) axetat và 7,22g (52,2mmol) kali cacbonat trong 80ml DMF ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 1l dietyl ete và được rửa ba lần, mỗi lần bằng 200ml nước. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được hóa rắn sau một khoảng thời gian. Thu được 6,65g (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,76 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 7,79 (dq, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ví dụ 105A

Metyl 3-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]propanoat

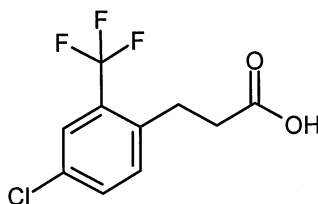


Hydro hóa 6,65g (25,1mmol) hợp chất từ Ví dụ 104A trong điều kiện áp suất hydro tiêu chuẩn trong 250ml etyl axetat với sự có mặt của 2g paladi (10% trên cacbon) trong 2 ngày. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua kizengua và phần dịch lọc được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Thu được 5,26g hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 75% (59% theo lý thuyết).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 2,62 - 2,68 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H).

Ví dụ 106A

Axit 3-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]propanoic



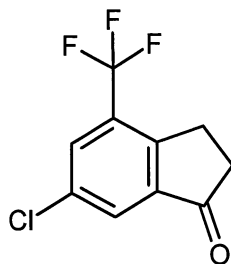
Dung dịch chứa 5,26g (19,7mmol) hợp chất từ Ví dụ 105A trong 150ml metanol được trộn với 59,2ml (59,2mmol) dung dịch natri hydroxit 1M và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metanol được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần dung dịch nước còn lại được pha loãng bằng 600ml nước và được lọc. Phần dịch lọc được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 4,45g hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 90% (80% theo lý thuyết).

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 1,02 phút; MS (ESI ^{neg}): m/z = 251 (M-H) $^-$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 2,52 - 2,58 (m, 2H, bị che một phần dưới tín hiệu DMSO), 2,97 (t, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 12,32 (br.s, 1H).

Ví dụ 107A

6-clo-4-(triflometyl)indan-1-on

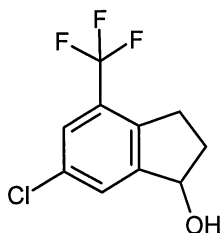


4,08g (độ tinh khiết 92%, 14,8mmol) hợp chất từ Ví dụ 106A được trộn với 44ml axit closulfonic đồng thời làm lạnh bằng đá và tiếp theo được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được thêm cẩn thận từng giọt vào 600g đá nghiền (toả nhiệt mạnh). Hỗn hợp được chiết ba lần bằng điclorometan. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng dung dịch natri cacbonat 1M, làm khô trên natri sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được làm khô chỉ trong một thời gian ngắn trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 2,38g hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 92% (63% theo lý thuyết).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 2,73 - 2,82 (m, 2H), 3,19 - 3,28 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Ví dụ 108A

6-clo-4-(triflometyl)indan-1-ol (triệt quang)

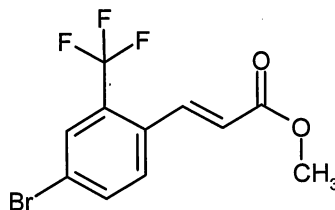


Tương tự Ví dụ 98A, 2,38g (10,1mmol) 6-clo-4-(triflometyl)indan-1-on từ Ví dụ 107A được khử bằng natri bohydrua. Thu được 1,97g (82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,79 - 1,92 (m, 1H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,84 (dt, 1H), 2,98 - 3,10 (m, 1H), 5,09 (q, 1H), 5,58 (d, 1H), 7,64 (br. d, 2H).

Ví dụ 109A

Metyl (2E)-3-[4-bromo-2-(triflometyl)phenyl]acrylat



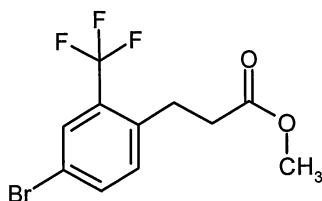
Tương tự Ví dụ 104A, 8,00g (22,8mmol) 4-bromo-1-iodo-2-(triflometyl)benzen được cho phản ứng với 3,29ml (36,5mmol) metyl acrylat và sản phẩm được tách. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (chất rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 10:1). Thu được 5,70g (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 4,75$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 308 / 310$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,76 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 7,77 (dq, 1H), 7,94 - 8,07 (m, 3H).

Ví dụ 110A

Metyl 3-[4-bromo-2-(triflometyl)phenyl]propanoat



Trước tiên, hydro hóa 5,70g (18,4mmol) hợp chất từ Ví dụ 109A tương tự như ở Ví dụ 105A bằng paladi (10% trên cacbon) trong điều kiện áp suất hydro tiêu chuẩn. Giám sát phản ứng bằng LC-MS cho thấy không có phản ứng khử liên kết đôi, nhưng có phản ứng loại brom khoảng 25%. Phản ứng hydro hóa được dừng, chất xúc tác được lọc khỏi và dung môi được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Chất phản ứng nhận được (5,0g) được gia nhiệt trong 30ml toluen với 87mg (0,16mmol) [Rh{(S,S)-Phebox-*i*Pr}(OAc)₂].H₂O (điều chế: xem H. Nishiyama et al, Chem. Eur. J. 2006, 12 (1), 63-71, Ví dụ 3a) đến 60°C và được trộn ở nhiệt độ này với 3,89ml (24,26mmol)

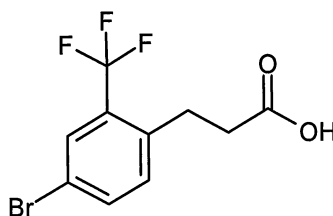
metyldietoxysilan. Hỗn hợp được khuấy tiếp ở 60°C trong 4 giờ, tiếp theo ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được trộn với 50ml dung dịch axit clohydric 1N và được chiết bằng 150ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, hai lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat và cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại tương ứng với hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 80% (5,84g, 93% theo lý thuyết) và được chuyển hóa tiếp theo mà không cần tinh chế.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 4,42$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 310 / 312$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,54 - 2,64 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ví dụ 111A

Axit 3-[4-bromo-2-(triflometyl)phenyl]propanoic



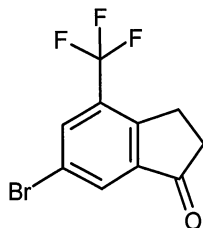
Tương tự Ví dụ 106A, 5,60g (18mmol) hợp chất từ Ví dụ 110A được chuyển hóa và tách. Thu được 3,42g (54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 85%.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,25$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 295 / 297$ (M-H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,52 - 2,58 (m, 2H, bị che một phần dưới tín hiệu DMSO), 2,95 (t, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 2H), 12,37 (br.s, 1H).

Ví dụ 112A

6-bromo-4-(triflometyl)indan-1-on



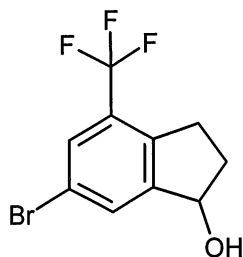
Tương tự Ví dụ 107A, 3,42g (độ tinh khiết 85%, 9,8mmol) hợp chất từ Ví dụ 111A được chuyển hóa và tách. Thu được 2,10g (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 90%.

GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 4,34$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 278 / 280$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [phần triệu] = 2,75 - 2,82 (m, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Ví dụ 113A

6-bromo-4-(trifluoromethyl)indan-1-ol (triệt quang)



Trộn dung dịch chứa 500mg (1,79mmol) hợp chất từ Ví dụ 112A trong 3,9 ml ethanol với 44,0mg (1,16mmol) natri bohyđrua và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 3ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong vài phút, tiếp theo được tách hoàn toàn bằng HPLC (Phương pháp 7). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô hoàn toàn trong chân không và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 352mg (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

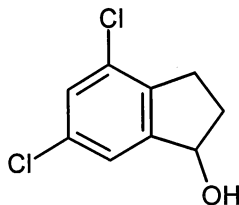
GC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 4,58$ phút; MS (CI-pos): $m/z = 280 / 282$ (M)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,79 - 1,90 (m, 1H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H), 2,97 - 3,07 (m, 1H), 5,09 (q, 1H), 5,57 (dd, 1H), 7,74

(br.s, 1H), 7,77 (br.s, 1H).

Ví dụ 114A

4,6-đicloindan-1-ol (triệt quang)



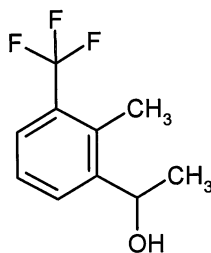
Tương tự Ví dụ 98A, 1,25g (6,22mmol) 4,6-đicloindan-1-on được khử bằng natri bohydrua và sản phẩm được tách. Thu được 1,20g (95% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (Phương pháp 26 DCI/NH₃): $m/z = 202$ (M⁺)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,75 - 1,90 (m, 1H), 2,30 - 2,44 (m, 1H), 2,64 - 2,78 (m, 1H), 2,85 - 2,98 (m, 1H), 5,09 (q, 1H), 5,53 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ví dụ 115A

1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etanol



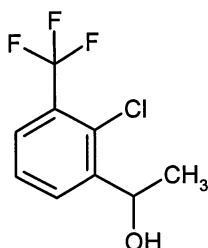
4,25ml dung dịch chứa metylmagie bromua (3M trong dietyl ete, 12,75mmol) được bổ sung từng giọt vào vào dung dịch chứa 2,00g (10,6mmol) 2-metyl-3-(triflometyl)benzaldehyt trong 50ml dietyl ete, trong thời gian này hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên tới nhiệt độ hồi lưu. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong một giờ nữa. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, các cục đá nhỏ được bổ sung, tiếp theo dung dịch axit clohydric 6N được bổ

sung vào từng giọt cho đến khi kết tủa đã tạo ra được hòa tan lại. Các pha được tách. Pha nước được chiết một lần nữa bằng diethyl ete. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Thu được 2,40g hợp chất nêu ở đề mục này (100% theo lý thuyết, theo NMR vẫn còn chứa khoảng 10% diethyl ete).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [phần triệu] = 1,48 (d, 3H), 5,25 (q, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Ví dụ 116A

1-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]etanol

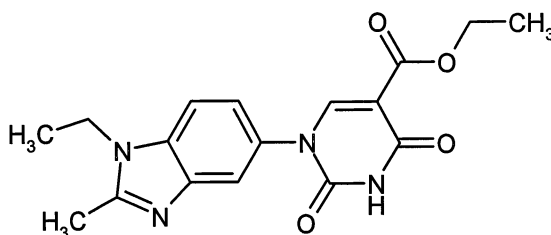


Tương tự Ví dụ 115A, 2,00g (9,59mmol) 2-metyl-3-(triflometyl)benzaldehyt được cho phản ứng với metylmagie bromua. Thu được 2,40g hợp chất nêu ở đề mục này (89% theo lý thuyết, theo NMR vẫn còn chứa khoảng 20% diethyl ete).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [phần triệu] = 1,51 (d, 3H), 5,41 (q, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ví dụ 117A

Etyl 1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 1,04g (4,03mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]-

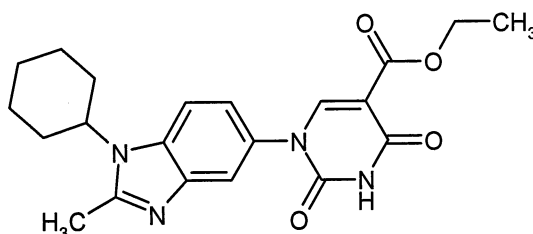
acrylat và 1,00g (4,03mmol) 1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-amin dihydroclorua vào 30ml etanol, tiếp theo bổ sung 1,24ml (8,87mmol) trietylamin và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, 452mg (4,03mmol) kali tert-butoxit được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng trước tiên được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp theo được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Hỗn hợp được cô đến khô, và phần còn lại được khuấy với điclotetan/metanol (1:1) và được lọc. Phần dịch lọc được cô lại, phần còn lại được khuấy với MTBE/etyl axetat và chất rắn tạo thành được lọc khỏi. Sau khi làm khô trong điều kiện độ chân không cao, thu được 1,07g (độ tinh khiết 87%, 68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,06$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 343$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,47 (q, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,99 - 8,02 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ví dụ 118A

Etyl 1-(1-xyclohexyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



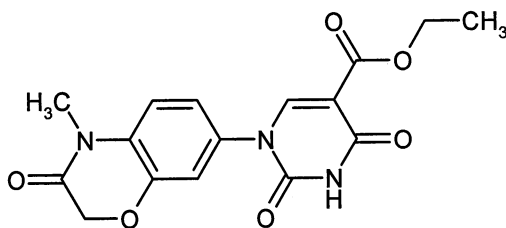
Đầu tiên, nạp 0,86g (3,31mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat và 1,00g (3,31mmol) 1-xyclohexyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-amin dihydroclorua vào 25ml etanol và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Tiếp theo, 371mg (3,31mmol) kali tert-butoxit được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong

phòng và ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và tiếp theo được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy trong điclorometan/metanol (1:1) và phần không tan còn lại được lọc khỏi. Phần dịch lọc được cô và trộn với etanol, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi và làm khô. Thu được 1,85g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng sản phẩm thô, sản phẩm này được tham gia phản ứng mà không cần tinh chế tiếp.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,72$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 397$ (M+H)⁺.

Ví dụ 119A

Etyl 1-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



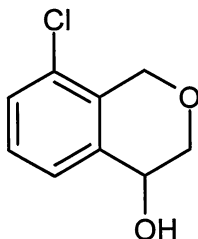
Đầu tiên, nạp 2,00g (11,2mmol) 7-amino-4-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on và 2,65g (10,2mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycacbonyl)carbamoyl]acrylat vào 100ml etanol và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 1,15g (10,2mmol) kali tert-butoxit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày và tiếp theo ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 2,79mg (70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,76$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 346$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ví dụ 120A

8-clo-3,4-dihydro-1H-isocromen-4-ol



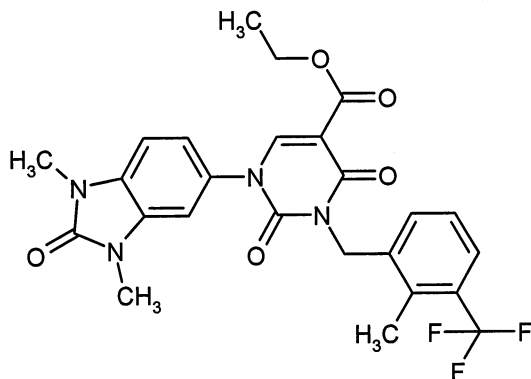
Bổ sung 224mg (5,91mmol) natri bohydrua vào dung dịch chứa 270mg (1,48mmol) 8-clo-1H-isocromen-4(3H)-on (chất phản ứng đã được điều chế sẵn trong phòng thí nghiệm, không được mô tả trong các tài liệu nhưng do ACD cung cấp với số danh mục và CAS No.) trong 5ml metanol ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, 5ml nước dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 10 phút và tiếp theo được tách bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Các phân đoạn thích hợp được loại axetonitril trên thiết bị bay hơi kiểu quay ở áp suất 130mbar (13Kpa) và pha nước còn lại được chiết ba lần bằng điclotetan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay ở 130mbar (13Kpa). Thu được 400mg hợp chất nêu ở đề mục này, mà theo NMR vẫn còn chứa axetonitril và điclotetan. Hợp chất này được sử dụng ở dạng nguyên thể cho quy trình điều chế ở Ví dụ 302.

LC/MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,69$ phút; $m/z = 167$ (M-OH)⁺

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ [phần triệu] = 2,57 (br. s, 1H), 3,85 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 4,56 (br. s., 1H), 4,62 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 2H), 7,39 (d, 1H).

Ví dụ 1

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung 12,00g (86,84mmol) kali cacbonat, 12,09g (47,76mmol) 2-metyl-3-(triflometyl)benzyl bromua và 0,721g (4,34mmol) kali iotua vào dung dịch chứa 14,95g (43,42mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A trong DMF (200ml), và hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và kết tủa tạo thành được lọc khỏi. Chất rắn này được rửa lần lượt bằng nước và MTBE, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 21,04g (94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

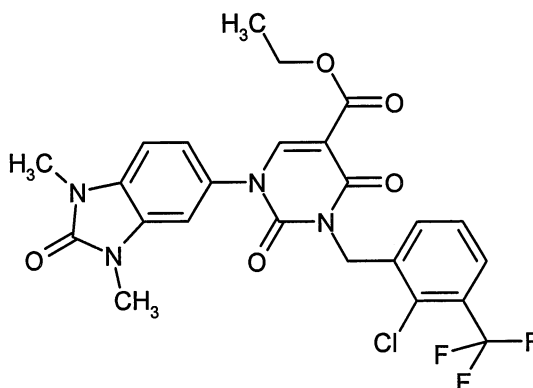
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 517$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

Tương tự Ví dụ 1, este của axit 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-đion-5-carboxylic (este của axit uraxil-5-carboxylic) nêu trên được sử dụng, bằng cách cho phản ứng với benzyl clorua hoặc benzyl bromua tương ứng với sự có mặt của kali cacbonat và kali iotua, để thu được các hợp chất uraxil được thế benzyl sau đây. Chỉ khác ở chỗ là từ 1-3 đương lượng kali cacbonat và từ 0,1 đến 2 đương lượng kali iotua cũng có thể được sử dụng. Thu được các hợp chất có độ hoà tan thích đáng, axetonitril được sử dụng làm dung môi trong một số trường hợp.

Ví dụ 2

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



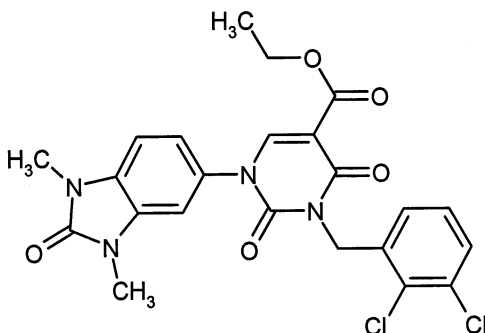
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 175mg (0,64mmol) 2-clo-3-(triflometyl)benzyl bromua, thu được 234mg (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 537$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 3

Etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



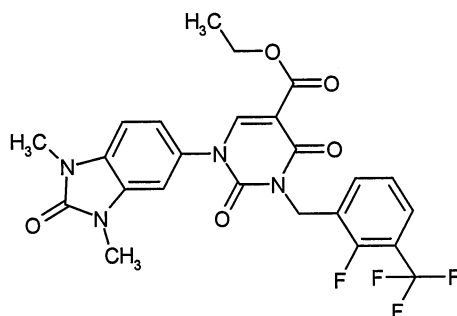
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1, bằng cách sử dụng axetonitril làm dung môi. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) ethyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 125mg (0,64mmol) 2,3-điclobenzyl clorua, thu được 241mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 503$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ví dụ 4

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-flo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



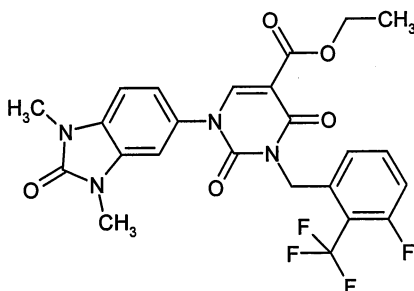
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) ethyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 164mg (0,64mmol) 2-flo-3-(triflometyl)benzyl bromua, thu được 162mg (53% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 521$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (t, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,44 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

Ví dụ 5

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



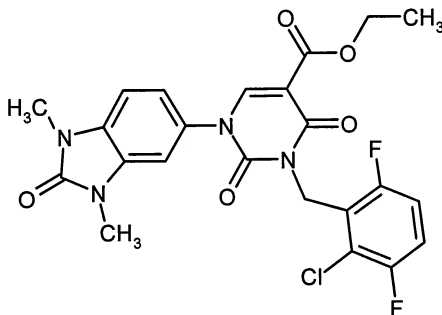
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Từ các chất ban đầu là 179mg (0,52mmol) etyl 1-(4-metoxypheyl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 147mg (0,57mmol) 3-flo-2-triflobenzyl bromua, thu được 207mg (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 6

Etyl 3-(2-clo-3,6-điflobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 150mg (0,43mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A vào axetonitril (2,06ml), cùng với 417mg este của axit boronic từ Ví dụ 3A (độ tinh khiết 60%,

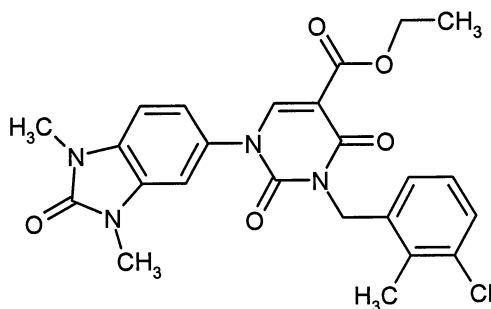
0,87mmol) và 0,18ml (1,30mmol) triethylamin. Tiếp theo, rây phân tử (3Å), 118mg (0,65mmol) đồng(II) axetat và 0,13ml (1,83mmol) DMSO được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình kín ở 80°C trong 3 ngày. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với etyl axetat, tiếp theo được rửa hai lần bằng axit clohydric (1M), một lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà. Tiếp theo, pha hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được khuấy với metanol, và chất rắn được lọc hút, được rửa bằng metanol và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 114mg (độ tinh khiết 84%, 44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,06$ phút; $m/z = 505$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 7

Etyl 3-(3-clo-2-metylbenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 150mg (0,46mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A vào axetonitril (4,00ml), cùng với 267mg este của axit boronic từ Ví dụ 3A (0,93mmol) và 0,19ml (1,39mmol) triethylamin. Tiếp theo, rây phân tử (3Å), 126mg (0,69mmol) đồng(II) axetat và 0,13ml (1,83mmol) DMSO được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình kín ở 80°C trong 1 ngày. Để xử lý, hỗn hợp được trộn với etyl axetat, tiếp theo được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1M, một lần bằng dung dịch natri

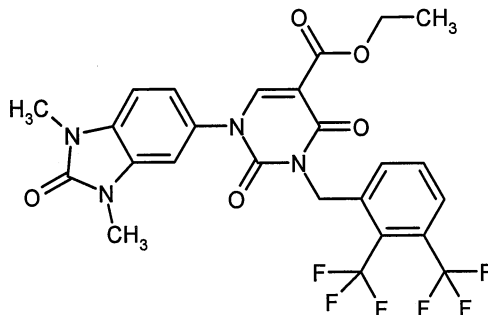
hydro cacbonat bão hoà và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà. Tiếp theo, pha hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được khuấy với MTBE, và chất rắn được lọc hút và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Chất rắn này được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 78mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,34$ phút; $m/z = 483$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ví dụ 8

Etyl 3-[2,3-bis(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 150mg (0,37mmol) hợp chất từ Ví dụ 10A vào axetonitril (4,00ml), cùng với 248 mg este của axit boronic từ Ví dụ 3A (độ tinh khiết 85%, 0,73mmol) và 0,15ml (1,10mmol) trietylamin. Tiếp theo, rây phân tử (3), 100mg (0,54mmol) đồng(II) axetat và 0,13ml (1,83mmol) DMSO được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình kín ở 80°C trong 3 ngày. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, tiếp theo được rửa hai lần bằng dung dịch axit clhydric 1M và bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và dung dịch natri clorua bão hoà mỗi loại một lần. Tiếp theo, pha hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được tách riêng bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc một phần trên thiết bị

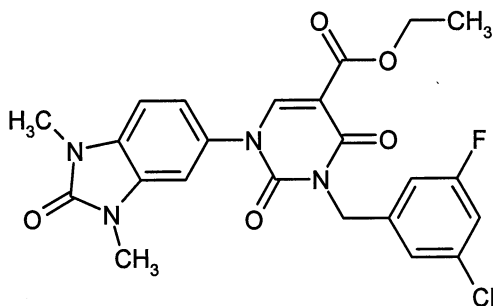
bay hơi kiểu quay. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 127mg (61% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 571$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,2-3,4 (2 s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,20 (q, 2H), 5,25 (br.s, 2H), 7,26 (q, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ví dụ 9

Etyl 3-(3-clo-5-flobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



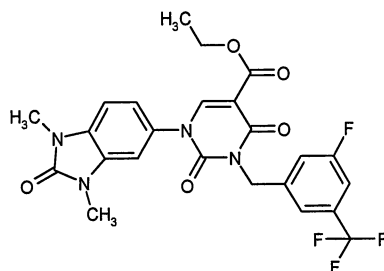
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 142mg (0,63mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-5-fluorobenzen, thu được 255mg (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,97$ phút; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 10

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



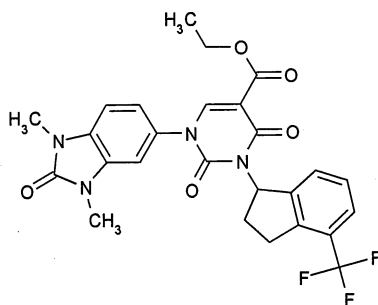
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 164mg (0,63mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-5-(triflometyl)benzen, thu được 278mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 521$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,23$ (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,37 (s, 1H).

Ví dụ 11

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



Phương pháp A: Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 8. Thời gian phản ứng là 4 ngày. Từ các chất ban đầu là 300mg (độ tinh khiết 80%, 0,65mmol) ethyl 2,4-dioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 21A và 375mg (1,30mmol) 1,3-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on từ Ví dụ 3A, sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 98:2), thu được 190mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

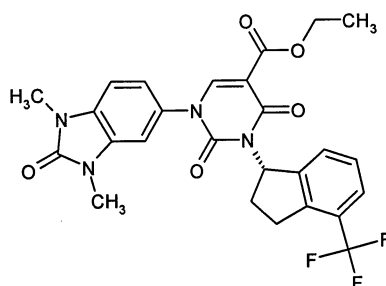
LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,35 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,48 (m, 1H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,21 - 3,29 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,35 - 6,58 (m, 1H), 7,13 - 7,28 (m, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 8,33 (s, 1H).

Phương pháp B: Trong một thí nghiệm khác, theo cách tương tự, 1,00g hợp chất từ Ví dụ 21A được sử dụng. Tuy nhiên, sau tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, sản phẩm (1,20g) chỉ có độ tinh khiết 63% (tương ứng với khoảng 50% theo lý thuyết) được tách riêng trực tiếp bằng HPLC điều chế không đối xứng (Phương pháp 12) thành các chất đồng phân đối ảnh: thu được 377mg (24% theo lý thuyết) chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên (xem Ví dụ 12) và 331mg (21% theo lý thuyết) chất đồng phân đối ảnh được rửa giải sau đó (xem Ví dụ 13).

Ví dụ 12

Ethyl 1-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh S)



Phương pháp A: Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên (377mg) từ bước tách hợp chất từ Ví dụ 11 (*Phương pháp B*) bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (*Phương pháp 12*).

HPLC không đối xứng (*Phương pháp 13*): $R_t = 9,39$ phút, 100% ee.

Góc quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = -117,1^\circ$ (axetonitril, $c = 0,05\text{g}/100\text{ml}$).

Phương pháp B: Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 5,68g (16,49mmol) hợp chất từ Ví dụ 2A, 4,00g (19,79mmol) (1R)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 15A và 7,78g (29,68mmol) triphenylphosphin vào 200ml DMF và 100ml THF và làm lạnh đến 0°C . 5,19ml (5,33g, 26,4mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào từng giọt. Chậu làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, 25ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Để xử lý, khoảng 2l etyl axetat và 1,33l axit clohydric loãng (khoảng 2,5N) được bổ sung. Sau khi khuấy, pha hữu cơ được tách riêng, được rửa hai lần bằng axit clohydric loãng, một lần bằng dung dịch natri cacbonat 1N và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà và làm khô trên natri sulphat. Dung môi được loại trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (*Phương pháp 11*). Thu được 5,15g hợp chất nêu ở đề mục này (59% theo lý thuyết).

LC-MS (*Phương pháp 1*): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

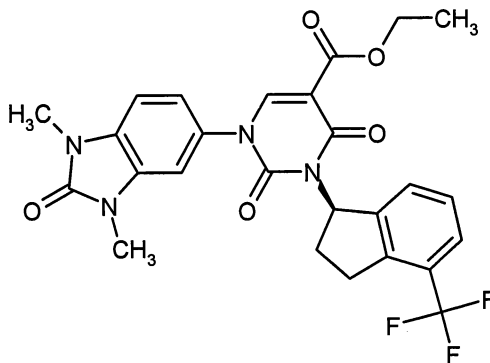
^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 1,31 (t, 3H), 2,36 - 2,51 (m, 1H), 2,59 (ddt, 1H), 3,07 - 3,20 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,42 - 3,54 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,57 - 6,68 (br. m, 1H), 6,94 (br.s, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).

HPLC không đối xứng (*Phương pháp 13*): $R_t = 9,39$ phút, 92% ee.

Ví dụ 13

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

(chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Phương pháp A: Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải cuối cùng (331mg) từ bước tách hợp chất từ Ví dụ 11 (Phương pháp B) bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 12).

HPLC không đối xứng (Phương pháp 13): $R_t = 11,12$ phút, 92% ee.

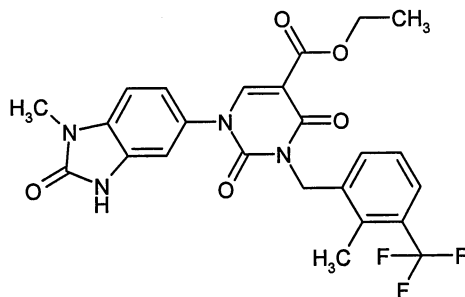
Phương pháp B: Đầu tiên, nạp 3,05g (8,86mmol) ethyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A, 2,15g (10,63mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A và 6,97g (26,6mmol) triphenylphosphin vào THF/DMF 1:1 (1,7l) trong môi trường khí argon và làm lạnh đến -15°C . 3,48ml (17,71mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung từ từ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Trong khi làm lạnh bằng đá, 0,8 đương lượng (1,39ml, 6,86mmol) diisopropyl azodicarboxylat nữa được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -40°C , trộn với dung dịch axit clohydric 1M, được pha loãng bằng ethyl axetat và được khuấy mạnh trong vài phút. Pha hữu cơ được tách riêng, được rửa hai lần bằng dung dịch natri cacbonat 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfate và cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được trộn với MTBE và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo được khuấy đồng thời làm nguội bằng chậu đá trong 20 phút. Chất rắn kết tủa được lọc hút và được rửa bằng MTBE lạnh. Toàn bộ dịch lọc được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 2,90g (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1,36$ (t, 3H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,43 - 3,58 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 4,33 (q, 2H), 6,60 - 6,73 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 14

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



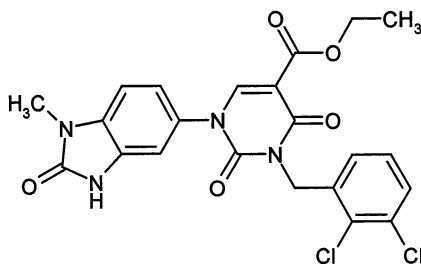
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ các chất ban đầu là 500mg (1,51mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 36A và 421mg (1,67mmol) 2-metyl-3-(triflometyl)benzyl bromua, thu được 606mg (độ tinh khiết khoảng 83%, 66% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,96$ phút; $m/z = 503$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,19 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 3H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ví dụ 15

Etyl 3-(2,3-diclobenzyl)-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



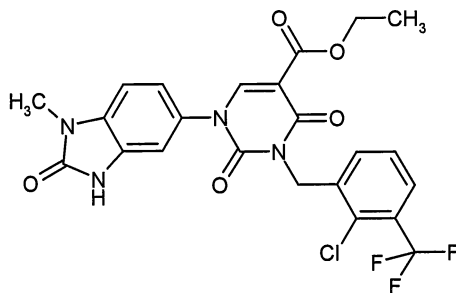
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,61mmol) ethyl 1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 36A và 130mg (0,67mmol) 2,3-điclobenzyl clorua, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8), thu được 40mg (13% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,94$ phút; $m/z = 489$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,19 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,16 - 7,27 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

Ví dụ 16

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,61mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 36A và 182mg (0,67mmol) 2-clo-3-(triflometyl)benzyl bromua, sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8),

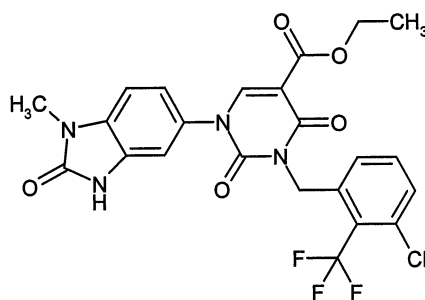
thu được 33mg (10% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,97$ phút; $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,20 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 3H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

Ví dụ 17

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-diđoxo-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylat



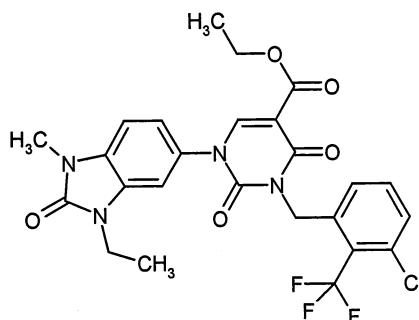
Bổ sung 1,04g (độ tinh khiết 65%, 2,46mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen (điều chế: xem WO 2004/52858, trang 149, Ví dụ 176), 0,62g (4,48mmol) kali cacbonat và 0,04g (0,22mmol) kali iđua vào dung dịch chứa 0,74g (2,24mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-diđoxo-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 36A trong 28ml DMF, và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 5 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (điclotetan/metanol, 50:1). Thu được 0,36g (29% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,96$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,3 (s, bị che bởi tín hiệu DMSO), 4,19 (q, 2H), 5,18 - 5,24 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 3H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,55 - 7,67 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).

Ví dụ 18

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



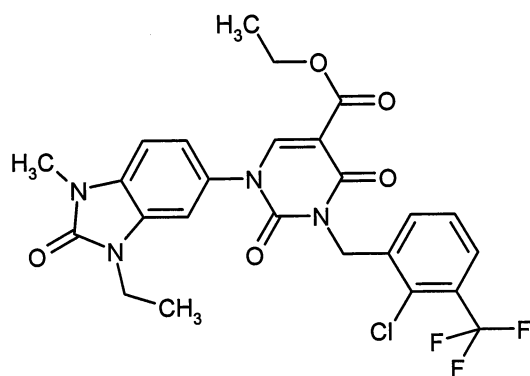
Đầu tiên, nạp 120mg (0,23mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 17 vào DMF (3ml), và bổ sung 39mg (0,25mmol) iodoetan, 63mg (0,46mmol) kali cacbonat và 4mg (0,02mmol) kali iodua. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước, và chất kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và MTBE, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 70:1), thu được 73mg (55% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 551$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,19 - 1,26 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,20 - 5,25 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 19

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



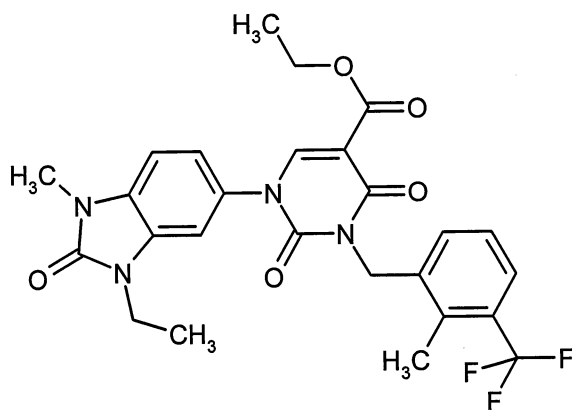
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 18. Từ các chất ban đầu là 90mg (0,17mmol) ethyl 3-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 16 và 29mg (0,19mmol) iodoetan, thu được 75mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 551$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,19 - 1,27 (m, 6H), 3,37 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 3,88 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 20

Etyl 1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(trifluorometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 18. Từ các chất ban đầu là 214mg (0,42mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-

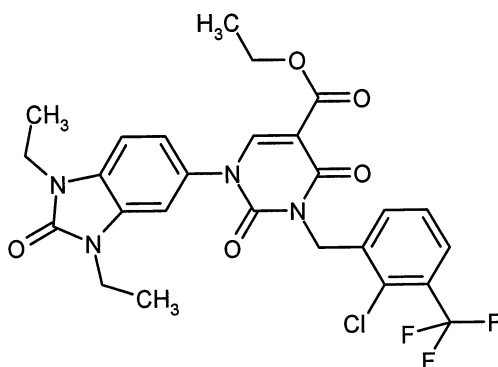
benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 14 và 73mg (0,47mmol) iodoetan, thu được 152mg (65% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 531$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,19 - 1,26 (m, 6H), 2,46 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,37 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 3,87 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,47 - 7,49 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 21

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



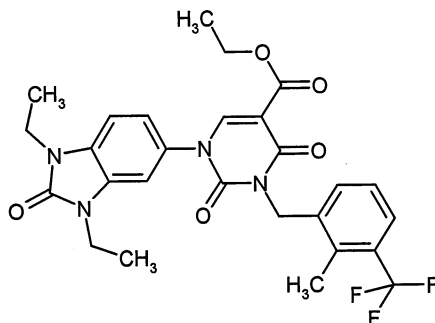
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,54mmol) etyl 1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 22A và 162mg (0,59mmol) 2-clo-3-(triflometyl)benzyl bromua, thu được 204mg (66% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 565$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,19 - 1,26 (m, 9H), 3,84 - 3,95 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 22

Etyl 1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



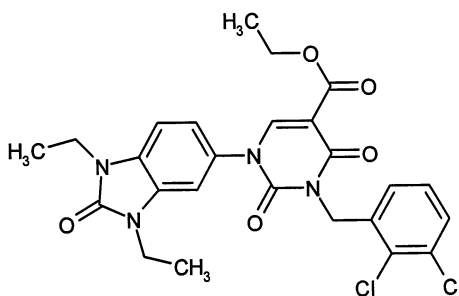
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,54mmol) etyl 1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 22A và 150mg (0,59mmol) 2-metyl-3-(triflometyl)benzyl bromua, thu được 174mg (59% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 545$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (d, 9H), 2,46 (s, 3H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 3H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ví dụ 23

Etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



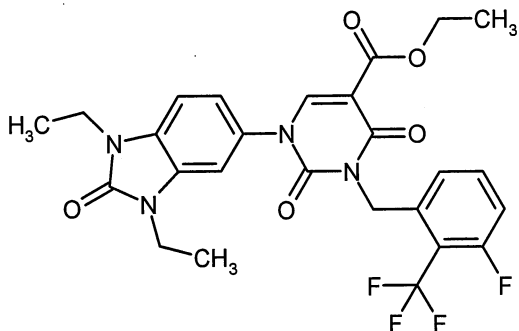
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,53mmol) etyl 1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 22A và 115mg (0,59mmol) 2,3-điclobenzyl clorua, thu được 244mg (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 531$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,18 - 1,27 (m, 9H), 3,82 - 3,97 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 24

Etyl 1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 165mg (0,44mmol) etyl 1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 22A và 125mg (0,48mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-2-(triflometyl)benzen, thu được 198mg (82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

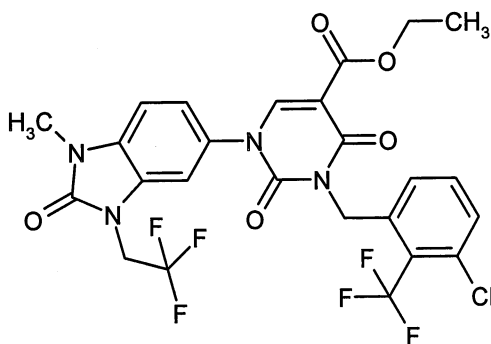
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,28$ phút; $m/z = 549$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (td, 9H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,17 - 7,26 (m, 2H), 7,31 - 7,49 (m, 3H), 7,67 (q, 1H),

8,49 (s, 1H).

Ví dụ 25

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



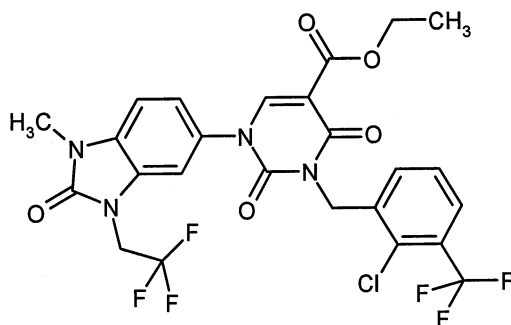
Đầu tiên, nạp 121mg (0,23mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 17 vào DMF (3ml), và bổ sung 76μl (130mg, 0,46mmol) 2,2,2-trifloetyl triclometansulfonat, 64mg (0,46mmol) kali cacbcnat và 4mg (0,02mmol) kali ioduua. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước, và chất kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và MTBE, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 70:1), thu được 91mg (63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 605$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,80 (q, 2H), 5,22 (br.s, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 26

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



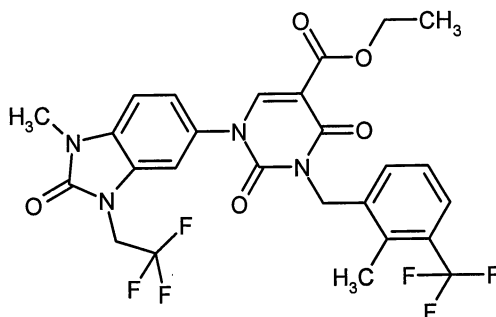
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 25. Từ các chất ban đầu là 89mg (0,17mmol) ethyl 3-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 16 và 96mg (0,34mmol) 2,2,2-trifluoethyl trichloroetansulfonat, thu được 80mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 605$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,80 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ví dụ 27

Etyl 1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 25. Từ các chất ban đầu là 133mg (độ tinh khiết 75%, 0,19mmol) ethyl 1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 14 và 111mg (0,39mmol) 2,2,2-

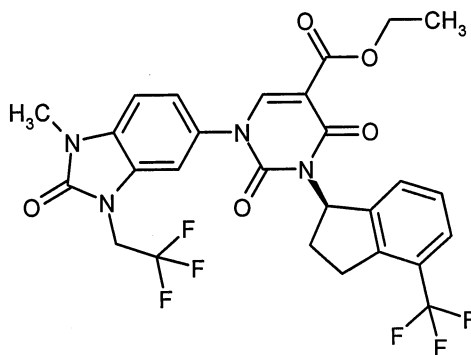
trifloetyl triclotetansulfonat, sau khi tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (diclotetan/metanol 100:1), thu được 41mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 585$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,79 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 4H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ví dụ 28

Etyl 1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Đầu tiên, nạp 400mg (0,97mmol) etyl 1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 25A, 235mg (1,16mmol) (1S)-4-(triflometyl)inden-1-ol từ Ví dụ 14A và 763mg (2,91mmol) triphenylphosphin vào DMF/THF 1:1 (19,6 ml) trong môi trường khí argon, và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -15°C và trộn với 0,53ml (2,71mmol) diisopropyl azodicarboxylat. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp theo, 0,2 đương lượng (38μl, 0,19mmol) diisopropyl azodicarboxylat nữa được bổ sung từng giọt vào đồng thời làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, trộn với dung dịch axit clohydric 1 N và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

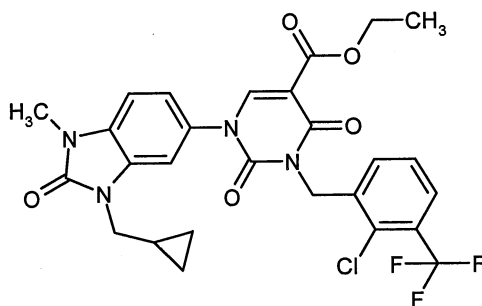
trong 15 phút. Dung dịch tạo thành được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được lần lượt rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1 N, hai lần bằng dung dịch natri cacbonat bão hoà và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 370mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5) $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 597$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,29 - 2,42 (m, 1H), 2,43 - 2,57 (m, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 3,31 - 3,44 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,41 (q, 2H), 6,47 - 6,60 (m, 1H), 6,94 - 7,07 (m, 3H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ví dụ 29

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung 254mg (0,18mmol) (bromometyl)xyclopropan, 47mg kali cacbonat và 3mg kali iodua vào dung dịch chứa 90mg (0,17mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 16 trong DMF (2ml). Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và kết tủa tạo thành được lọc khỏi. Chất rắn này được rửa lần lượt bằng nước và MTBE, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Chất rắn này được hoà tan trong điclorometan và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (điclorometan/metanol 70/1). Sản phẩm thu được được làm khô trong điều kiện độ chân

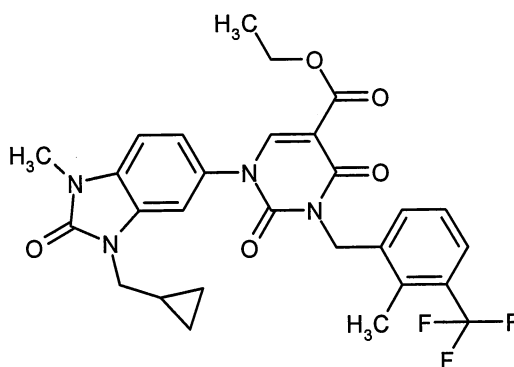
không cao. Thu được 67mg (66% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 577$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,34 - 0,50$ (m, 4H), $1,14 - 1,26$ (m, 4H), $3,38$ (s, 3H), $3,72$ (d, 2H), $4,20$ (q, 2H), $5,15$ (s, 2H), $7,23 - 7,31$ (m, 2H), $7,50 - 7,60$ (m, 3H), $7,80$ (d, 1H), $8,46$ (s, 1H).

Ví dụ 30

Etyl 1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



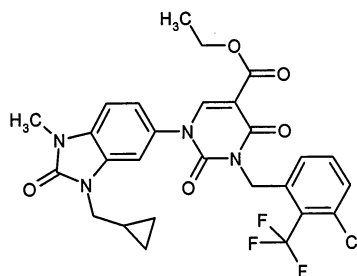
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 29. Từ các chất ban đầu là 133mg (75% độ tinh khiết, 0,19mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 14 và 29mg (0,18mmol) (bromometyl)xyclopropan, thu được 69mg (56% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 557$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = $0,35 - 0,41$ (m, 2H), $0,42 - 0,49$ (m, 2H), $1,16 - 1,26$ (m, 4H), $2,46$ (s, 3H), $3,38$ (s, 3H), $3,72$ (d, 2H), $4,20$ (q, 2H), $5,09$ (s, 2H), $7,23 - 7,30$ (m, 2H), $7,33 - 7,40$ (m, 2H), $7,52 - 7,54$ (m, 1H), $7,59 - 7,62$ (m, 1H), $8,44$ (s, 1H).

Ví dụ 31

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



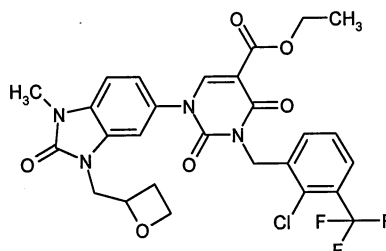
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 29. Từ các chất ban đầu là 120mg (0,23mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 17 và 34mg (0,25mmol) (bromometyl)xyclopropan, thu được 89mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 577$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,35 - 0,41 (m, 2H), 0,41 - 0,49 (m, 2H), 1,14 - 1,27 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,22 (br.s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 32

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-3-(oxetan-2-ylmetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



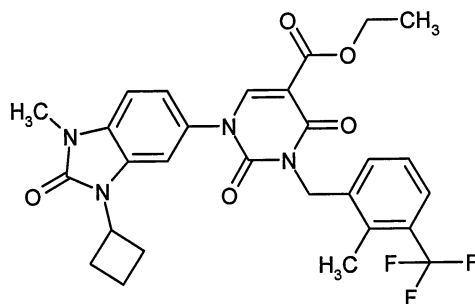
Đầu tiên, nạp 100mg (0,23mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 16 vào 2,4ml DMF, và bổ sung 32mg (0,21mmol) 2-(bromometyl)oxetan, 53mg (0,38mmol) kali cacbonat và 3mg (0,02mmol) kali iotua. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Tiếp theo, 1 đương lượng 2-(bromometyl)oxetan nữa được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, và chất kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Chất rắn này được hoà tan trong điclorometan và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (điclorometan/metanol 70:1). Thu được 56mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 593$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,23$ (t, 3H), 2,10 - 2,22 (m, 1H), 2,25 - 2,38 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 3,73 (q, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,98 (m, 1H), 4,11 - 4,17 (m, 1H), 4,21 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ví dụ 33

Etyl 1-(3-xyclobutyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 39 μ l (0,49mmol) xyclobutanol và 130mg (0,49mmol) triphenylphosphin vào THF (2,5ml) trong môi trường khí argon, 98 μ l (0,49mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung từ từ từng giọt vào và tiếp theo 100mg

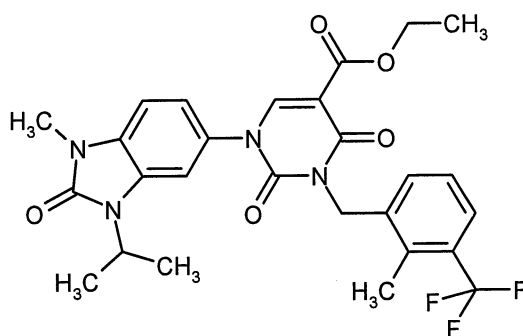
(0,19mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 14 được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 46mg (41% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 557$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,72 - 1,91 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,47 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,75 - 2,87 (m, 2H), 3,31 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,20 (q, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 34

Ethyl 1-(3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



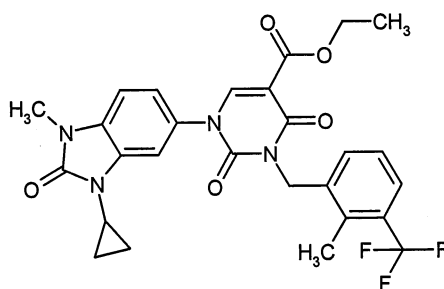
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 33. Từ các chất ban đầu là 100mg (0,19mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 14 và 38 μ l (0,49mmol) 2-propanol, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8), thu được 38mg (34% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 545$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,45 (d, 6H), 2,46 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,31 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,20 (q, 2H), 4,54 - 4,65 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

Ví dụ 35

Etyl 1-(3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



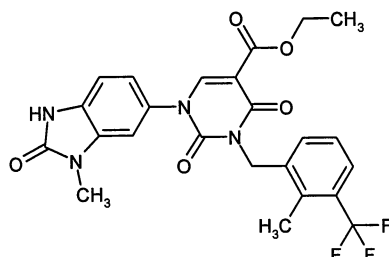
Đầu tiên, nạp 250mg (0,49mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 14, 85mg (0,99mmol) axit xyclopropylboronic và 0,41ml (2,98mmol) trietylamin vào điclometan (4ml). Rây phân tử (3Å) và 271mg (1,49mmol) đồng(II) axetat được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1M, một lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà. Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 155mg (56% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; m/z = 543 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 0,86 - 0,92 (m, 2H), 0,99 - 1,06 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,87 - 2,95 (m, 1H), 3,31 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,20 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ví dụ 36

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-diexo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



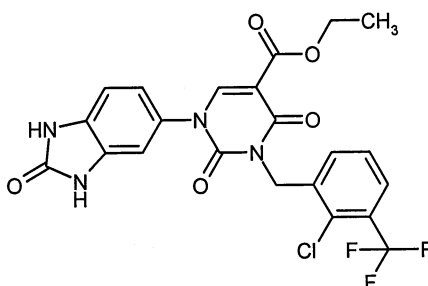
Bổ sung 211mg (0,83mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, 209mg (1,51mmol) kali cacbonat và 13mg (0,08mmol) kali iodua vào dung dịch chứa 250mg (0,76mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-diexo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 34A trong 10ml DMF, và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, và chất kết tủa tạo thành được lọc hút, được rửa bằng nước và MTBE, và làm khô trong điều kiện độ chân không cao ở 50°C qua đêm. Thu được 42mg (11% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,19$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 503$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 3H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,28 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ví dụ 37

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-diexo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



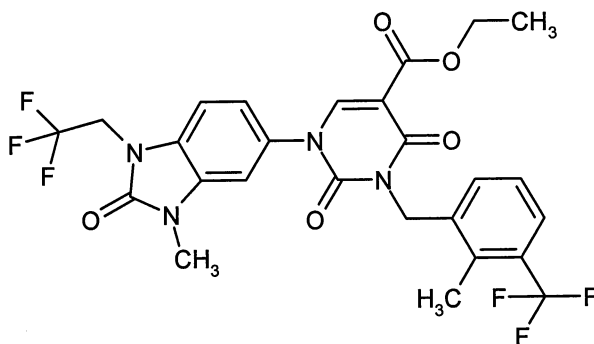
Đầu tiên, nạp 200mg (0,63mmol) ethyl 2,4-đioxo-1-(2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 26A vào 8ml DMF. 190mg (0,70mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, 175mg (1,27mmol) kali cacbonat và 10,5mg (63 μ mol) kali iôđua được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào hỗn hợp. Chất kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng một ít nước và MTBE, và làm khô trong tủ sấy ở 50°C. Sản phẩm thu được được hòa tan trong một ít DMF và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 111mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,13 phút; m/z = 509 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,88 (d, 2H).

Ví dụ 38

Ethyl 1-[3-metyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



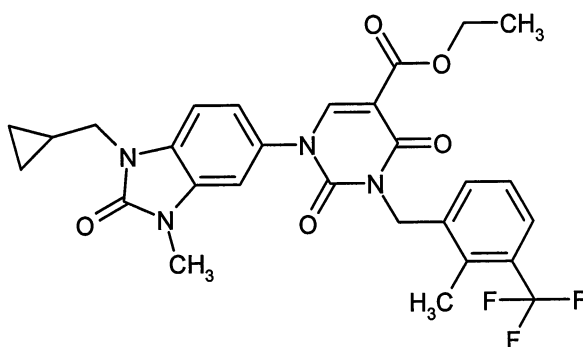
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 25. Từ các chất ban đầu là 91mg (0,18mmol) ethyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 36 và 101mg (0,36mmol) 2,2,2-trifloetyl triclometansulfonat, thu được 57mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 585$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,86 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 39

Etyl 1-[1-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Cho 91mg (0,18mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 36 phản ứng với 26mg (0,19mmol) (bromometyl)xyclopropan tương tự như ở Ví dụ 29. Sau khoảng thời gian phản ứng là 2 giờ, 24mg (0,17mmol) (bromometyl)xyclopropan nữa được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 1 giờ nữa. Sản phẩm được kết tủa bằng cách bổ sung nước và được lọc. Sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 70:1), thu được 51mg (51% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

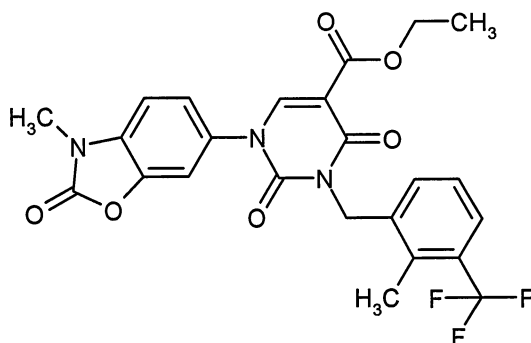
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 557$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,36 - 0,42 (m, 2H), 0,42 - 0,50 (m, 2H), 1,14 - 1,20 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 4,19 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 4H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 40

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-

(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



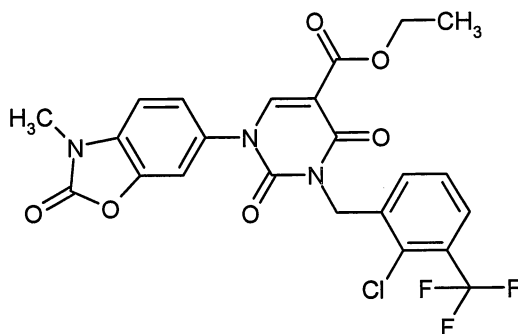
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1, với thời gian phản ứng là 2 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,60mmol) etyl 1-(3-methyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 28A và 168mg (0,66mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 288mg (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 504$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 41

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 2 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,60mmol) etyl 1-(3-

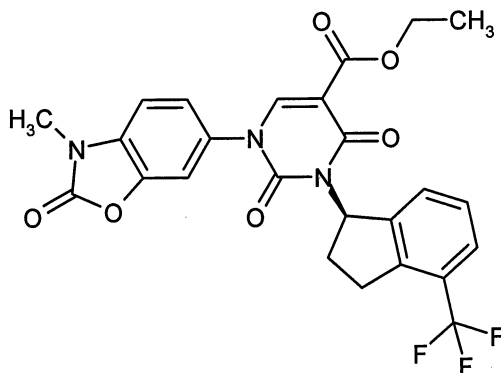
metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 28A và 181mg (0,66mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 263mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,23$ (t, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 42

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Phương pháp A: Làm lạnh dung dịch chứa 200mg (0,60mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 28A và 475mg (1,81mmol) triphenylphosphin trong THF/DMF 1:1 (7,6ml) trong môi trường khí argon đến -30°C. 238 μ l (1,20mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung từng giọt vào và tiếp theo dung dịch chứa 146mg (0,69mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A trong khoảng 1ml THF được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Để xử lý, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, trộn với 5ml dung dịch axit clohydric 1M, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa hai

lần bằng dung dịch axit clohydric 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy với etanol, và chất rắn kết tủa được lọc hút và được loại bỏ. Phần dịch lọc được cô, được hoà tan trong một ít điclorometan và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (điclorometan/metanol 120:1 → 20:1). Thu được 135mg (43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 95%.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,37 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 3,38 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,34 - 6,56 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

Trong thí nghiệm tương tự, có thể tách một phân đoạn với độ tinh khiết 99%. Đối với mẻ này, góc quay cực riêng được đo như sau:

Góc quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = +132,9^\circ$ (cloroform, c = 0,395g/100ml).

Phương pháp B: Đầu tiên, nạp dung dịch chứa 5,0g (15,1mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ, 6,73g (25,7mmol) triphenylphosphin và 3,66g (18,1mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A vào 240ml DMF/THF 2:1 (thể tích/thể tích) trong môi trường khí argon và làm lạnh đến -15°C. 4,76ml (24,15mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung từng giọt từ từ ở tốc độ sao cho nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng không tăng trên -10°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở -10°C trong 1 giờ nữa, tiếp theo được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được đổ vào 1,3l nước. Hỗn hợp được chiết hai lần, mỗi lần bằng 300ml etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và loại dung môi trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại (18g) được tinh chế theo hai bước sắc ký: trước tiên bằng cách sử dụng cột silicagel 200g với điclorometan / axeton 97,5 : 2,5 làm chất rửa giải. Các phân đoạn chứa sản phẩm thu được được cô và phần còn lại

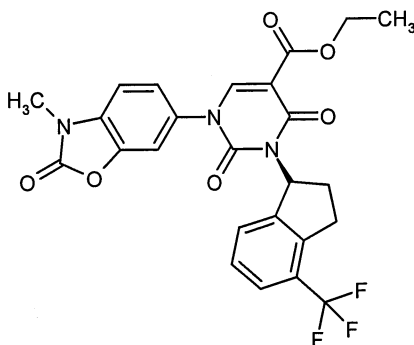
được đưa lại lên silicagel 200g. 2,5l xyclohexan/etyl axetat 1:1 làm chất rửa giải được sử dụng để rửa giải tiếp tạp chất, tiếp theo sản phẩm mong muốn được rửa giải từ cột này bằng điclotetan / metanol 95 : 5. Thu được 3,40g (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết 95% (NMR cho thấy chứa khoảng 5% etyl axetat). Thu được 920mg nữa nhờ quy trình tinh chế mới đối với phân đoạn kết hợp. Tổng hiệu suất: 4,32g (56% theo lý thuyết).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,31 (t, 3H), 2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,59 (dtd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,42 - 3,53 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,54 - 6,68 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ví dụ 43

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1S)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng S)



Đầu tiên, nạp 1,00g (3,02mmol) hợp chất từ Ví dụ 28A, 732mg (3,62mmol) hợp chất từ Ví dụ 15A và 1,35g (5,13mmol) triphenylphosphin vào 9ml THF và 18ml DMF, và 951 μ l (4,83mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Để xử lý, 5ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đồng thời làm lạnh bằng đá và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Tiếp theo hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng dung dịch

axit clôhydric 1N, hai lần bằng dung dịch natri cacbonat 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 590mg (38% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

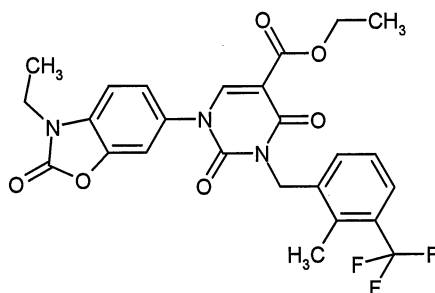
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,31 (t, 3H), 2,33 - 2,50 (m, 1H), 2,51 - 2,67 (m, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,55 - 6,68 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 27): $R_t = 9,94$ phút; khoảng 93% ee

Ví dụ 44

Etyl 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 30A và 161mg (0,64mmol) 2-metyl-3-(triflometyl)benzyl bromua, thu được 192mg (64% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

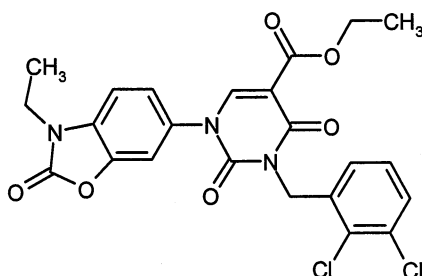
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m,

2H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 45

Etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



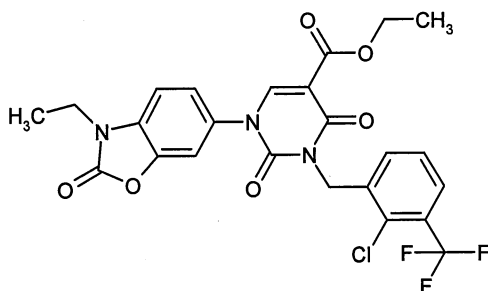
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 5 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 30A và 124mg (0,64mmol) 1,2-điclo-3-(clometyl)benzen, thu được 220mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 504$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 46

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37.

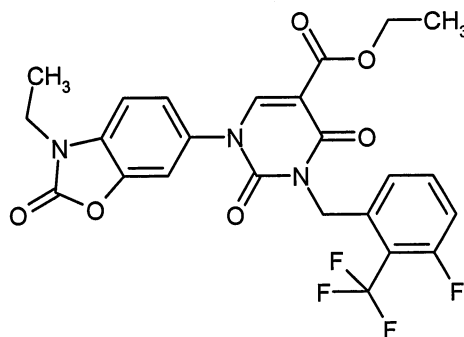
Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 30A và 174mg (0,63mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 209mg (67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 538$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,42 - 7,56 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 47

Etyl 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



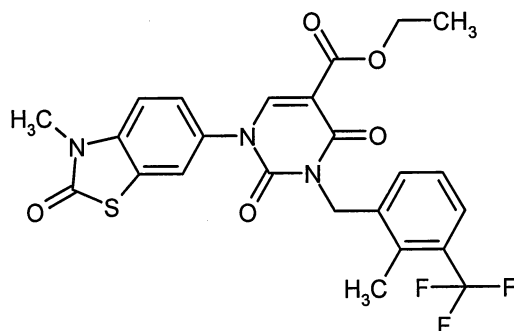
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 30A và 163mg (0,63mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-2-(triflometyl)benzen, thu được 159mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 522$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 48

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



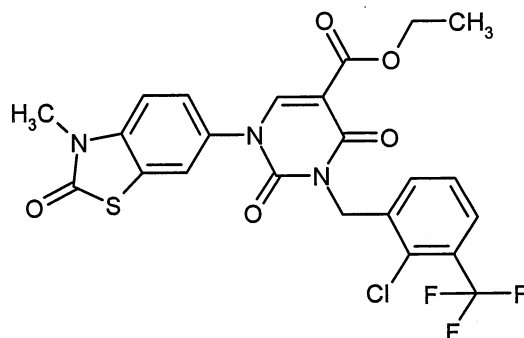
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 500mg (1,44mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31A và 400mg (1,58mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 392mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 520$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,45 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,88 - 7,91 (m, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 49

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



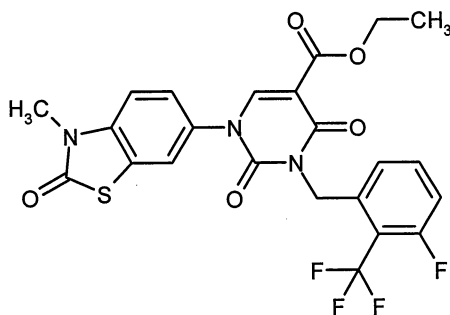
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 184mg (0,53mmol) ethyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31A và 159mg (0,58mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 216mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 540$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ví dụ 50

Etyl 3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylat



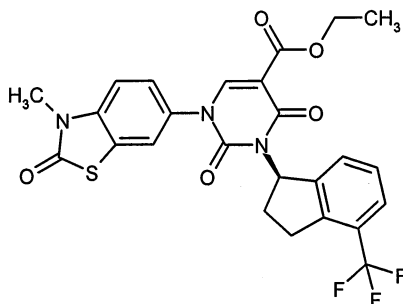
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,53mmol) ethyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzthiazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31A và 149mg (0,58mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-2-(triflometyl)benzen, thu được 241mg (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 524$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

Ví dụ 51

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflòmetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Đầu tiên, nạp 8,00g (23,03mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31A, 5,12g (25,33mmol) (1S)-4-(triflòmetyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A và 10,27g (39,15mmol) triphenylphosphin vào 317ml THF và 317ml DMF và làm lạnh đến 5°C. 7,25ml (36,85mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung làm nhiều lần. Chậu làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Để xử lý, 200ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 5 phút. 400ml etyl axetat được bổ sung. Sau khi khuấy mạnh trong 10 phút, pha hữu cơ được loại bỏ. Pha nước được chiết một lần nữa với 400ml etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần, mỗi lần bằng 100ml dung dịch natri cacbonat bão hoà, tiếp theo bằng 100ml dung dịch natri clorua bão hoà, tiếp theo làm khô trên natri sulfat và cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được trộn với 400ml MTBE và được khuấy đồng thời làm lạnh bằng chậu đá trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được lọc hút và được rửa hai lần bằng MTBE lạnh. Dịch lọc gộp lại được cô và phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (xyclohexan/etyl axetat 1:2 → 1:4). Sản phẩm thu được được kết tinh lại từ axetonitril và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 6,3g (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

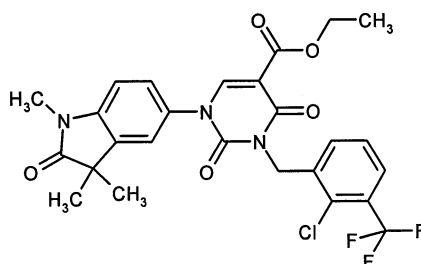
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 532$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,31 (t, 3H), 2,37 - 2,49 (m, 1H),

2,53 - 2,65 (m, 1H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,56 - 6,68 (m, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ví dụ 52

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



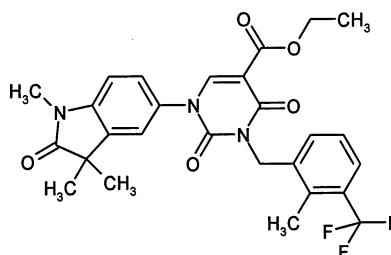
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,56mmol) etyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 59A và 168mg (0,61mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 241mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 53

Etyl 3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



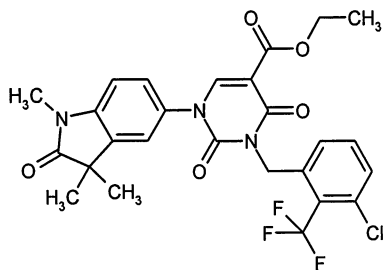
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 500mg (1,39mmol) ethyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 59A và 389mg (1,53mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 571mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,29 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ví dụ 54

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



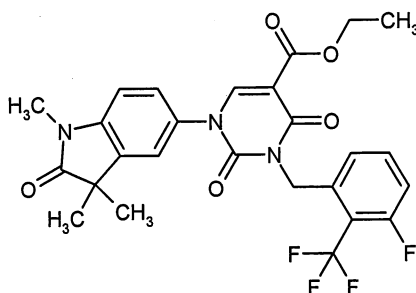
Cho 153mg (0,42mmol) ethyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 59A phản ứng với 198mg (độ tinh khiết 65%, 0,47mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen (điều chế: xem WO 2004/52858, trang 149, Ví dụ 176) tương tự như ở Ví dụ 37. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được khuấy với MTBE, và chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng MTBE và làm khô ở độ chân không cao. Thu được 109mg (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 550$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,21 (br.s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 55

Etyl 3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



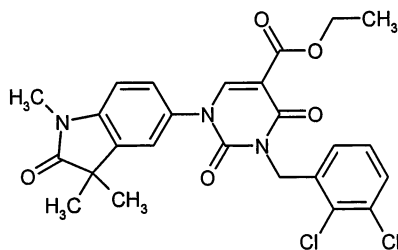
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,56mmol) etyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 59A và 158mg (0,61mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-2-(triflometyl)benzen, thu được 247mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; m/z = 534 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 56

Etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



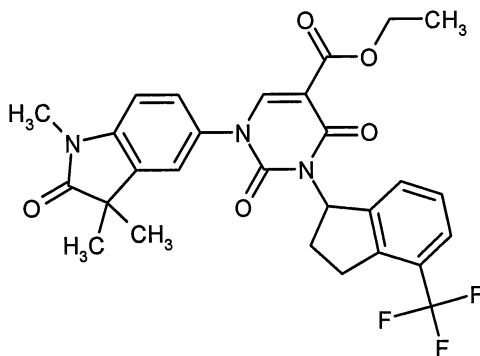
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,56mmol) ethyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-đindol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 59A và 120mg (0,61mmol) 1,2-điclo-3-(clometyl)benzen, thu được 230mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ví dụ 57

Etyl 2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-đinden-1-yl]-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-đindol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 8, với thời gian phản ứng là 2 ngày. Từ các chất ban đầu là 190mg (0,51mmol) ethyl 2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-đinden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 21A và 310mg (1,03mmol) 1,3,3-trimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-đihydro-2H-đindol-2-on từ Ví dụ 68A, sau khi tinh chế

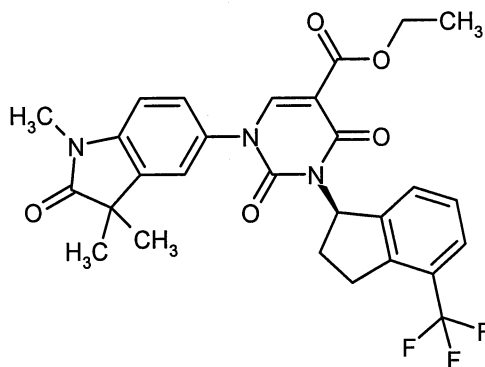
thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 98:2), thu được tổng số 169mg (60% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 542$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,20 - 1,25 (m, 3H), 1,29 (s, 6H), 2,38 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,48 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,03 - 3,13 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,23 - 3,29 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,18 (q, 2H), 6,33 - 6,56 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 8,33 (s, 1H).

Ví dụ 58

Etyl 2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Đầu tiên, nạp 700mg (1,96mmol) hợp chất từ Ví dụ 59A, 515mg (2,55mmol) (S)-4-triflometylindan-1-ol từ Ví dụ 14A và 1,54g (5,88mmol) triphenylphosphin vào 20ml THF và 20ml DMF ở -15°C, và 1,12ml (5,68mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Để xử lý, hỗn hợp được làm lạnh lại đến -15°C, trộn với 30ml dung dịch axit clohydric 1N, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và tiếp theo được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1N, một lần bằng dung dịch natri cacbonat 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, tiếp theo làm khô trên natri sulfat và cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại

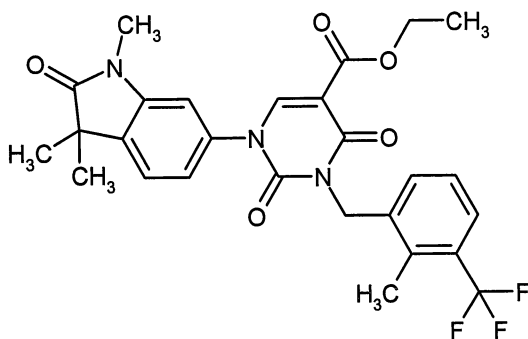
được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 725mg (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 542$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,31 (t, 3H), 1,35 (s., 3H), 1,36 (s., 3H), 2,37 - 2,50 (m, 1H), 2,58 (dtd, 1H), 3,08 - 3,18 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,47 (br.s, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,54 - 6,68 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (br.s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ví dụ 59

Etyl 3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 125mg (0,35mmol) etyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 64A vào 3ml DMF. 97mg (0,38mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, 97mg (0,70mmol) kali cacbonat và 6mg (0,04mmol) kali iodua được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Chất kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng một ít nước và xyclohexan, và được làm khô trong tủ sấy ở 50°C. Thu được 134mg (độ tinh khiết 90%, 65% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

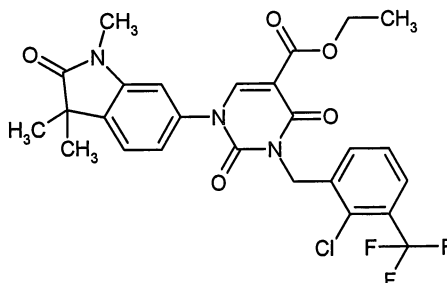
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,31 -

7,41 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 60

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



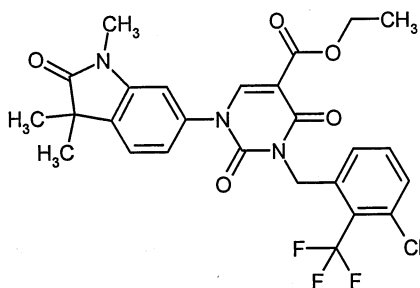
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 59. Từ các chất ban đầu là 125mg (0,35mmol) etyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 64A và 105mg (0,38mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 182mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 550$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 1,31 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 61

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 125mg (0,35mmol) etyl 2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-

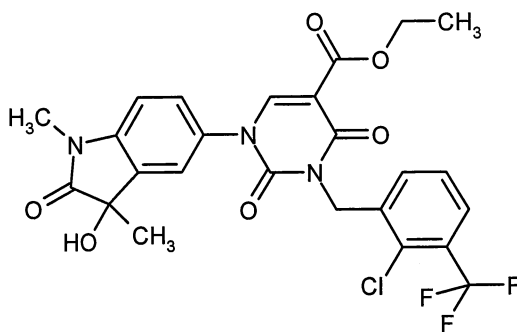
đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 64A vào DMF (3ml). 161mg (độ tinh khiết 65%, 0,38mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen, 96mg (0,70mmol) kali cacbonat và 6mg (0,03mmol) kali iodua được bổ sung. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội đến nhiệt độ phòng được trộn với nước và được chiết hai lần bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được khuấy với xyclohexan/ethyl axetat, và chất rắn kết tủa được lọc hút và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 133mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 550$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,22 (br.s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

Ví dụ 62

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-hydroxy-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



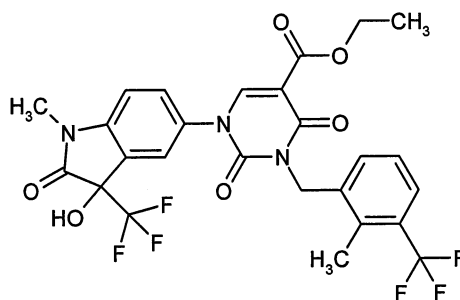
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ các chất ban đầu là 105mg (0,29mmol) etyl 1-(3-hydroxy-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 72A và 88mg (0,32mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 133mg (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 552$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ví dụ 63

Etyl 1-[3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



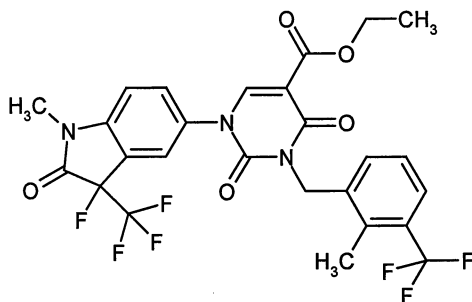
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 45 phút. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,48mmol) etyl 1-[3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 69A và 134mg (0,53mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC (Phương pháp 8), thu được 76mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 585$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 - 7,71 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ví dụ 64

Etyl 1-[3-flo-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



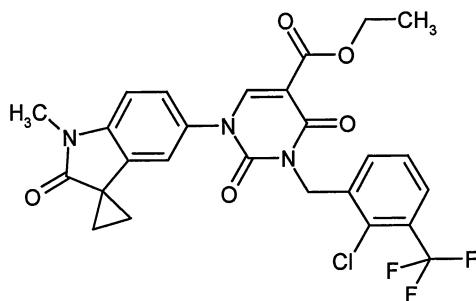
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 45 phút. Từ các chất ban đầu là 90mg (0,21mmol) ethyl 1-[3-fluoro-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 73A và 60mg (0,23mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC (Phương pháp 8), thu được 97mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,24$ phút; $m/z = 588$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

Ví dụ 65

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ các chất ban đầu là 120mg (0,33mmol) ethyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 63A và 101mg (0,37mmol) 1-

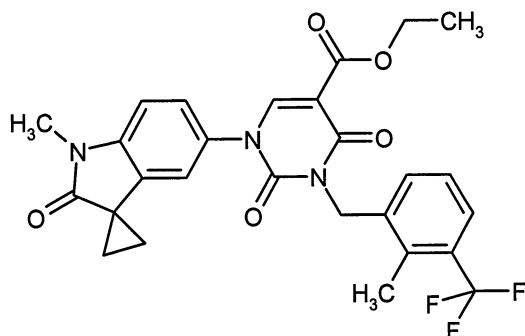
(bromomethyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 177mg (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 548$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,69 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 66

Etyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



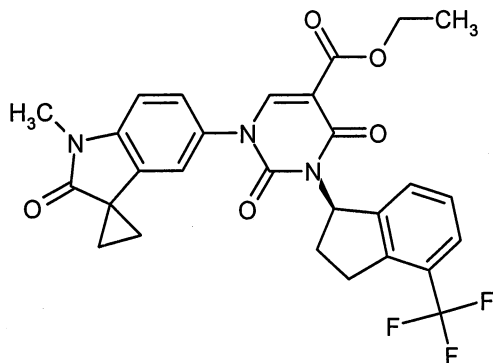
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 1,5 giờ. Từ các chất ban đầu là 120mg (0,33mmol) etyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 63A và 94mg (0,37mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 140mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 528$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,69 (m, 2H), 2,46 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,26 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ví dụ 67

Etyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Đầu tiên, nạp 8,00g (22,5mmol) etyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 63A, 5,46g (27,0mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol (từ Ví dụ 14A) và 10,0g (38,26mmol) triphenylphosphin vào THF/DMF 1:1 (215ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon. Bổ sung 7,09ml (36,02mmol) diisopropyl azodicarboxylat từng giọt vào hỗn hợp này đồng thời khuấy. Sau 1 giờ, 1,2g (4,51mmol) triphenylphosphin nữa và 0,89ml (4,51mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp được trộn với 10ml dung dịch axit clohydric 1M đồng thời làm lạnh bằng đá, được khuấy trong 15 phút, tiếp theo được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1M, tiếp theo hai lần bằng dung dịch natri cacbonat bão hoà và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy với 100ml MTBE và để yên qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc khỏi và được loại bỏ. Phần dịch lọc được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được xử lý trong một ít diclometan và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (chất rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 1:2). Thu được 7,81g (59% theo lý thuyết, độ tinh khiết 92% theo NMR) hợp chất nêu ở đề mục này.

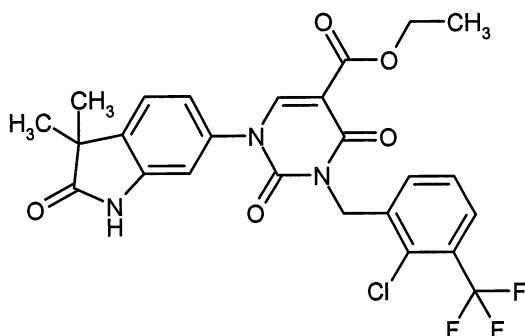
LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,49$ phút; $m/z = 540$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,31 (t, 3H), 1,54 - 1,61 (m, 2H), 1,69 - 1,81 (m, 2H), 2,35 - 2,49 (m, 1H), 2,51 - 2,66 (m, 1H), 3,05 - 3,21 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,39 - 3,54 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 6,54 - 6,67 (m, 1H), 6,80 (br.s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Góc quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = +131,7^\circ$, (cloroform, $c = 0,405\text{g}/100\text{ml}$).

Ví dụ 68

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung 551mg (2,02mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, 506mg (3,66mmol) kali cacbonat và 30mg (0,18mmol) kali iodua vào dung dịch chứa 629mg (1,83mmol) etyl 1-(3,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 65A trong 10ml DMF, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, và kết tủa tạo thành được lọc hút và được rửa bằng nước. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (điclometan/metanol, 98:2). Thu được 371mg (độ tinh khiết 88%, 33% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

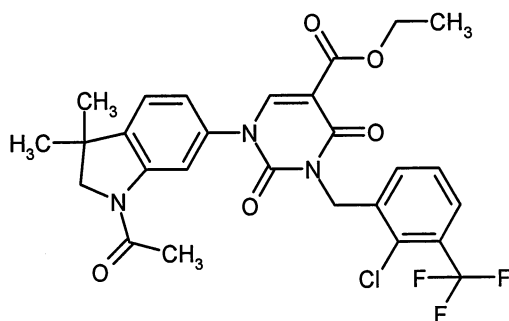
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 536$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (s, 3H), 1,28 (s, 6H), 4,19 (q, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,61

(s, 1H).

Ví dụ 69

Etyl 1-(1-axetyl-3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-clo-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



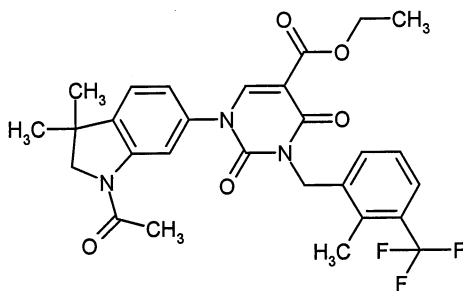
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 2 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,53mmol) etyl 1-(1-axetyl-3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 66A và 162mg (0,59mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 228mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 564$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ví dụ 70

Etyl 1-(1-axetyl-3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



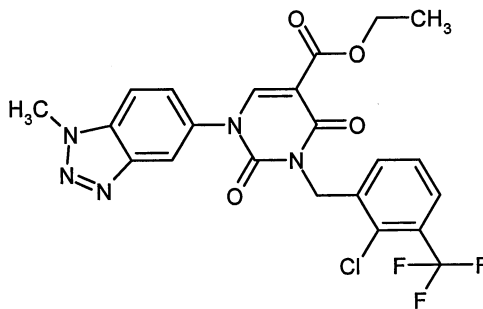
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 2 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,53mmol) etyl 1-(1-axetyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 66A và 149mg (0,59mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 253mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,22$ phút; $m/z = 544$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ví dụ 71

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 162mg (0,51mmol) etyl 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 74A vào 6,5ml DMF. 155mg (0,56mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, 142mg (1,03mmol) kali cacbonat và 9mg (52 μ mol) kali iodua được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Chất kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng một ít nước và MTBE, và làm khô trong tủ sấy ở 50°C. Thu được 149mg (95% độ tinh khiết, 54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

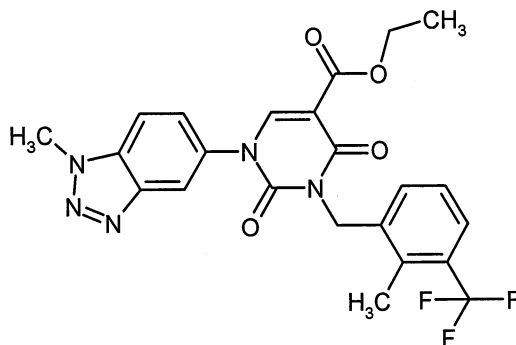
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 508$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 4,21 (q, 2H),

4,37 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,99 - 8,02 (m, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ví dụ 72

Etyl 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



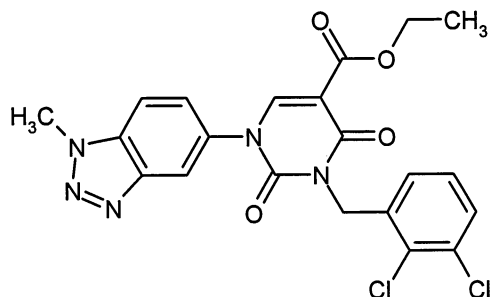
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 71. Từ các chất ban đầu là 162mg (0,51mmol) etyl 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 74A và 143mg (0,56mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 152mg (59% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,47 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 4,20 (q, 2H), 4,37 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,32 - 8,34 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ví dụ 73

Etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



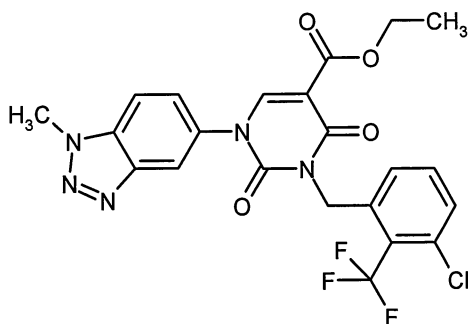
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 71. Từ các chất ban đầu là 162mg (0,51mmol) ethyl 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 74A và 136mg (0,56mmol) 2,3-điclobenzyl bromua, thu được 188mg (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,99$ phút; $m/z = 474$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,37 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ví dụ 74

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 162mg (0,51mmol) ethyl 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 74A vào DMF (6ml), và 238mg (độ tinh khiết 65%, 0,56mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen, 142mg (1,03mmol) kali cacbonat và 8mg (0,05mmol) kali iotua được bổ sung. Tiếp

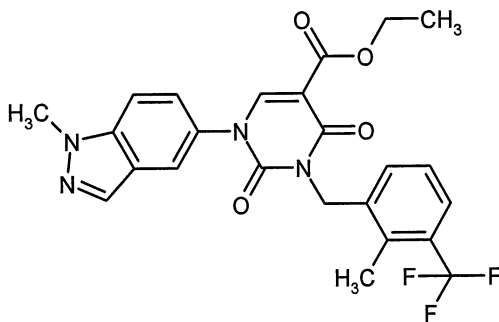
theo, hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulphat, được lọc khỏi và được cô. Phần còn lại được khuấy với xyclohexan/etyl axetat, và chất rắn kết tủa được lọc hút và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 115mg (43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 508$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,37 (s, 3H), 5,23 (br.s, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,62 (s, 1H).

Ví dụ 75

Etyl 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



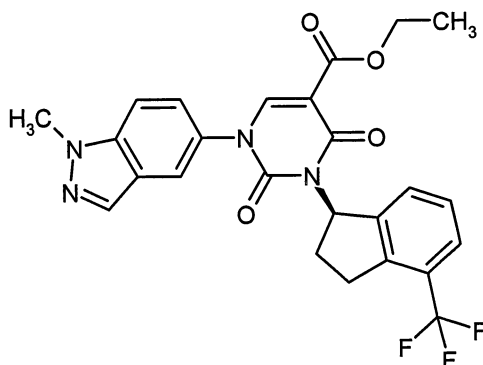
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 2 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,63mmol) etyl 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 75A và 177mg (0,70mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 254mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 487$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 76

Etyl 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Đầu tiên, nạp 200mg (0,63mmol) etyl 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 75A và 500mg (1,90mmol) triphenylphosphin vào THF/DMF 1:1 (8,4ml) trong môi trường khí argon và làm lạnh đến -30°C . 257mg (1,27mmol) diisopropyl azodicarboxylat và dung dịch chứa 154mg (0,76mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A trong 1ml THF được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -40°C , trộn với dung dịch axit clohydric 1M, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được lần lượt rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 8). Thu được 142mg (43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

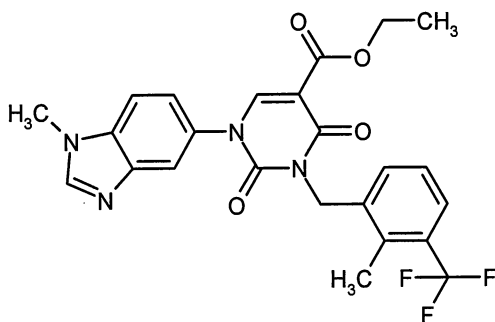
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 499$ ($M+H$) $^{+}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [phần triệu] = 1,36 (t, 3H), 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,35 (q, 2H), 6,61 - 6,77 (m, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu CDCl_3), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Góc quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = +146,6^\circ$, (cloroform, $c = 0,405\text{g}/100\text{ml}$).

Ví dụ 77

Etyl 1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



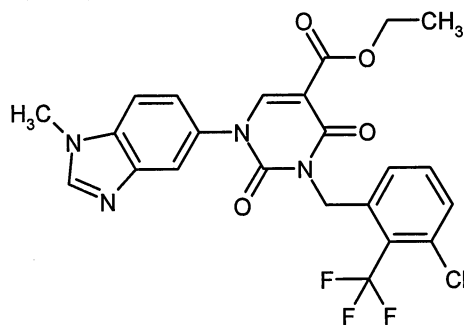
Đầu tiên, nạp 1,00g (3,18mmol) etyl 1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 76A vào DMF (8ml), và bổ sung 886mg (3,50mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, 879mg (6,36mmol) kali cacbonat và 53mg (0,32mmol) kali iodua. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước, và chất kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và etanol/MTBE, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C . Thu được 1,06g (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,93$ phút; $m/z = 487$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ví dụ 78

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



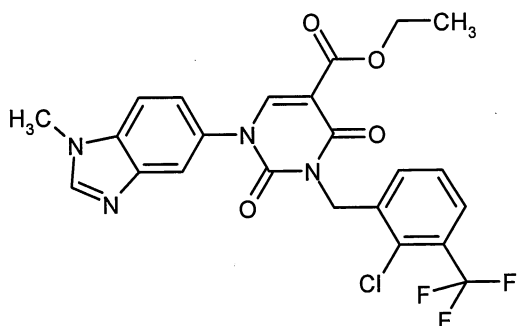
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 77. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,63mmol) ethyl 1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 76A và 295mg (độ tinh khiết 65%, 0,70mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen, thu được 82mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,97$ phút; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 79

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 77. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,63mmol) ethyl 1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 76A và 191mg (0,70mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế

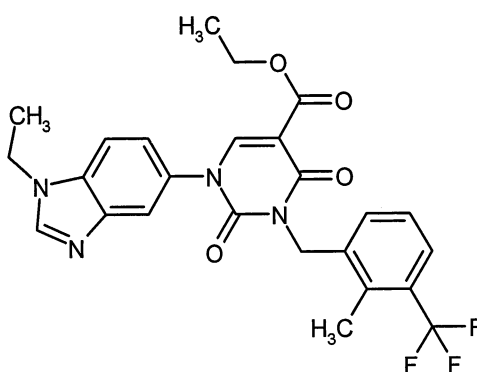
(Phương pháp 8), thu được 153g (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,97$ phút; $m/z = 507$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 80

Etyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



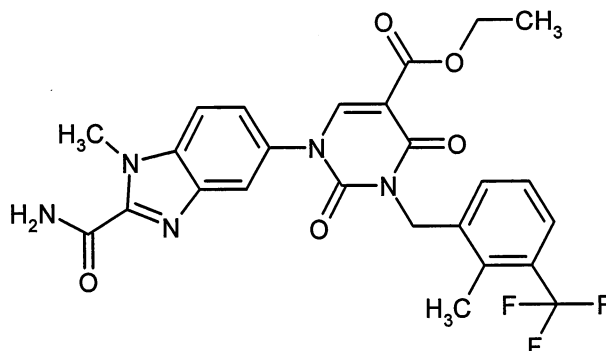
Đầu tiên, nạp 122,5mg (0,37mmol) etyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 46A và 103mg (0,41mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen vào DMF (4ml), và bổ sung 103mg (0,74mmol) kali cacbonat và 6mg (0,04mmol) kali iodua vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 giờ, tiếp theo được điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và trộn với nước. Chất kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và MTBE, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C qua đêm. Thu được 38mg (19% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,97$ phút; $m/z = 501$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,33 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,31 - 7,46 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 81

Etyl 1-(2-carbamoyl-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



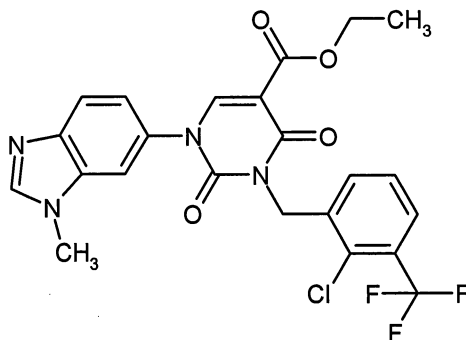
Đầu tiên, nạp 158mg (0,44mmol) etyl 1-(2-carbamoyl-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 81A vào DMF (3ml), và bổ sung 123mg (0,48mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, 122mg (0,88mmol) kali cacbonat và 7mg (0,04mmol) kali iodua vào. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp đã được làm lạnh được trộn với nước, và chất rắn kết tủa được lọc khỏi và được rửa bằng nước. Phần dịch lọc được chiết hai lần bằng điclorometan, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc khỏi và được cô. Phần còn lại được kết hợp với chất rắn đã được tách trước đó và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 131mg (54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,47 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 4,16 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,53 - 7,63 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (br.s, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,32 (br. s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ví dụ 82

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



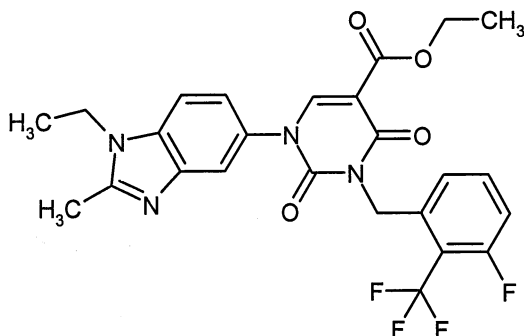
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 80. Thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ các chất ban đầu là 150mg (0,47mmol) ethyl 1-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 82A và 143mg (0,52mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 98:2), thu được 110mg (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,92$ phút; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

Ví dụ 83

Etyl 1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 200mg (0,58mmol) ethyl 1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 117A vào DMF (7ml) và trộn với 165mg (0,64mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-2-(triflometyl)benzen, 161mg

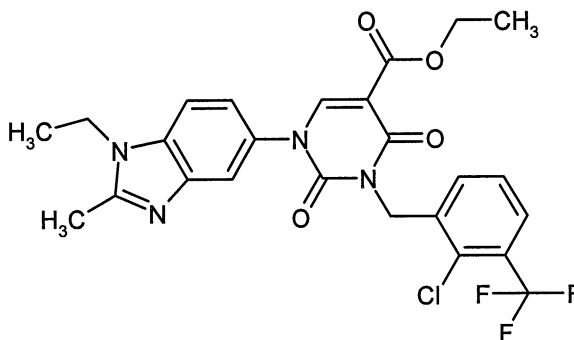
(1,17mmol) kali cacbonat và 10mg (0,06mmol) kali iotua. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp đã được làm lạnh này được trộn với nước, và chất rắn kết tủa được lọc khỏi và được rửa bằng nước. Chất rắn được hoà tan trong điclorometan và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (điclorometan/metanol, 30:1). Thu được 153mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,85$ phút; $m/z = 519$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,28 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,61 - 7,70 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 8,44 - 8,50 (m, 1H).

Ví dụ 84

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 83. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 117A và 175mg (0,63mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 114mg (36% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

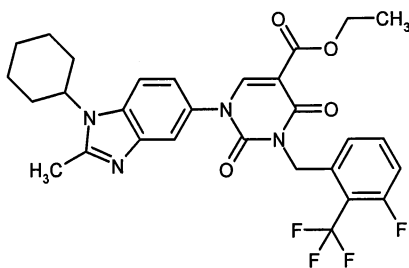
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,89$ phút; $m/z = 535$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,27 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d,

1H), 7,65 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 85

Etyl 1-(1-xyclohexyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



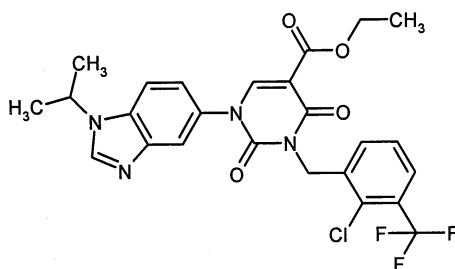
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 83. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,50mmol) etyl 1-(1-xyclohexyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 118A và 142mg (0,55mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-2-(triflometyl)benzen, thu được 90mg (30% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 573$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,34 - 1,57 (m, 3H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,82 - 1,92 (m, 4H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,26 - 4,37 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 86

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



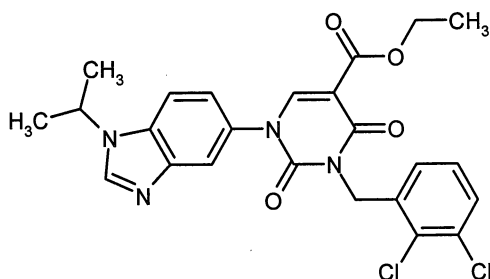
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 83. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 51A và 175mg (0,64mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 50:1), thu được 64mg (19% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 535$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 4,19 (q, 2H), 4,82 (spt, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ví dụ 87

Etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 83. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 51A và 154mg (0,64mmol) 1-(bromometyl)-2,3-điclobenzen, sau khi tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 50:1), thu được 83mg (28% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

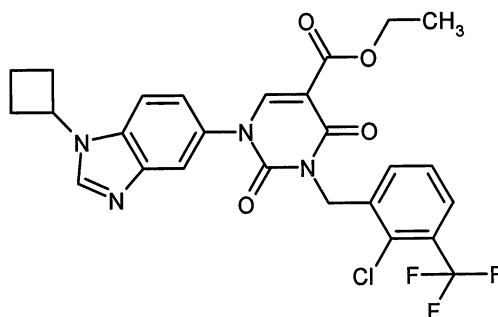
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 501$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 4,19 (q, 2H), 4,82 (spt, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H),

7,58 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,49 (s, 2H).

Ví dụ 88

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



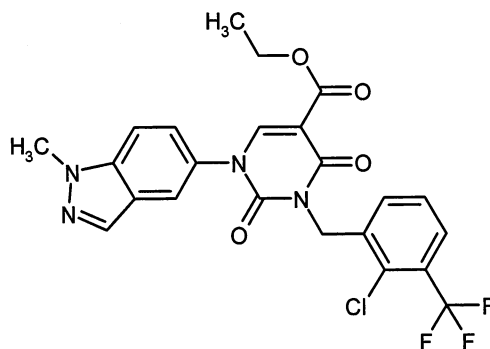
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 83, bằng cách sử dụng 200mg (0,56mmol) etyl 1-(1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 41A và 169mg (0,62mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, và chất kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và MTBE, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C qua đêm. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (điclotetan/metanol 70:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô, và phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy trong etanol, được lọc khỏi, được rửa bằng etanol và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 141mg (42% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 547$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 2,56 (s, 4H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 4,20 (q, 2H), 5,04 (vạch năm, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ví dụ 89

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



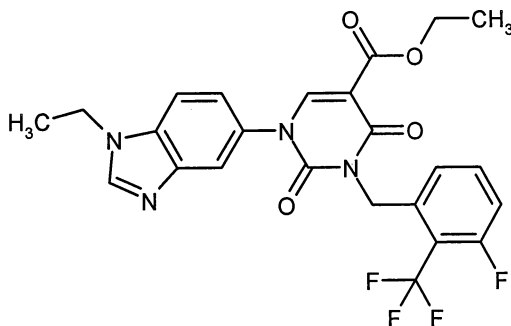
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 80. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,63mmol) ethyl 1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 75A và 191mg (0,70mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 228mg (67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 507$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,74 - 7,84 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

Ví dụ 90

Etyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Từ các chất ban đầu là 122,5mg (0,37mmol) ethyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 46A và 105mg (0,41mmol) 1-(bromometyl)-3-flo-2-(triflometyl)benzen, thu được 73mg (35% theo lý thuyết) hợp

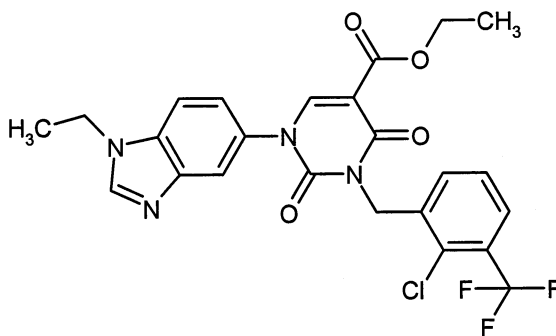
chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,92$ phút; $m/z = 505$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,33 (q, 2H), 5,21 (br. s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,67 (q, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ví dụ 91

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



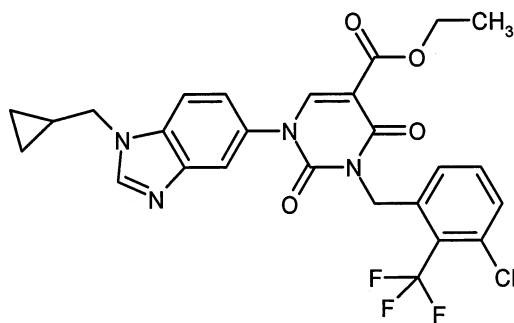
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 80. Từ các chất ban đầu là 122,5mg (0,37mmol) etyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 46A và 112mg (0,41mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclotetan/metanol 30:1), thu được 52mg (27% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 521$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ví dụ 92

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



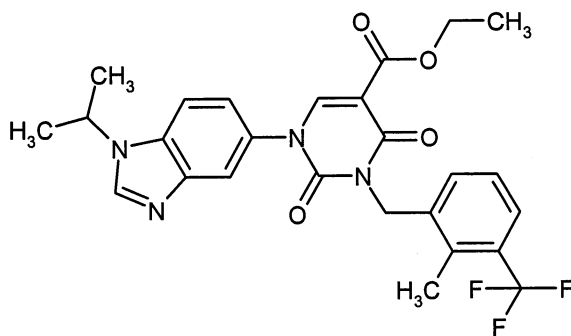
Đầu tiên, nạp 200mg (0,56mmol) ethyl 1-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 56A vào 7,1 ml DMF. 156mg (1,13mmol) kali cacbonat, 9mg (0,05mmol) kali iodua và 261mg (độ tinh khiết 65%, 0,62mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được trộn với nước, được chiết hai lần bằng etyl axetat, và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được khuấy trong etanol, và chất rắn kết tủa được lọc hút và làm khô ở độ chân không cao. Thu được 137mg (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Phần dịch lọc được cô và phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 50:1). Vì vậy, có thể tách được thêm 56mg hợp chất nêu ở đề mục này (Tổng hiệu suất 61% theo lý thuyết).

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,29$ phút; $m/z = 547$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 0,40 - 0,48 (m, 2H), 0,51 - 0,58 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,27 - 1,37 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

Ví dụ 93

Ethyl 1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



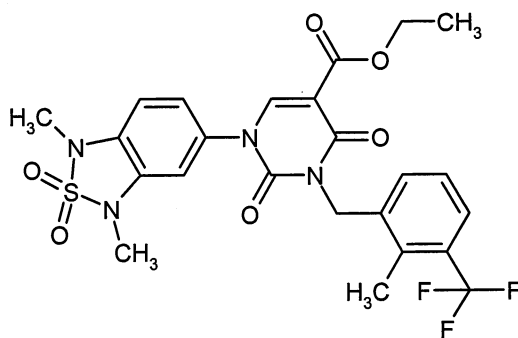
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 80. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) ethyl 1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 51A và 162mg (0,64mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclotetan/metanol 50:1), thu được 90mg (29% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 515$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 2,46 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,82 (spt, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,48 (d, 2H).

Ví dụ 94

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-dioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 2 giờ. Từ các chất ban đầu là 160mg (0,42mmol) ethyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-dioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

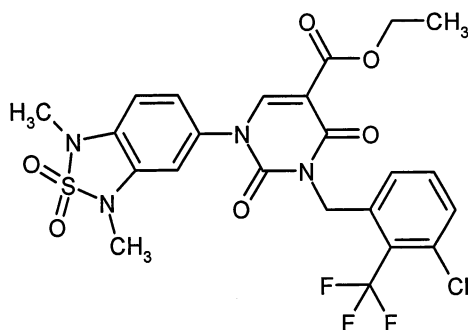
tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 87A và 117mg (0,46mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 195mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 553$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 95

Etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2,2-dioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là 2 giờ. Từ các chất ban đầu là 160mg (0,42mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-dioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 87A và 194mg (độ tinh khiết 65%, 0,46mmol) 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen (điều chế: xem WO 2004/52858, trang 149, Ví dụ 176), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh (điclometan/metanol 250:1), thu được 120mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

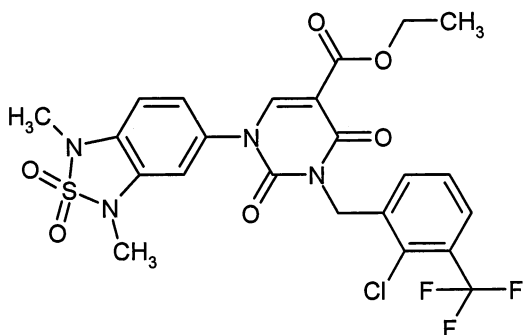
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 573$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,21 (br.s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H),

7,32 (d, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 96

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2,2-dioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



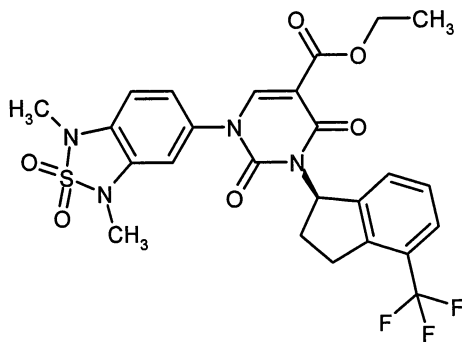
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Từ các chất ban đầu là 160mg (0,42mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-dioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 87A và 126mg (0,46mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, thu được 167mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 97

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-dioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



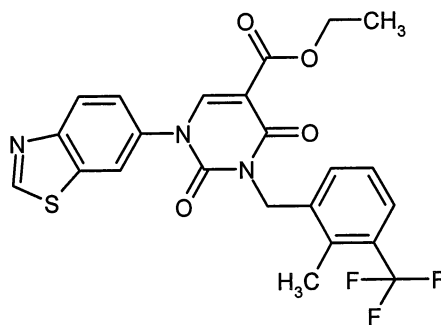
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 42 (*Phương pháp A*). Từ các chất ban đầu là 200mg (0,52mmol) ethyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 87A và 127mg (0,63mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A, thu được 149mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (*Phương pháp 1*): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 565$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,35 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,22 - 3,27 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,31 - 6,59 (m, 1H), 7,09 - 7,31 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ví dụ 98

Etyl 1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 80. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,63mmol) ethyl 1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-

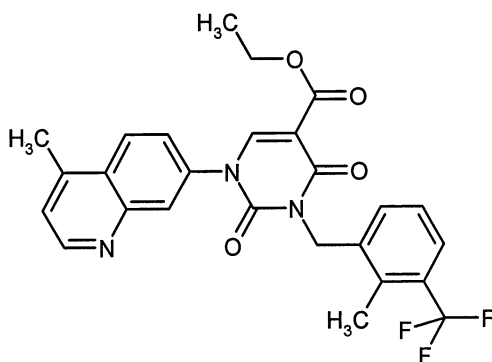
1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 88A và 175mg (0,69mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 204mg (65% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 490$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ví dụ 99

Etyl 1-(4-metylquinolin-7-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



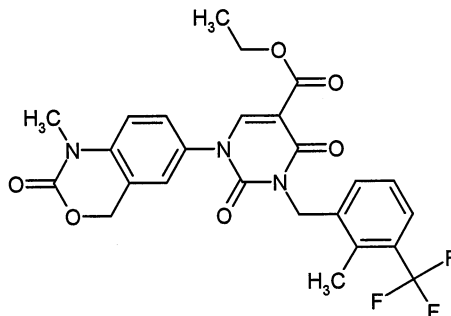
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 80. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,61mmol) etyl 1-(4-metylquinolin-7-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 93A và 171mg (0,67mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 230mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 498$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,81 (m, 1H), 8,22 - 8,27 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, 1H).

Ví dụ 100

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-đihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



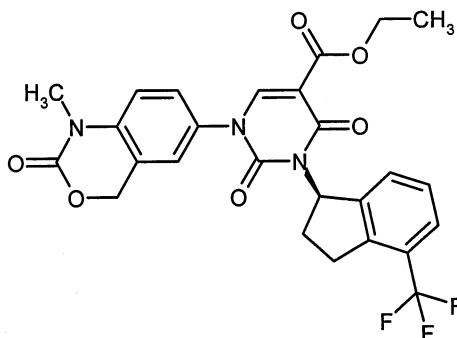
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Thời gian phản ứng là khoảng 16 giờ. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,57mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-đihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 92A và 161mg (0,63mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 255mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,20 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,30 - 7,41 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 101

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-đihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 67. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,56mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 92A và 140mg (0,69mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A, sau khi tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 8), thu được 160mg (51% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

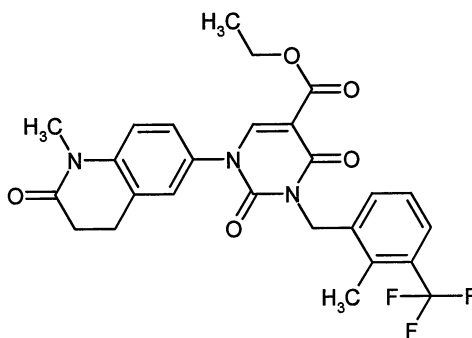
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [phần triệu] = 1,36 (t, 3H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 4,36 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,61 - 6,73 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (d, 3H, bị che một phần bởi CHCl₃ tín hiệu), 7,47 (d, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H).

Góc quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = +124,4^\circ$, (cloroform, c = 0,360g/100ml).

Ví dụ 102

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



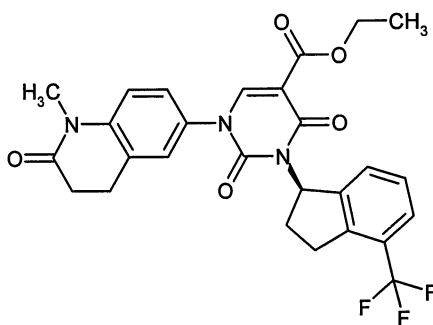
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 80. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 91A và 162mg (0,64mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, thu được 267mg (89% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ví dụ 103

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Đầu tiên, nạp 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 91A và 475mg (1,81mmol) triphenylphosphin vào THF/DMF 1:1 (7,6ml) trong môi trường khí argon. 235mg (1,16mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung từng giọt vào và tiếp theo 141mg (0,69mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 14A được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Để xử lý, hỗn hợp được trộn với dung dịch axit clohydric 1M và được pha loãng bằng etyl axetat, và các pha được tách. Pha hữu cơ được lần lượt rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 125mg (40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,09 phút; m/z = 528 ($M+H$) $^+$.

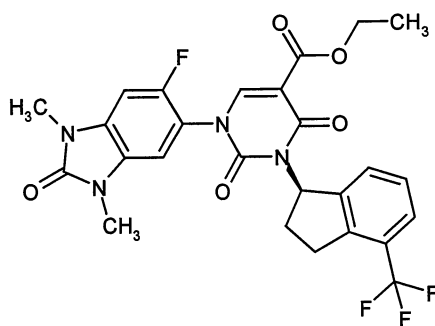
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [phần triệu] = 1,36 (t, 3H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,67 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,46 - 3,58 (m, 1H), 4,36 (q, 2H), 6,62 - 6,74 (m,

1H), 7,05 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

Góc quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = +128,5^\circ$, (cloroform, $c = 0,415\text{g}/100\text{ml}$).

Ví dụ 104

Etyl 1-(6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Đầu tiên, nạp 200mg (0,55mmol) etyl 1-(6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 95A và 434mg (1,66mmol) triphenylphosphin vào THF/DMF 1:1 (7,3ml) trong môi trường khí argon và làm lạnh đến -30°C . 218 μl (1,10mmol) điiisopropyl azodicarboxylat, tiếp theo dung dịch chứa 134mg (0,66mmol) (1S)-4-(triflometyl)inden-1-ol từ Ví dụ 14A trong 3ml THF được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C , trộn với 5ml dung dịch axit clohydric 1M, tiếp theo được chiết ở nhiệt độ trong phòng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được lần lượt rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được đưa đi chiết đồng thời khuấy với etanol, và chất rắn kết tủa được lọc hút và được loại bỏ. Phần dịch lọc được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay, được hoà tan trong một ít diclometan và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (chất rửa giải: diclometan/metanol 120:1 $\rightarrow$ 20:1). Sản phẩm thu được được làm khô trong điều kiện

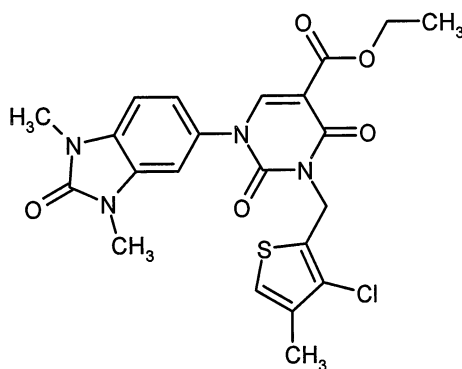
độ chân không cao, tiếp theo được khuấy trong 10ml xyclohexan/etyl axetat 1:1. Chất rắn này được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 146mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 547$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 2,52 - 2,53 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 6,37 - 6,57 (m, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 105

Etyl 3-[(3-clo-4-metyl-2-thienyl)metyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Ban đầu, trong môi trường khí argon, nạp 33mg (0,20mmol) (3-clo-4-metyl-2-thienyl)metanol từ Ví dụ 96A và 74mg (0,28mmol) vào 2ml THF khan ở nhiệt độ trong phòng, 45 μ l (0,23mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung từng giọt vào vào dung dịch này. Sau 5 phút, 65mg (0,18mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Để xử lý, 3 giọt dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung và toàn bộ hỗn hợp phản ứng được tách riêng bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay và phần còn lại được khuấy trong dietyl ete. Chất rắn này được lọc hút và làm khô trong điều kiện độ chân không cao.

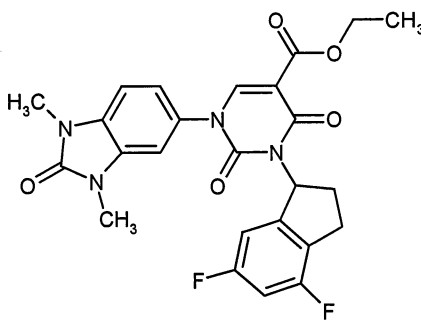
Thu được 26mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 489$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,12 (s., 3H), 3,30 (s., 3H, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 3,37 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,19 (s., 2H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 106

Etyl 3-(4,6-điflo-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



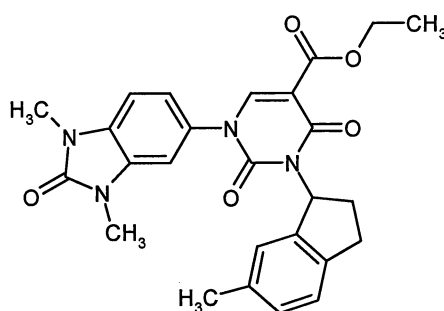
Ban đầu, nạp 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 457mg (1,74mmol) triphenylphosphin vào 16ml THF/DMF 1:1 trong môi trường khí argon ở -40°C, 229 μ l (1,16mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung từng giọt vào vào dung dịch này. 128mg (1,16mmol) 4,6-đifloinđan-1-ol từ Ví dụ 97A được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy tiếp qua đêm. Để xử lý, 5ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung đồng thời làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 15 phút, tiếp theo được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1N, hai lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà, tiếp theo rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, tiếp theo làm khô trên natri sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 178mg (61% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 497$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,35 - 2,48 (m, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 3,02 - 3,16 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,25 - 6,55 (m, 1H), 6,93 - 7,08 (m, 2H), 7,13 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,45 (m, 1H), 8,33 (s, 1H).

Ví dụ 107

Etyl 1-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(6-metyl-2,3-dihydro-1H-inđen-1-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



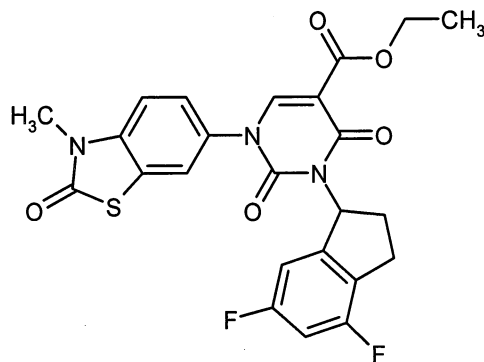
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 106. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,58mmol) etyl 1-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 112mg (0,75mmol) 6-metylindan-1-ol từ Ví dụ 100A, thu được 130mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,02 phút; m/z = 475 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,21 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,79 - 2,91 (m, 1H), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,24 - 6,51 (m, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,14 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,47 (m, 1H), 8,31 (s, 1H).

Ví dụ 108

Etyl 3-(4,6-diflo-2,3-dihydro-1H-inđen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



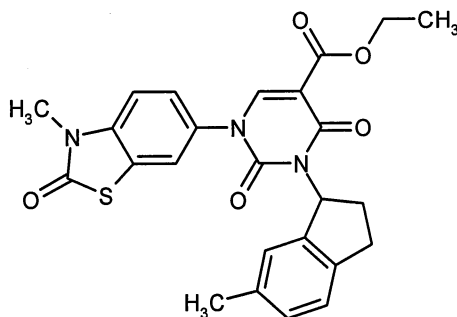
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 103, nhưng với thời gian phản ứng là 1 giờ, đi từ 200mg (0,57mmol) ethyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31A và 127mg (0,74mmol) 4,6-đifloindan-1-ol từ Ví dụ 97A. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 173mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 500$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,35 - 2,48 (m, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 3,00 - 3,15 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,27 - 6,52 (m, 1H), 6,93 - 7,07 (m, 2H), 7,39 - 7,65 (m, 2H), 7,76 - 7,92 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ví dụ 109

Etyl 3-(6-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 108. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,57mmol) ethyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-

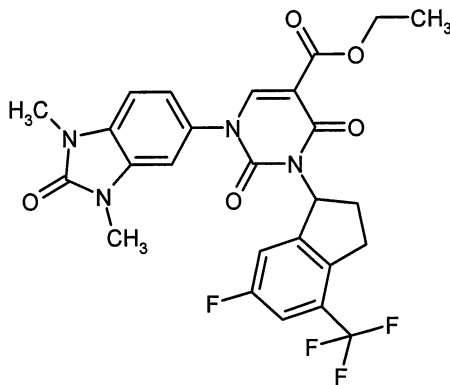
benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31A và 111mg (0,74mmol) 6-metylinđan-1-ol từ Ví dụ 100A, thu được 131mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 478$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,79 - 2,91 (m, 1H), 3,01 - 3,17 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,21 - 6,51 (m, 1H), 6,91 - 7,02 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,92 (m, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ví dụ 110

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[6-flo-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 108. Từ các chất ban đầu là 60mg (0,17mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2A và 50mg (0,22mmol) 6-flo-4-(triflometyl)inđan-1-ol từ Ví dụ 98A, thu được 68mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

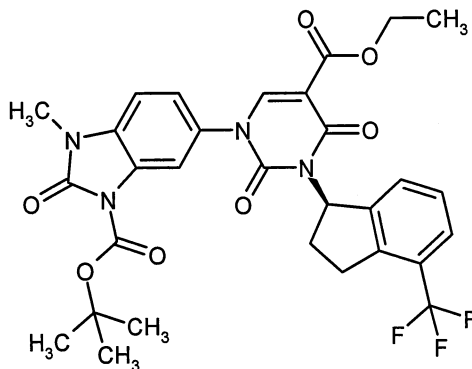
LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,38$ phút; $m/z = 547$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,48 - 2,60 (m, 1H), 2,95 - 3,07 (m, 1H), 3,26 - 3,40 (m, 7H), 4,21 (q, 2H), 6,47 - 6,57

(m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 3H), 7,08 - 7,17 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ví dụ 111

Tert-butyl 6-[5-(etoxycacbonyl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl]-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



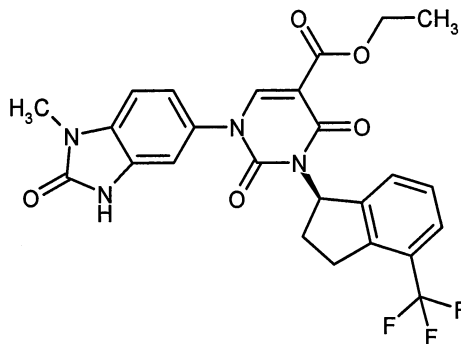
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 108, có làm lạnh ban đầu bằng chậu đá. Từ các chất ban đầu là 2,50g (5,80mmol) tert-butyl 6-[5-(etoxycacbonyl)-2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl]-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-1-carboxylat từ Ví dụ 101A và 1,29g (6,39mmol) 4-(triflometyl)indan-1-ol (chất đồng phân đối ảnh dạng S) từ Ví dụ 14A, thu được 2,29g (61% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,24$ phút; $m/z = 615$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,21 (t, 3H), 1,56 (s, 9H), 2,35 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (br.s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,33 - 6,59 (m, 1H), 7,26 - 7,45 (m, 3H), 7,46 - 7,58 (m, 2H), 7,77 - 7,96 (m, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ví dụ 112

Etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



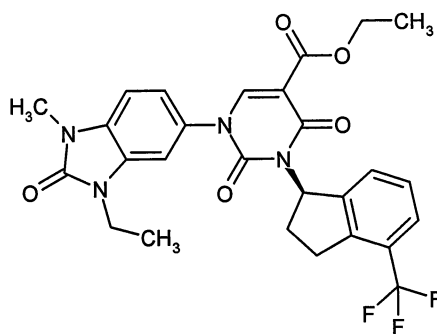
Khuấy 2,29g (3,73mmol) hợp chất từ Ví dụ 111 trong 50ml điclorometan và 50ml axit trifloaxetic ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được trộn với etyl axetat và dung dịch natri cacbonat 1M. Pha hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 1,66g (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 515$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,34 - 2,55 (m, 2H), 3,01 - 3,15 (m, 1H), 3,21 - 3,33 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,46 (br. m., 1H), 7,06 - 7,23 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 11,12 (br.s, 1H).

Ví dụ 113

Etyl 1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



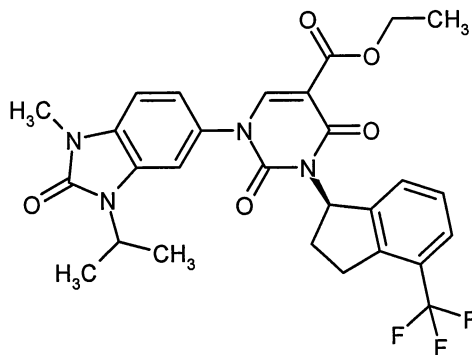
Đầu tiên, nạp 100mg (0,19mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R) từ Ví dụ 112 vào DMF (3ml). 36mg (0,23mmol) iodoetan và 126mg (0,38mmol) xezi cacbonat được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được lọc và phân lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 77mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,40$ phút; $m/z = 543$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 6H), 2,31 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,56 (m, 1H), 2,99 - 3,12 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,82 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 6,48 - 6,59 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 2H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ví dụ 114

Etyl 1-(3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 113. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,30mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R) từ Ví dụ 112 và

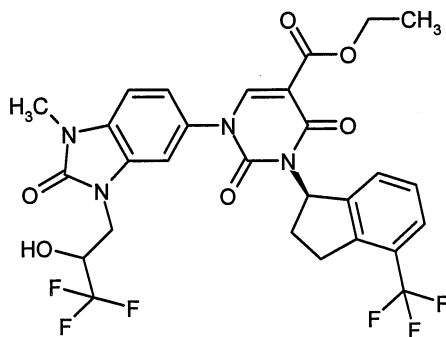
79mg (0,46mmol) 2-iodopropan, thu được 125mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,40 - 1,44 (m, 6H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,45 - 2,57 (m, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,49 - 4,59 (m, 1H), 6,47 - 6,60 (m, 1H), 6,93 (s, 3H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ví dụ 115

Etyl 1-[1-metyl-2-oxo-3-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (hỗn hợp đồng phân không đối quang)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 113, với thời gian phản ứng là 16 giờ. Từ các chất ban đầu là 250mg (0,48mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R) từ Ví dụ 112 và 112mg (0,58mmol) 3-bromo-1,1,1-triflopropan-2-ol (triệt quang), thu được 186mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

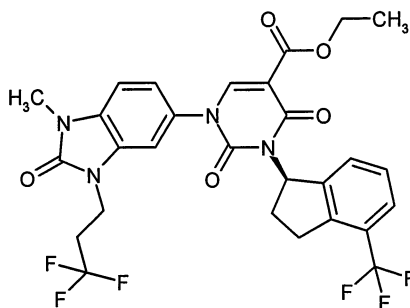
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 627$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,28 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,57 (m, 1H), 2,98 - 3,12 (m, 1H), 3,33 - 3,44 (m, 4H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,11 - 4,24 (m, 3H), 4,25 - 4,47 (m, 2H), 6,47 - 6,60 (m, 1H), 6,94 - 7,06 (m, 3H), 7,17 -

7,29 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,21 (s, 1H).

Ví dụ 116

Etyl 1-[1-metyl-2-oxo-3-(3,3,3-triflopropyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



250mg (0,48mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R) từ Ví dụ 112, 317mg (0,97mmol) xezi cacbonat, 2mg (12 μ mol) kali iodua và 103mg (0,58mmol) 3-bromo-1,1,1-triflopropan trong 7,5ml DMF đưọc khuấy ở 60°C. Do việс chuyển hóa sau 16 giờ là không thỏa đáng, xezi cacbonat và 3-bromo-1,1,1-triflopropan mỗi loại 1 đưòng lượng nữa đưọc bổ sung sau 16 giờ và bổ sung tiếp sau 40 giờ, và hỗn hợp đưọc khuấy ở 60°C qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng đưọc làm nguội đến nhiệt độ trong phòng đưọc pha loãng bằng etyl axetat và đưọc rửa hai lần bằng dung dịch axit clohyđric 1 N. Pha hữu cơ đưọc làm khô trên natri sulfat và Dung môi đưọc loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại đưọc khuấy trong MTBE và chất rắn tạo thành đưọc lọc hút. Chất rắn này là chất phản ứng chưa tham gia phản ứng (88mg). Phần dịch lọc đưọc cô và phần còn lại đưọc tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu đưọc 106mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

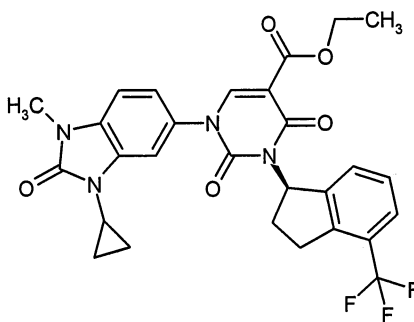
LC-MS (Phương pháp 5): Rt = 1,19 phút; m/z = 611 (M+H)+.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,36 - 2,44 (m, 1H), 2,44 - 2,48 (m, 1H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 1H),

3,37 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 6,36 - 6,55 (m, 1H), 7,17 - 7,32 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ví dụ 117

Etyl 1-(3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



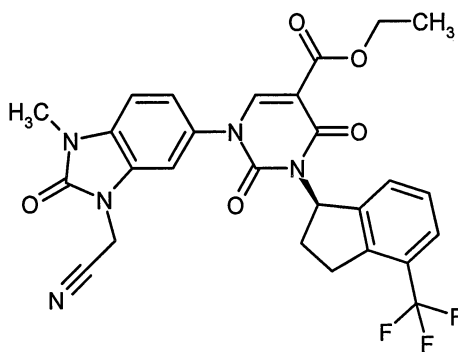
Khuấy hỗn hợp gồm 100mg (0,19mmol) hợp chất từ Ví dụ 112, 33,4mg (0,39mmol) axit xyclopropylboronic, 24mg (0,19mmol) đồng(I) axetat, 41,2mg (0,39mmol) natri cacbonat, 31μl (0,39mmol) pyridin trong 2ml toluen ở 70°C trong 6 h. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1 N. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 90mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 555$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 0,92 - 1,01 (m, 2H), 1,04 - 1,11 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 2,39 - 2,51 (m, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 1H), 2,86 (br. spt, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,42 - 3,55 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,55 - 6,68 (m, 1H), 6,96 - 7,05 (m, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ví dụ 118

Etyl 1-[3-(xyanometyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



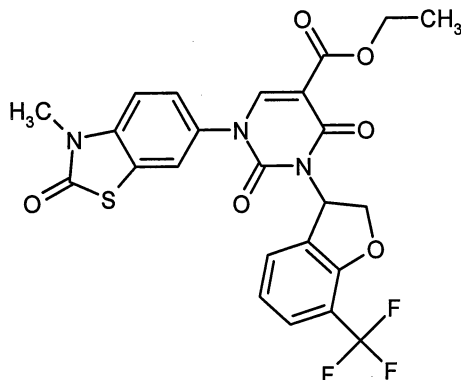
Đầu tiên, nạp 200mg (0,38mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh dạng R) từ Ví dụ 112 vào axetonitril (3,7ml), và 93mg (0,77mmol) bromoaxetonitril và 161mg (1,16mmol) kali cacbonat được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với 3ml dung dịch axit clohydric 1 N và được khuấy trong 10 phút. Toàn bộ hỗn hợp được tách riêng trực tiếp bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 180mg (83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 554$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,35 - 6,56 (m, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 3H), 7,46 - 7,61 (m, 3H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 119

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[7-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofur-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



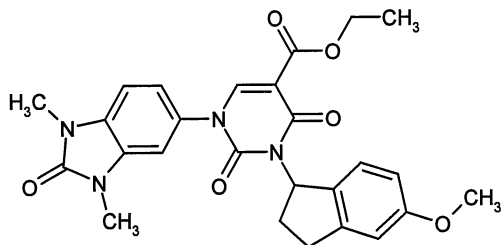
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 108. Từ các chất ban đầu là 71mg (0,20mmol) ethyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31A và 50mg (0,24mmol) 7-(triflometyl)-2,3-đihydro-1-benzofuran-3-ol (triệt quang) từ Ví dụ 99A, thu được 35mg (31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,35$ phút; $m/z = 534$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 4,69 - 4,75 (m, 1H), 4,79 (t, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

Ví dụ 120

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(5-metoxi-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 200mg (0,58mmol) hợp chất từ Ví dụ 2A và 457mg (1,74mmol) triphenylphosphin vào 8ml DMF và 8ml THF, và làm lạnh đến -40°C. 229 μ l (1,16mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào từng giọt,

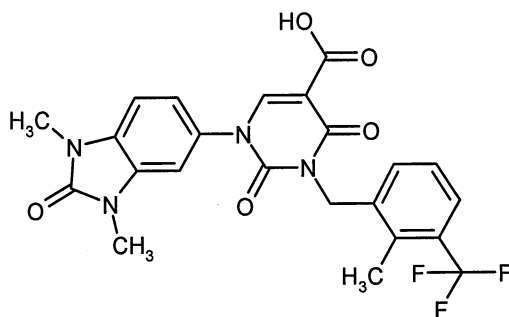
tiếp theo là 155mg (độ tinh khiết 80%, 0,76mmol) hợp chất từ Ví dụ 102A. Chậu làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, 25ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút nữa. Để xử lý, 5ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đồng thời làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 15 phút, tiếp theo được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1N, hai lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà, tiếp theo bằng dung dịch natri clorua bão hoà, tiếp theo làm khô trên natri sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 89mg (30% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,96$ phút; $m/z = 491$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,24 - 2,48 (m, 2H), 2,80 - 2,96 (m, 1H), 3,09 - 3,21 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,25 - 6,48 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,10 - 7,29 (m, 2H), 7,37 (br.s, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ví dụ 121

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Đầu tiên, nạp 5,60g (10,84mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 1 vào 78ml axit axetic băng và 39ml axit clohydric đậm đặc, và khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp đã được làm

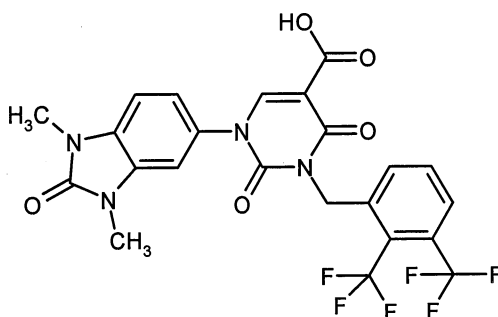
nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước và chất kết tủa được lọc hút. Chất rắn này được rửa lần lượt bằng nước và MTBE và sau đó được làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 5,11g (96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 489$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 122

Axit 3-[2,3-bis(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



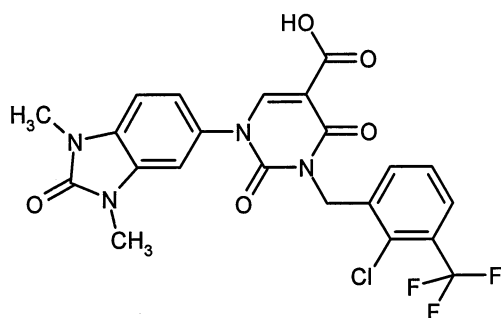
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 114mg (0,20mmol) etyl 3-[2,3-bis(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 8, thu được 92mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 543$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,27 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,37 - 7,40 (m, 1H), 7,73 - 7,77 (m, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 123

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



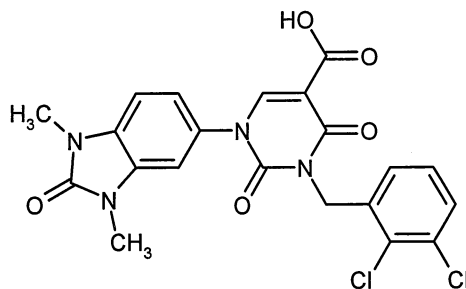
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 200mg (0,37mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 2, thu được 67mg (88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,21$ phút; $m/z = 509$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 124

Axit 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 200mg (0,40mmol) etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-

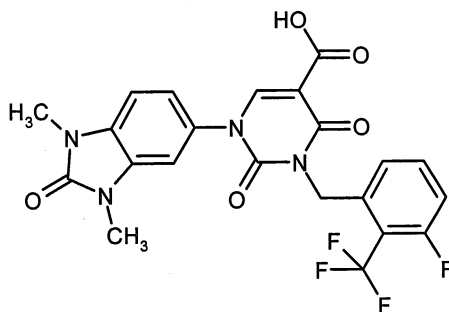
carboxylat từ Ví dụ 3, thu được 147mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 125

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 170mg (0,33mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 5, thu được 141mg (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

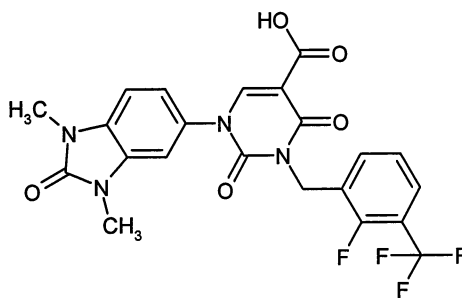
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,19 - 7,30 (m, 3H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 126

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-flo-3-

(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



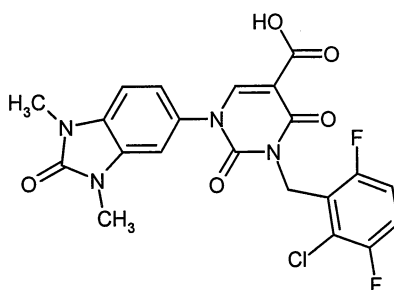
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 161mg (0,31mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-flo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 4, thu được 115mg (76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,34 (s, 3H), 3,36 - 3,39 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 127

Axit 3-(2-clo-3,6-điflobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 30 phút. Từ chất ban đầu là 110mg (0,22mmol) etyl 3-(2-clo-3,6-điflobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 6, thu được 80mg (76% theo

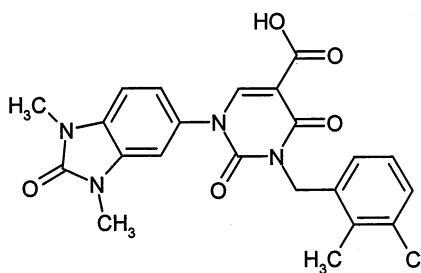
lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,93$ phút; $m/z = 477$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,2-3,4 (2 s, bị che bởi tín hiệu nước), 5,24 (s, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 128

Axit 3-(3-clo-2-metylbenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



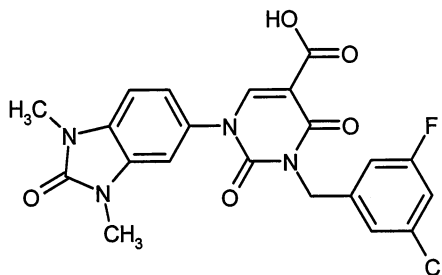
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 30 phút. Từ chất ban đầu là 75mg (0,16mmol) etyl 3-(3-clo-2-metylbenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 7, thu được 62mg (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,96$ phút; $m/z = 455$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,06 - 7,09 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 129

Axit 3-(3-clo-5-flobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



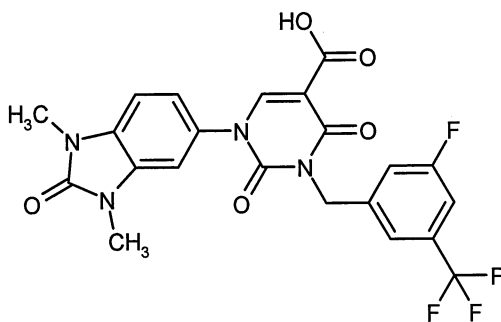
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Thời gian phản ứng là 45 phút. Từ chất ban đầu là 244mg (0,50mmol) ethyl 3-(3-clo-5-flobenzyl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 9, thu được 198mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 459$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,02 - 5,09 (m, 2H), 7,19 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).

Ví dụ 130

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



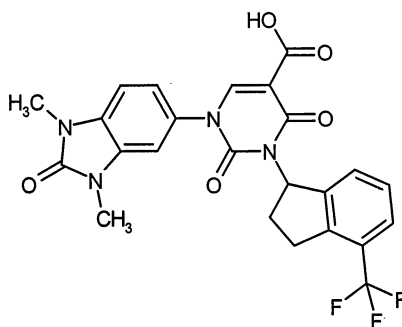
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Thời gian phản ứng là 45 min. Từ chất ban đầu là 268mg (0,51mmol) ethyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 10, thu được 215mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 493$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).

Ví dụ 131

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



Đầu tiên, nạp 103mg (0,19mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 11 vào axetonitril/nước 1,5:1 (2,5ml), 36mg (0,43mmol) natri hydrocacbonat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và được chiết hai lần bằng etyl axetat, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được tách riêng bằng HPLC (Phương pháp 7). Các phân đoạn sản phẩm hầu như được cô hoàn toàn trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và chất rắn kết tủa được lọc khỏi và làm khô ở độ chân không cao. Thu được 32mg (33% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

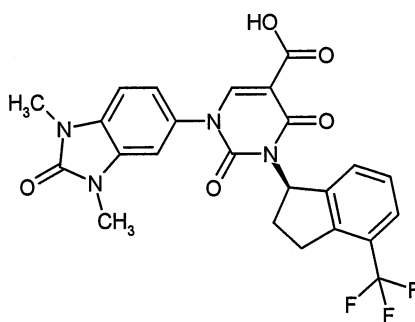
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 501$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,48 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 3,31 (s, 3H), 3,35 - 3,38 (m, 3H), 6,36 - 6,60

(m, 1H), 7,13 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 132

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Khuấy 4,20g (7,79mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 13 với 40ml axit axetic băng và 20ml axit clohydric đậm đặc ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo được pha loãng bằng 300ml nước. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng một ít nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Chất rắn thu được được khuấy với 45ml toluen. Ban đầu nó được hòa tan hoàn toàn, nhưng sau vài phút tinh thể rắn tạo thành. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Tiếp theo, chất rắn này được lọc khỏi, được rửa bằng 5ml toluen và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 3,17g (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 501$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 2,38 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,60 (m, 1H bị che một phần dưới DMSO tín hiệu), 3,10 (dt, 1H), 3,23 - 3,35 (m, 1H bị che một phần dưới tín hiệu DMSO), 3,31 (s, 4H), 3,36 (s, 3H), 6,36 - 6,60 (m, 1H), 7,12 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 12,71 (br.s,

1H).

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 2,42 - 2,53 (m, 1H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 3,11 - 3,25 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 6,94 (br. s, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,45 (br. s, 1H).

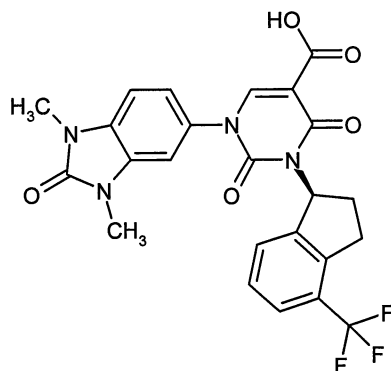
Trong thí nghiệm tương tự, có thể tách một phân đoạn với độ tinh khiết 99%. Đối với mẻ này, góc quay cực riêng được xác định như sau:

Góc quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = +110,6^\circ$, (metanol, $c = 0,405\text{g}/100\text{ml}$).

Phân tích cấu trúc nhờ tia X kết hợp với chymaza cho thấy chất đồng phân đối ảnh này có cấu hình R.

Ví dụ 133

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1S)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng S)



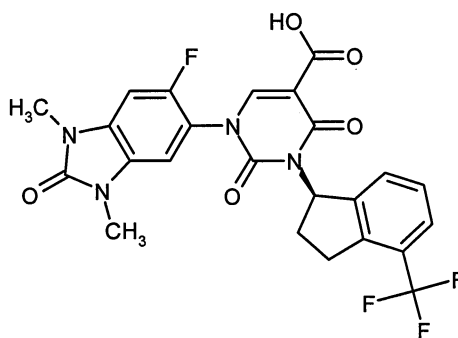
Khuấy 5,10g (9,65mmol) hợp chất từ Ví dụ 12 trong 50ml axit axetic băng và 25ml axit clohydric đậm đặc hồi lưu nhiệt độ trong 15 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng 5ml axetonitril và được tách làm nhiều lần bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 4,5g (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 501$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,58 (dtd, 1H), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,50 - 6,66 (m, 1H), 6,86 (br.s, 1H), 6,95 (br. s, 2H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,38 (br.s, 1H).

Ví dụ 134

Axit 1-(6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 45 phút. Từ chất ban đầu là 120mg (0,22mmol) etyl 1-(6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 104, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC (Phương pháp 8), thu được 92mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

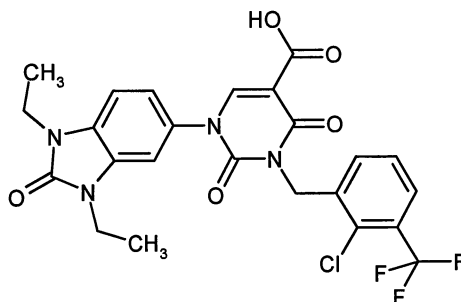
LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 1,09 phút; m/z = 519 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,51 - 2,62 (m, 1H), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 6,50 - 6,58 (m, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).

Ví dụ 135

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-

benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



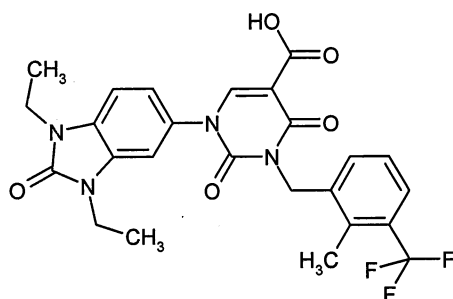
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 170mg (0,30mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 21, thu được 133mg (82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,20$ phút; $m/z = 537$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 6H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,63 (m, 2H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 136

Axit 1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 170mg (0,31mmol) etyl 1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 22, thu được 144mg (89% theo lý thuyết)

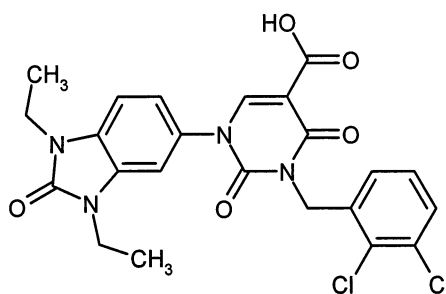
hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 517$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,84 - 3,95 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,33 (s, 3H), 7,46 - 7,48 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 137

Axit 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



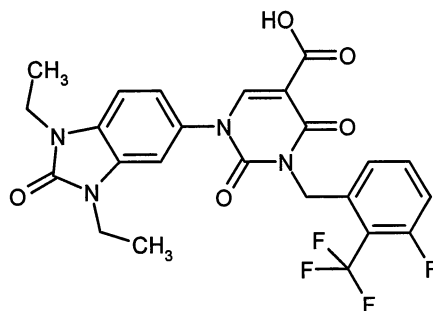
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 244mg (0,46mmol) etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 23, thu được 188mg (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 503$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 6H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,45 - 7,47 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 138

Axit 1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



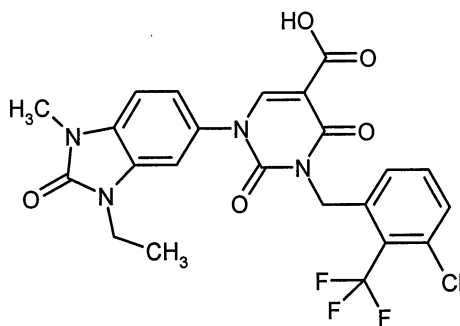
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 167mg (0,30mmol) etyl 1-(1,3-đietyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 24, thu được 96mg (61% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,24$ phút; $m/z = 521$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 6H), 3,83 - 3,96 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 139

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 73mg (0,13mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 18, thu được 50mg (69% theo lý thuyết)

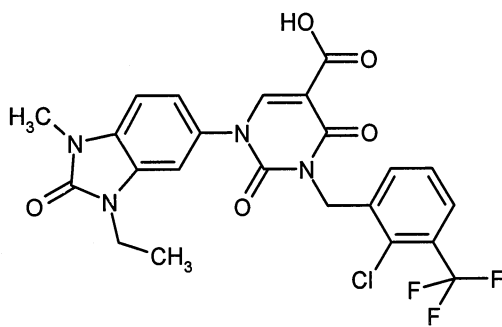
hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 5,21 - 5,27 (m, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 140

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



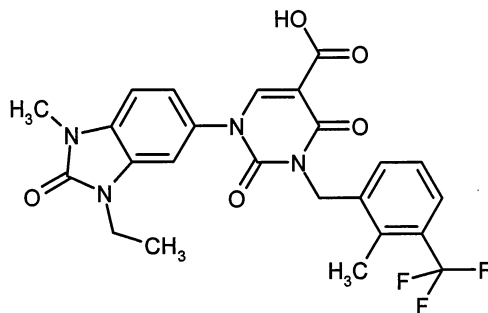
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 75mg (0,14mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 19, thu được 35mg (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 141

Axit 1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



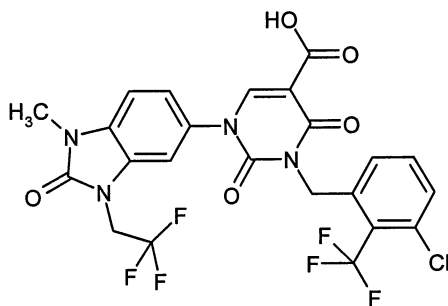
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 53mg (0,10mmol) ethyl 1-(3-ethyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 20, thu được 23mg (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 503$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 142

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 90mg (0,15mmol) ethyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 25, thu được 55mg (61% theo lý thuyết)

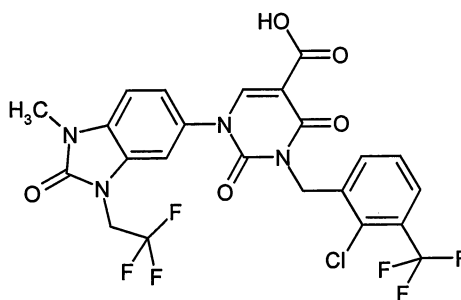
hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 577$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,41 (s, 3H), 4,81 (q, 2H), 5,22 - 5,26 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 143

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



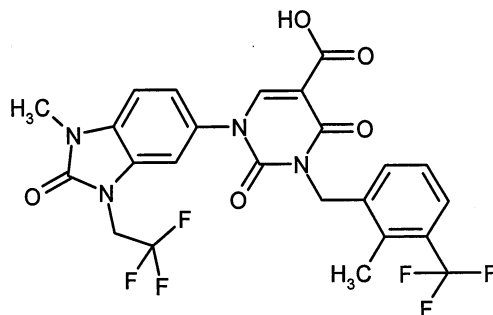
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 80mg (0,13mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 26, thu được 46mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 577$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,41 (s, 3H), 4,80 (q, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,75 (br.s, 1H).

Ví dụ 144

Axit 1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



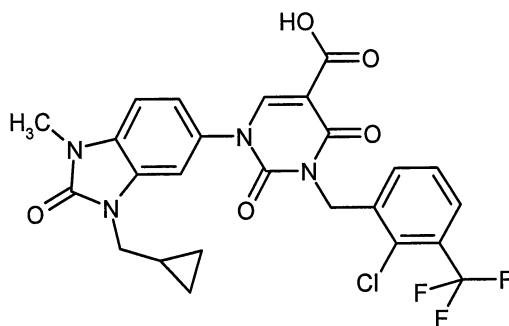
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 41mg (0,07mmol) etyl 1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 27, thu được 25mg (63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,33$ phút; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,80 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 12,76 (br.s, 1H).

Ví dụ 145

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với chất ban đầu là 65mg (0,11mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 29. Sản phẩm thô thu được được

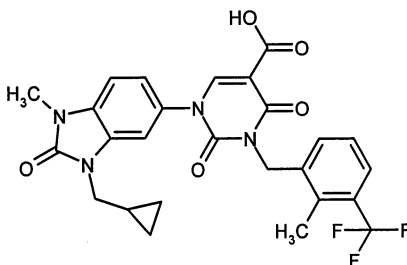
tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 22). Thu được 23mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 549$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,35 - 0,49 (m, 4H), 1,14 - 1,26 (m, 1H), 2,5 (s, bị che bởi tín hiệu DMSO), 3,38 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 146

Axit 1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



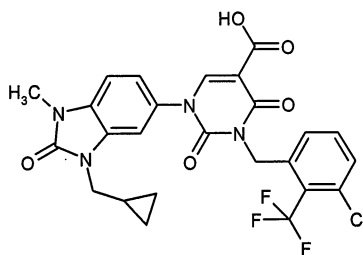
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Từ các chất ban đầu là 69mg (0,12mmol) etyl 1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 30, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 10), thu được 29mg (90%, 40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,35 - 0,41 (m, 2H), 0,42 - 0,49 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,38 (s, bị che bởi tín hiệu DMSO), 3,72 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 147

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



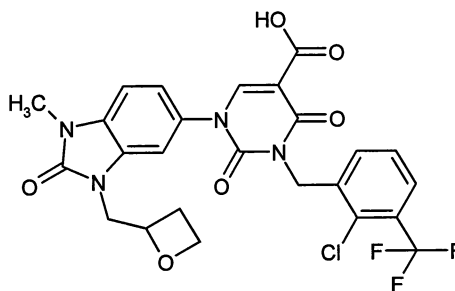
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 115mg (0,23mmol) ethyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 31, thu được 92mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 549$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,35 - 0,41 (m, 2H), 0,41 - 0,49 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 1H), 3,4 (s, bị che bởi tín hiệu nước), 3,72 (d, 2H), 5,25 (br.s, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 148

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-3-(oxetan-2-ylmetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



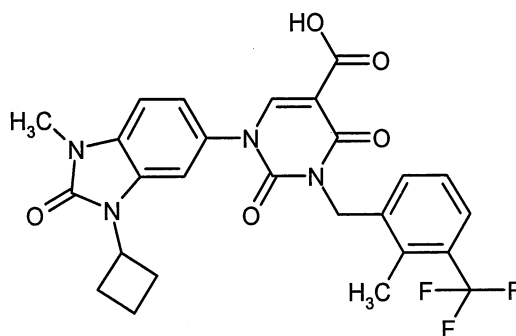
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 56mg (0,09mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-[1-metyl-3-(oxetan-2-ylmetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 32, thu được 10mg (18% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,24$ phút; $m/z = 565$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,11 - 2,21 (m, 1H), 2,26 - 2,36 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,72 (q, 1H), 3,84 - 3,91 (m, 1H), 3,93 - 3,99 (m, 1H), 4,11 - 4,18 (m, 1H), 5,09 - 5,20 (m, 3H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 149

Axit 1-(3-xyclobutyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 5,5 giờ ở 60°C. Từ 33mg (0,06mmol) ethyl 1-(3-xyclobutyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 33, thu được 18mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

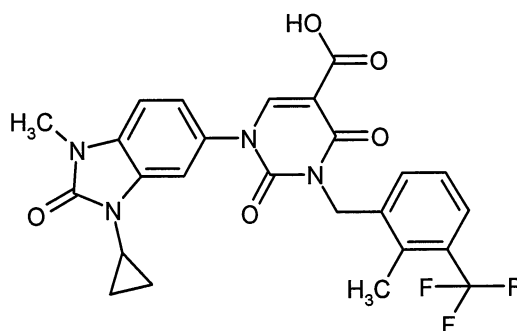
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,73 - 1,90 (m, 2H), 2,21 - 2,31 (m, 2H), 2,47 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,75 - 2,87 (m, 2H), 3,34

(s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 150

Axit 1-(3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



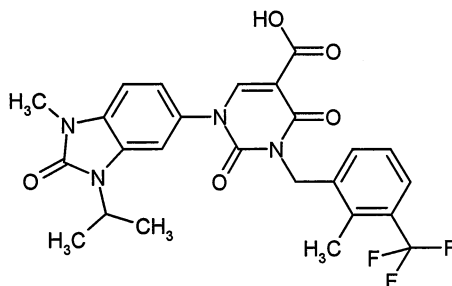
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 2 giờ ở 60°C. Từ chất ban đầu là 141mg (0,26mmol) etyl 1-(3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 35, thu được 107mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 515$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 0,86 - 0,92 (m, 2H), 0,99 - 1,05 (m, 2H), 2,47 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,88 - 2,95 (m, 1H), 3,31 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 5,11 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 151

Axit 1-(3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



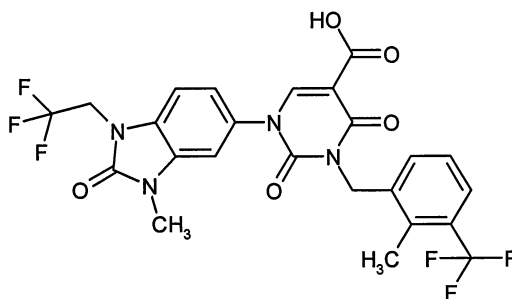
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 5,5 giờ ở 60°C. Từ chất ban đầu là 33mg (0,06mmol) ethyl 1-(3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 34, thu được 25mg (76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 517$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,44 (d, 6H), 2,47 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,35 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 152

Axit 1-[3-metyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 57mg (0,09mmol) ethyl 1-[3-metyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 38, thu được 48mg (83% theo lý

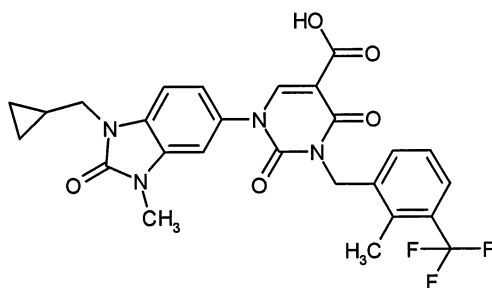
thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 557$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,85 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 153

Axit 1-[1-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



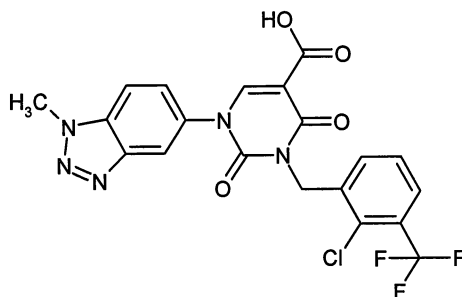
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 52mg (0,09mmol) etyl 1-[1-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 39, sau khi tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 8) và tinh chế tiếp hợp chất bằng HPLC (Phương pháp 23), thu được 19mg (37% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,36 - 0,42 (m, 2H), 0,44 - 0,50 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,35 (br.s, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 3,77 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,72 (s, 1H).

Ví dụ 154

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



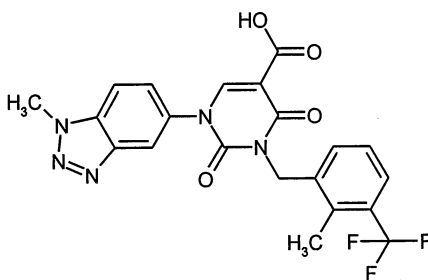
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 149mg (0,29mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 71, thu được 115mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 480$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 4,37 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,76 (br.s, 1H).

Ví dụ 155

Axit 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 151mg (0,31mmol) ethyl 1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 72, thu được 124mg (86% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

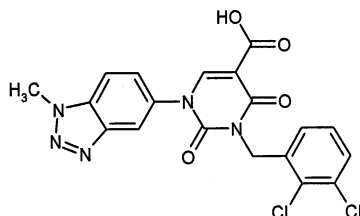
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 460$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 4,37 (s, 3H),

5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,31 - 8,35 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,75 (br.s, 1H).

Ví dụ 156

Axit 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



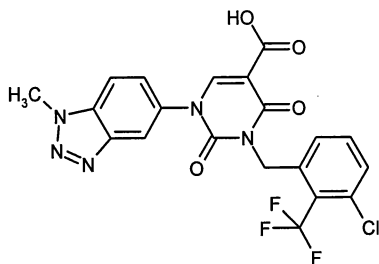
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 188mg (0,40mmol) etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 73, thu được 143mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 446$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 4,37 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,75 (br.s, 1H).

Ví dụ 157

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 115mg (0,31mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-

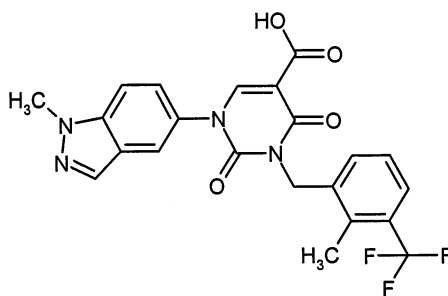
metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 74, thu được 92mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 480$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 4,37 (s, 3H), 5,22 - 5,28 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,75 (br.s, 1H).

Ví dụ 158

Axit 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



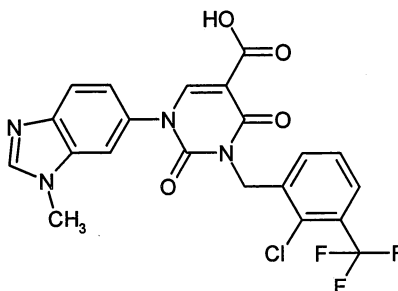
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 254mg (0,52mmol) etyl 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 75, thu được 212mg (88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,97 - 7,99 (m, 1H), 8,16 - 8,19 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 159

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



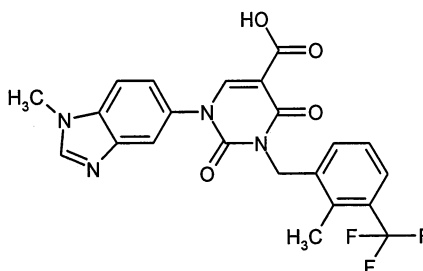
94mg (0,18mmol) ethyl 3-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylate từ Ví dụ 82 trong 1,5ml hỗn hợp gồm axit axetic băng / axit clohydric đậm đặc theo tỷ lệ 2:1 (thể tích/thể tích) được gia nhiệt đến 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được trộn với nước và được chiết hai lần bằng diclometan, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được khuấy với etyl axetat, và chất rắn kết tủa được lọc hút và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 88mg (98% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 479$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 4,00 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

Ví dụ 160

Axit 1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 170mg (0,35mmol) ethyl 1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-

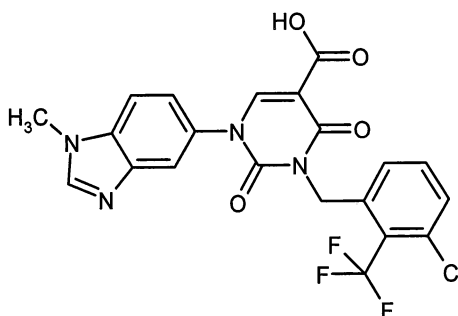
[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 77, thu được 124mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,90$ phút; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 151

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



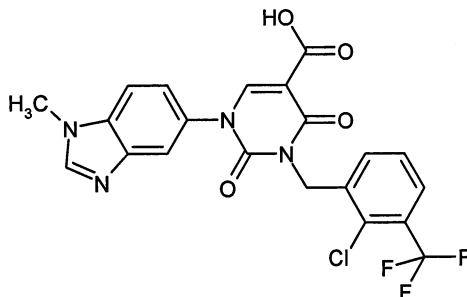
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 82mg (0,16mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 78, thu được 52mg (66% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,93$ phút; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,89 (s, 3H), 5,25 (br.s, 2H), 7,35 - 7,46 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 162

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



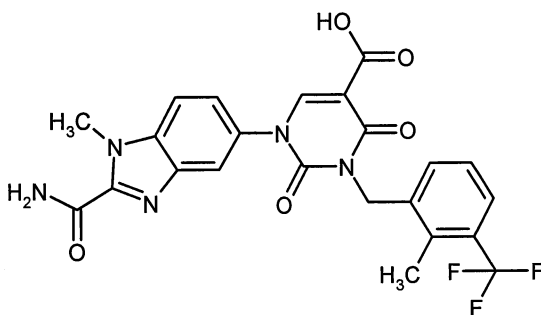
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 120mg (0,16mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-diôxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 79, thu được 83mg (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,89$ phút; $m/z = 479$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,89 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 163

Axit 1-(2-carbamoyl-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-diôxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



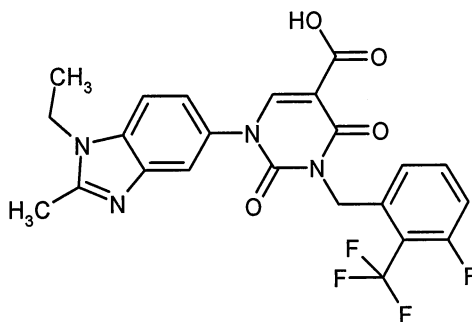
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 3,5 giờ ở 60°C. Từ chất ban đầu là 116mg (0,21mmol) ethyl 1-(2-carbamoyl-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-diôxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 81, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 9), thu được 40mg (36% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,96$ phút; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 4,16 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,96 - 7,99 (m, 1H), 8,30 - 8,35 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 164

Axit 1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



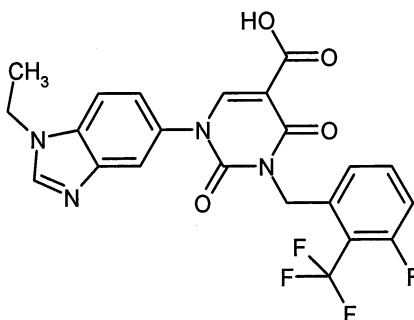
Đầu tiên, nạp 153mg (0,30mmol) etyl 1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 83 vào 2,1ml axit axetic băng và 1,1ml axit clohydric đậm đặc, khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước và được chiết ba lần bằng điclometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Để loại bỏ axit axetic còn lại, phần còn lại được khuấy với metanol/điclometan, được cô lại và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 120mg (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 491$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,36 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,38 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 165

Axit 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



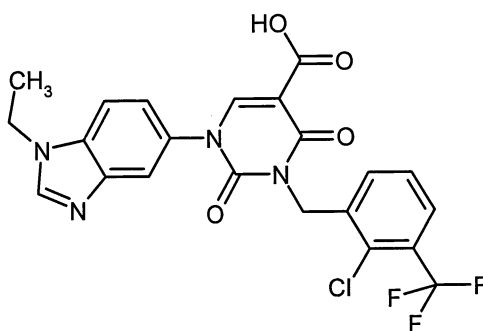
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 73mg (0,15mmol) etyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 90, thu được 16mg (23% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,89$ phút; $m/z = 477$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,43 (t, 3H), 4,33 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 166

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Đầu tiên, nạp 53mg (0,10mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-

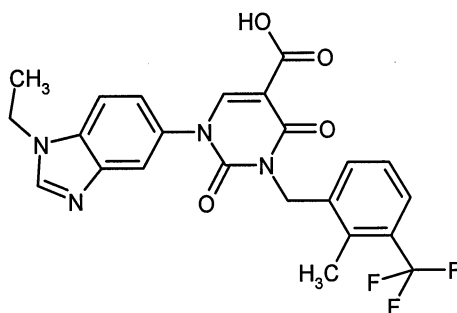
1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 91 vào 0,7ml axit axetic băng và 0,4ml axit clohydric đậm đặc, khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước và được chiết ba lần bằng điclorometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Thu được 37mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,94$ phút; $m/z = 493$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,43 (t, 3H), 4,33 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 167

Axit 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



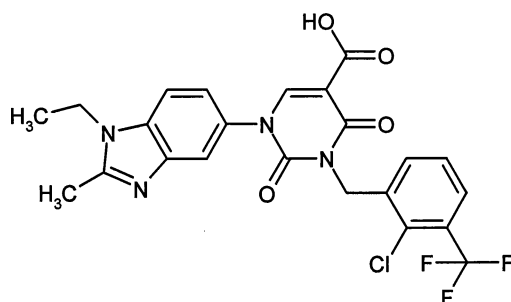
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 166. Từ chất ban đầu là 38mg (0,08mmol) etyl 1-(1-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 80, thu được 9mg (25% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,94$ phút; $m/z = 473$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,43 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,33 (q, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ví dụ 168

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



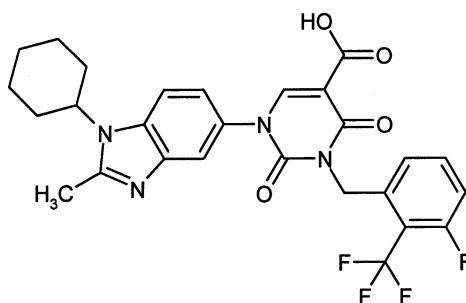
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 166. Từ chất ban đầu là 114mg (0,21mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 84, thu được 93mg (83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,34 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,33 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 3H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 169

Axit 1-(1-xyclohexyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ

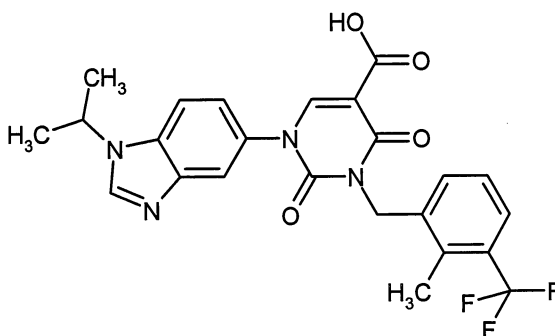
166. Từ chất ban đầu là 90mg (0,15mmol) etyl 1-(1-xyclohexyl-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 85, thu được 74mg (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 545$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,38 - 1,57 (m, 3H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 4H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 4,33 - 4,43 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 170

Axit 1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



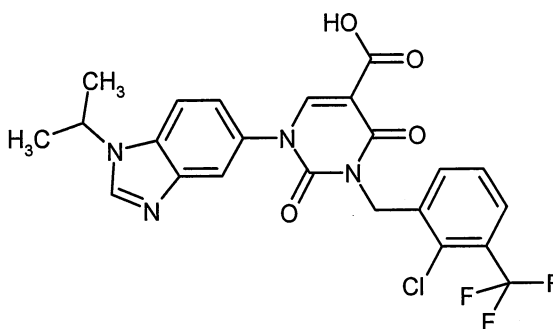
Đầu tiên, nạp 91mg (0,18mmol) etyl 1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 93 vào 1,3ml axit axetic băng và 0,6ml axit clohydric đậm đặc và khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước và được chiết ba lần bằng điclometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được khuấy với metanol, và chất rắn này được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Phần dịch lọc được cô lại và phần còn lại được làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được tổng số 61mg (70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 487$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,56 (d, 6H), 2,47 (s, 3H), 4,78 - 4,87 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 2H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 171

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



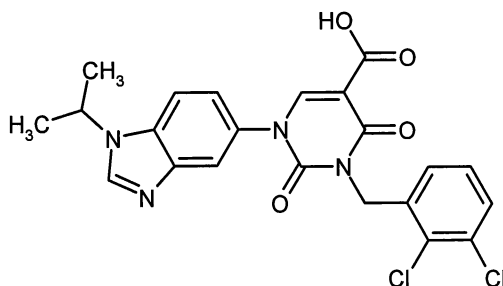
Đầu tiên, nạp 65mg (0,12mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 86 vào 0,9ml axit axetic băng và 0,4ml axit clohydric đậm đặc và khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng được trộn với nước và được chiết ba lần bằng điclometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được khuấy với metanol, và chất rắn này được lọc khỏi, được rửa bằng metanol và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Phần dịch lọc được cô và phần còn lại được làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được tổng số 44mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,01 phút; m/z = 507 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,55 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 4,78 - 4,87 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 2H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 172

Axit 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



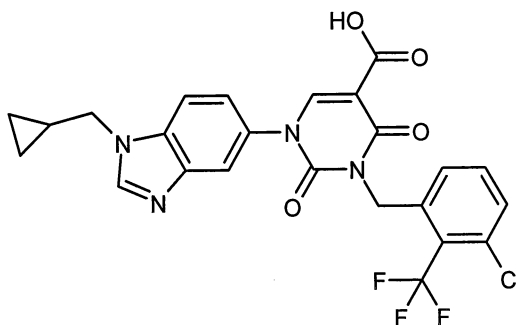
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 171. Từ chất ban đầu là 83mg (0,17mmol) ethyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 87, thu được 59mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,99$ phút; $m/z = 473$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,56 (d, 6H), 4,78 - 4,86 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 2H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 173

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 171. Từ chất ban đầu là 135mg (0,24mmol) ethyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-[1-

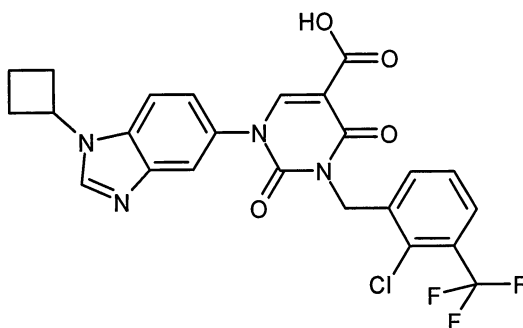
(xyclopropylmetyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 92, thu được 59mg (45% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 519$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 0,41 - 0,48 (m, 2H), 0,52 - 0,58 (m, 2H), 1,27 - 1,36 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,85 - 7,89 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 174

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



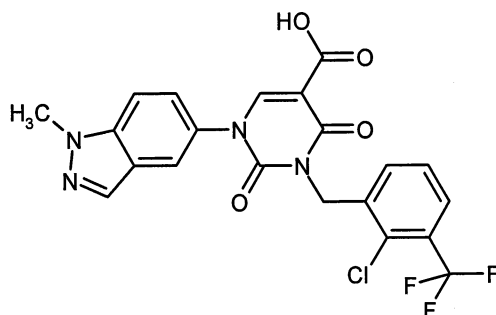
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 171. Từ chất ban đầu là 153mg (0,25mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-xyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 88, thu được 90mg (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 519$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,86 - 1,96 (m, 2H), 2,5 - 2,6 (m, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 4,99 - 5,09 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 175

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



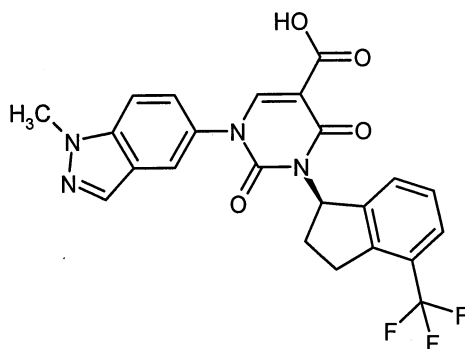
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 228mg (0,45mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 89, thu được 170mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 479$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 4,10 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,96 - 7,99 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 176

Axit 1-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 45 phút. Từ các chất ban đầu là 119mg (0,24mmol) etyl 1-

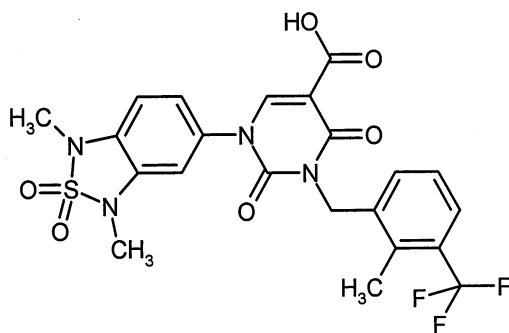
(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 76, thu được 81mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 471$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [phần triệu] = 2,45 - 2,54 (m, 1H), 2,65 - 2,72 (m, 1H), 3,13 - 3,24 (m, 1H), 3,48 - 3,61 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 6,62 - 6,71 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 3H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

Ví dụ 177

Axit 1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxiđo-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylic



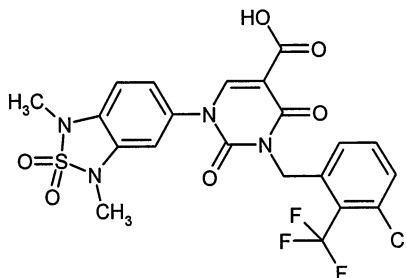
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 195mg (0,35mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxiđo-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 94, thu được 153mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 525$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 5,10 (s, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 178

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



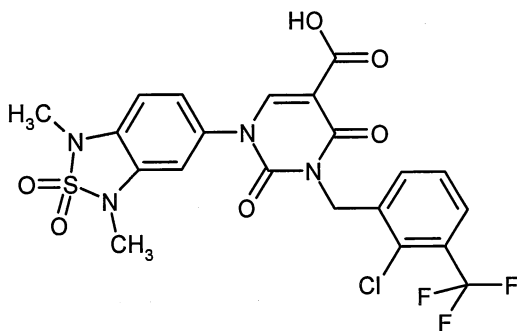
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 120mg (0,21mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 95, thu được 98mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 545$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,27 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,30 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 179

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



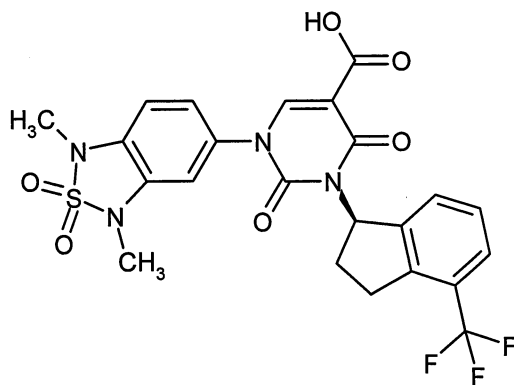
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 167mg (0,29mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 96, thu được 129mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 545$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,27 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 180

Axit 1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



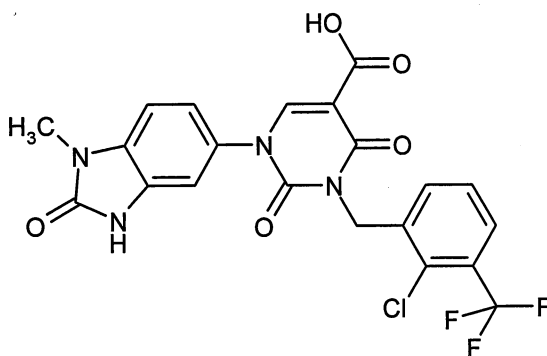
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 130mg (0,23mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2,2-đioxido-1,3-đihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 97, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8), thu được 50mg (40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,44$ phút; $m/z = 537$ ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 2,32 - 2,44 (m, 1H), 2,51 - 2,63 (m, 1H), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,51 - 6,60 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 181

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



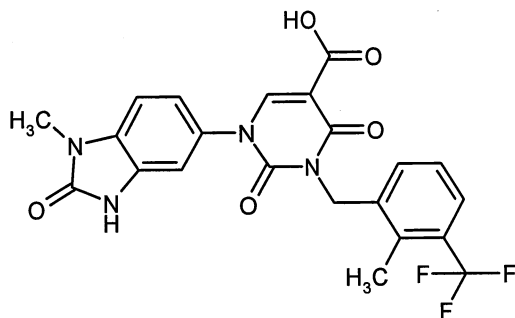
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 20mg (0,04mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 16, thu được 14mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; m/z = 495 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [phần triệu] = 3,30 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 3H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 12,69 (br.s, 1H).

Ví dụ 182

Axit 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



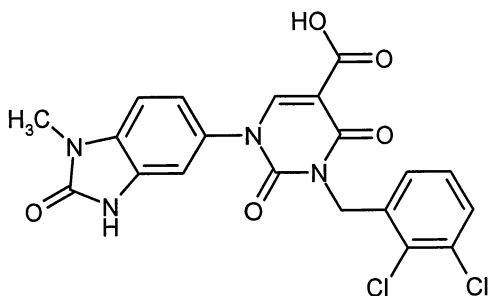
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 129mg (0,26mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 14, thu được 113mg (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,94$ phút; $m/z = 475$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,46 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 3H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 183

Axit 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



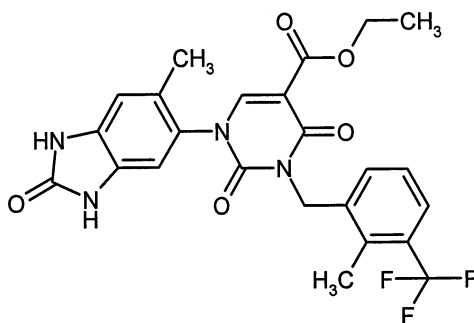
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 30mg (0,06mmol) ethyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 15, thu được 22mg (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,91$ phút; $m/z = 461$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 5,12 (s, 2H), 7,20 (s, 3H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 12,69 (br.s, 1H).

Ví dụ 184

Etyl 1-(6-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



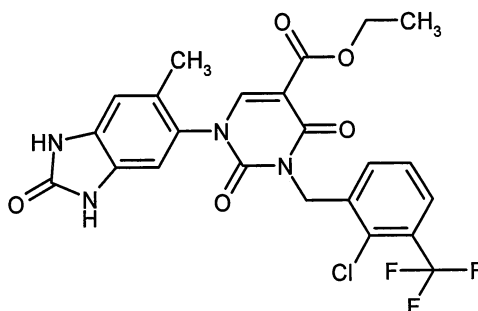
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 1. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,60mmol) etyl 1-(6-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 27A và 168mg (0,66mmol) 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen, sau khi tái kết tinh thêm từ etanol, thu được 207mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 503$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,08 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 185

Etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(6-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



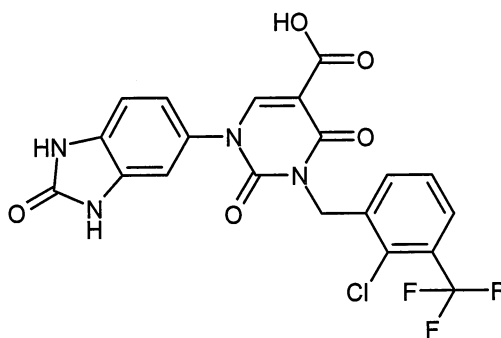
Quy trình điều chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 37. Từ các chất ban đầu là 200mg (0,60mmol) ethyl 1-(6-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 27A và 182mg (0,66mmol) 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen, sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8), thu được 178mg (56% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,80 (s, 2H).

Ví dụ 186

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ chất ban đầu là 99mg (0,19mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-

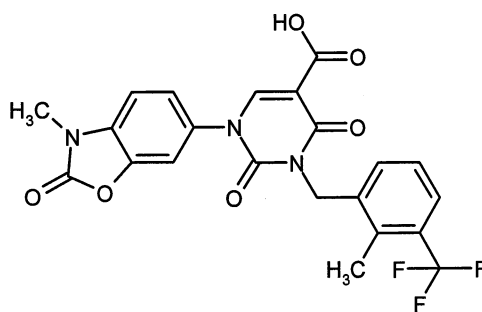
tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 37, thu được 79mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,89$ phút; $m/z = 481$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 5,16 (s, 2H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,87 - 10,92 (m, 2H), 12,68 (br.s, 1H).

Ví dụ 187

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



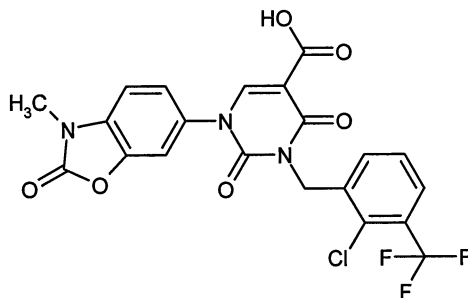
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ chất ban đầu là 280mg (0,55mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 40, thu được 186mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 476$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,32 - 7,47 (m, 4H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 188

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



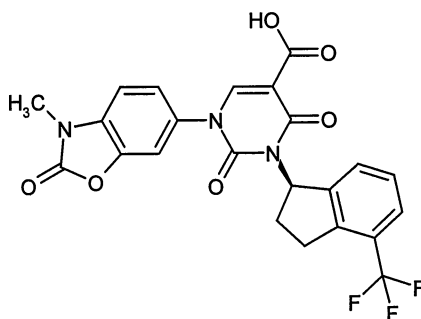
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 1 giờ. Từ chất ban đầu là 250mg (0,47mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 41, thu được 220mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 496$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,38 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 189

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihiđro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Khuấy 3,40g (6,60mmol) hợp chất từ Ví dụ 42 trong 44ml axit axetic băng và 22ml axit clohiđric đậm đặc ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội một chút (khoảng 60°C), hỗn hợp được cô hoàn toàn trong điều kiện áp suất thấp. Phần vô

định hình còn lại được trộn với 50ml isopropanol và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 15 phút, trong quá trình gia nhiệt, chất rắn được tạo ra. Sau đó, huyền phù này được làm lạnh đến 10°C và tiếp theo chất rắn được lọc hút. Chất rắn này được rửa hai lần, mỗi lần bằng 15ml isopropanol, được lọc hút và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 2,53g (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 14): $R_t = 13,3$ phút; khoảng 99% ee

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 3,12 - 3,25 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 6,58 - 6,69 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 (br.s, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,39 (br. s, 1H).

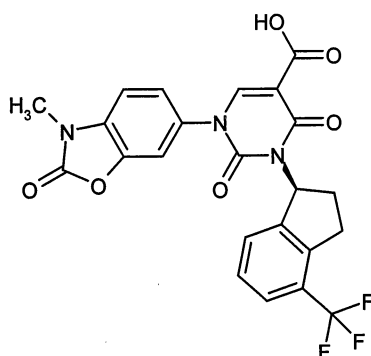
độ quay cực riêng $\alpha_D^{20} = +135,3^\circ$ (metanol, $c = 0,43$).

Trong thí nghiệm tương tự, độ quay cực riêng của sản phẩm được xác định trong cloroform: $\alpha_D^{20} = +159,5^\circ$ (cloroform, $c = 0,395$).

Phân tích cấu trúc bằng tia X đối với phức hợp với chymaza cho thấy đây là chất đồng phân đối ảnh có cấu hình R.

Ví dụ 190

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1S)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng S)



Gia nhiệt 420mg (0,80mmol) hợp chất từ Ví dụ 43 trong 7,7ml axit axetic băng / axit clohydric đậm đặc theo tỷ lệ 2:1 (thể tích/thể tích) đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 390mg (96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.

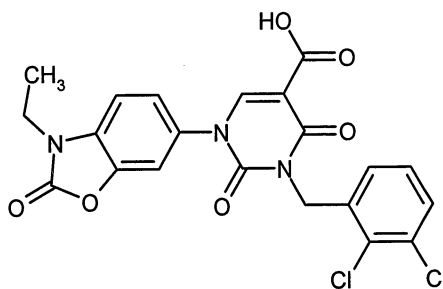
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,37 - 2,53 (m, 1H), 2,66 (dtd, 1H), 3,10 - 3,26 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 6,58 - 6,71 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,19 (br. d, 1H), 7,24 (br. s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 14): $R_t = 9,97$ phút, khoảng 95% ee.

Độ quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = -122,5^\circ$ (c = 0,5, metanol).

Ví dụ 191

Axit 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 210mg (0,42mmol) etyl 3-(2,3-điclobenzyl)-1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 45, thu được 180mg (89% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

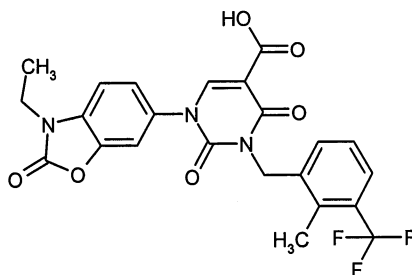
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 476$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,28 (t, 3H), 3,90 (q, 2H),

5,12 (s, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,70 (br.s, 1H).

Ví dụ 192

Axit 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



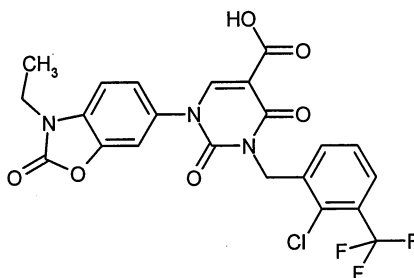
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 185mg (0,36mmol) etyl 1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 44, thu được 159mg (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 490$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,28 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,90 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 193

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



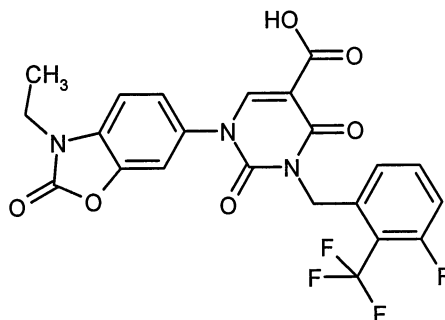
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 200mg (0,37mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 46, thu được 165mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 510$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,28 (d, 3H), 3,90 (q, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,42 - 7,56 (m, 3H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 194

Axit 1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



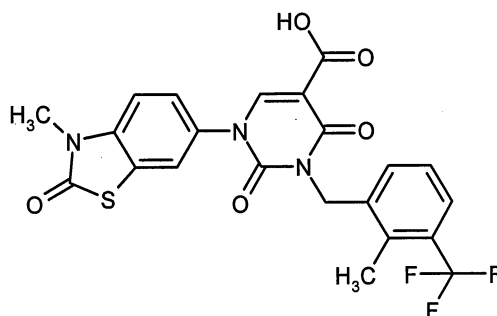
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 150mg (0,29mmol) ethyl 1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 47, thu được 105mg (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 494$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,28 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 3H), 7,61 - 7,70 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 195

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



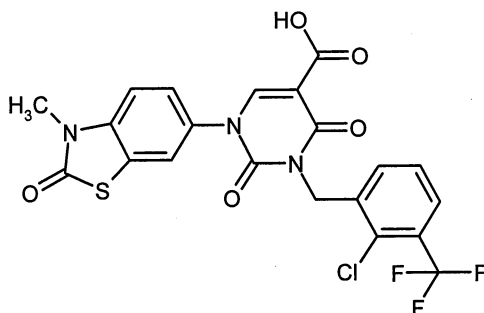
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 390mg (0,75mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 48, thu được 314mg (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,33$ phút; $m/z = 492$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 196

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ

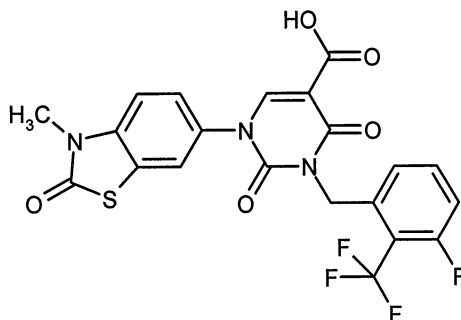
121. Từ chất ban đầu là 216mg (0,40mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 49, thu được 155mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,33$ phút; $m/z = 512$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,45 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,49 - 7,64 (m, 3H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 197

Axit 3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



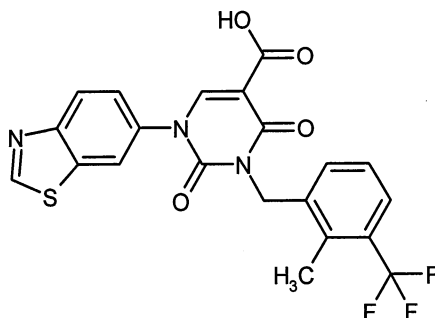
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 241mg (0,46mmol) etyl 3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 50, thu được 180mg (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,27$ phút; $m/z = 496$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 3,45 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 2H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 198

Axit 1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



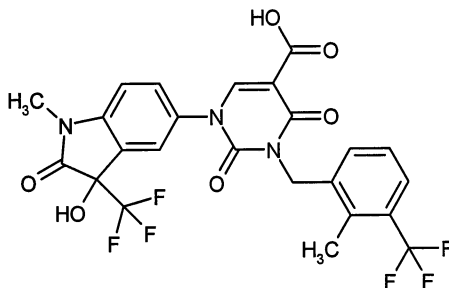
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ các chất ban đầu là 204mg (0,41mmol) etyl 1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 98, thu được 160mg (82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 12,75 (br.s, 1H).

Ví dụ 199

Axit 1-[3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



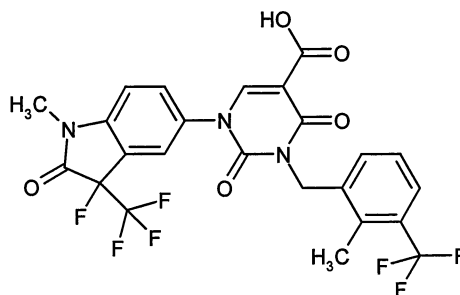
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 20 phút. Từ chất ban đầu là 74mg (0,12mmol) etyl 1-[3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 63, thu được 37mg (53% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 558$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,46 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 12,74 (br. s, 1H).

Ví dụ 200

Axit 1-[3-flo-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



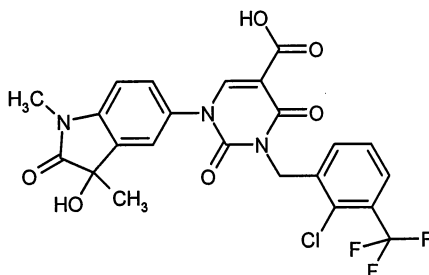
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 85mg (0,14mmol) etyl 1-[3-flo-1-metyl-2-oxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 64, thu được 66mg (82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 560$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,46 (s, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,26 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 5,10 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,75 (br.s, 1H).

Ví dụ 201

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-hydroxy-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



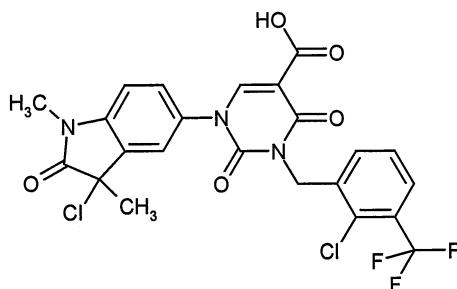
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 45 phút. Từ chất ban đầu là 124mg (0,22mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3-hydroxy-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 62, thu được 54mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này, cũng như 24mg (22% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở Ví dụ 202. Dữ liệu phân tích hợp chất nêu ở đề mục này:

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,95$ phút; $m/z = 524$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,41 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,73 (br. s, 1H).

Ví dụ 202

Axit 1-(3-clo-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này (24mg) được tách trong quá trình tổng hợp hợp chất

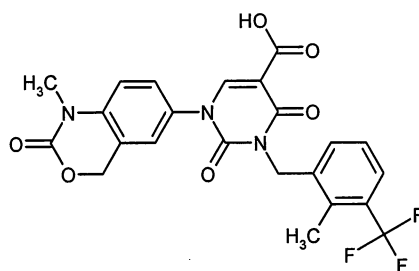
nêu ở Ví dụ 201.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 542$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,87 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,77 - 7,84 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 12,75 (br. s, 1H).

Ví dụ 203

Axit 3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



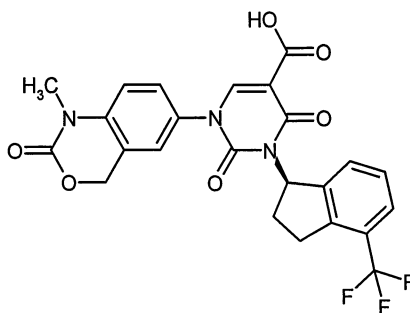
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 15 phút. Từ chất ban đầu là 265mg (0,51mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 100, sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8), thu được 121mg (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 490$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 3,3 (bị che bởi tín hiệu nước), 5,10 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,45 - 7,48 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 204

Axit 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



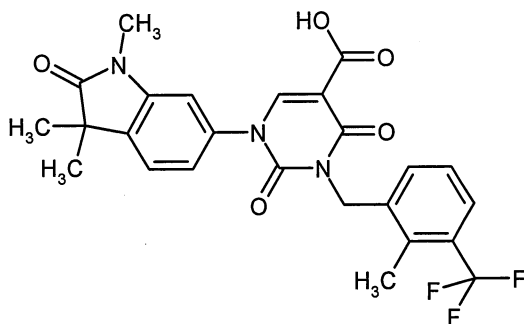
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 45 phút. Từ chất ban đầu là 135mg (0,25mmol) etyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 101, thu được 81mg (59% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [phần triệu] = 2,39 - 2,52 (m, 1H), 2,64 - 2,71 (m, 1H), 3,12 - 3,25 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,47 - 3,61 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,60 - 6,70 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,18 - 12,70 (m, 2H).

Ví dụ 205

Axit 3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 45 phút. Từ chất ban đầu là 127mg (0,24mmol) etyl 3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-

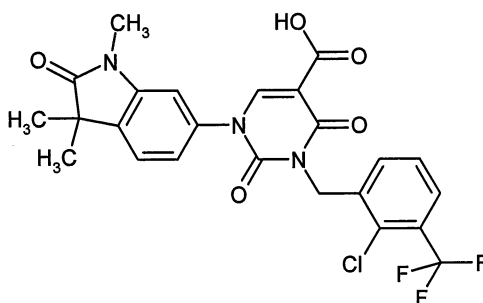
indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 59, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8), thu được 76mg (63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,30 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 206

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



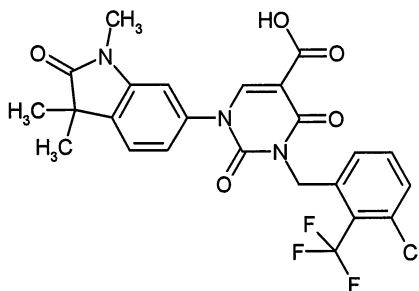
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 2 giờ, chỉ khác là MTBE được thay bằng xyclohexan dùng để xử lý. Từ chất ban đầu là 125mg (0,35mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 60, thu được 134mg (65% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 522$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,30 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,74 (br.s, 1H).

Ví dụ 207

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



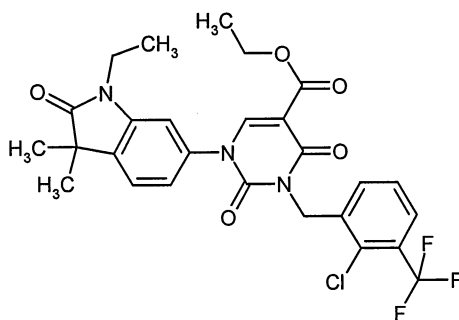
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 45 phút. Từ chất ban đầu là 122mg (0,22mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 61, thu được 87mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 522$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,30 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 5,24 (br.s, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 208

Etyl-3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-3,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Đầu tiên, nạp 371mg (0,69mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3,3-

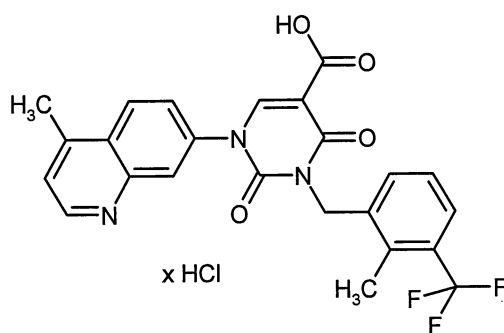
dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 68 trong THF (5ml) vào ở 0°C trong môi trường khí argon, và bổ sung 29mg (hàm lượng 60%, 0,72mmol) natri hydrua. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó làm lạnh lại đến 0°C. Dung dịch chứa 113mg (0,72mmol) iodoetan trong 1ml THF được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Để xử lý, hỗn hợp được trộn với nước và được chiết hai lần bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulfat và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 50mg (12% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,37$ phút; $m/z = 564$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,16 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,70 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 3H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,52 (s, 1H).

Ví dụ 209

Axit 1-(4-methylquinolin-7-yl)-3-[2-methyl-3-(triflormetyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic hydrochlorua



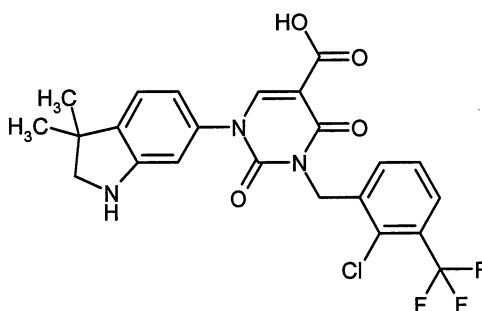
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 200mg (0,40mmol) ethyl 1-(4-methylquinolin-7-yl)-3-[2-methyl-3-(triflormetyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 99, thu được 173mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,25$ phút; $m/z = 470$ (M+H)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 2,48 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,80 (br.s, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 8,28 - 8,36 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,93 - 8,98 (m, 1H), 12,75 (br.s, 1H).

Ví dụ 210

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



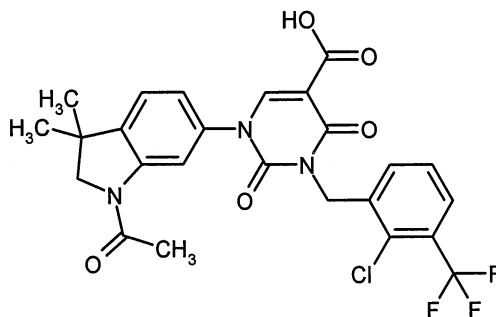
Khuấy 228mg (0,40mmol) hợp chất từ Ví dụ 69 trong 4,4ml axit axetic băng/ axit clohydric đậm đặc ở tỷ lệ 2:1 (thể tích/thể tích) được ở 120°C (nhiệt độ bể) trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được trộn với nước và được chiết ba lần bằng điclorometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulfat và được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy trong MTBE, và chất rắn tạo thành được lọc khỏi, được rửa bằng một ít MTBE và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 160mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 1,23 phút; m/z = 494 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu]= 1,25 (s, 6H), 3,25 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,88 (br.s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,67 (br.s, 1H).

Ví dụ 211

Axit 1-(1-axetyl-3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-clo-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



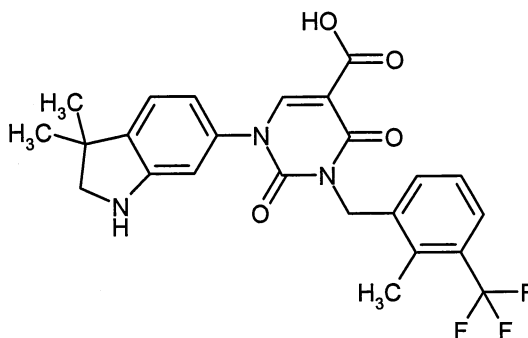
Đầu tiên, nạp 160mg (0,32mmol) hợp chất từ Ví dụ 210 vào THF (1,4ml), tiếp theo bổ sung 90 μ l (0,65mmol) triethylamin và 34 μ l (0,36mmol) axetic anhydrua và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được trộn với dung dịch axit clohydric 1M và được chiết ba lần bằng điclorometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần còn lại được khuấy với metanol, và chất rắn này được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 85mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 536$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 8,13 - 8,16 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,69 (br.s, 1H).

Ví dụ 212

Axit 1-(3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Tương tự Ví dụ 210, 253mg (0,47mmol) hợp chất từ Ví dụ 70 được thủy phân

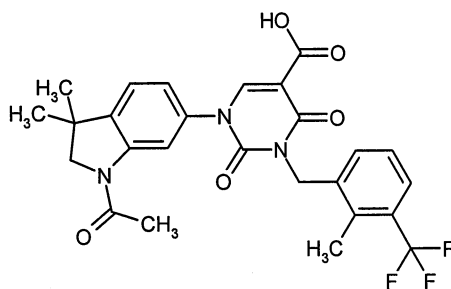
và sản phẩm được tinh chế. Thu được 174mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,23$ phút; $m/z = 474$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,24 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,86 (br.s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,26 - 7,45 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,68 (br.s, 1H).

Ví dụ 213

Axit 1-(1-axetyl-3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



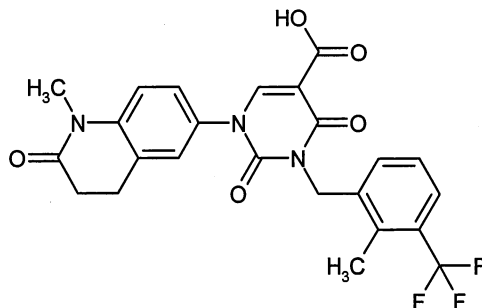
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 211. Từ chất ban đầu là 174mg (0,36mmol) axit 1-(3,3-đimetyl-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic từ Ví dụ 212, thu được 135mg (70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 12,69 (br.s, 1H).

Ví dụ 214

Axit 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)-benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



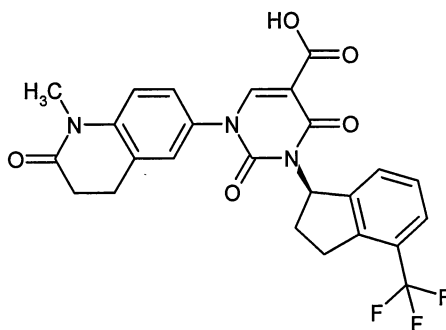
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 267mg (0,51mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 102, thu được 218mg (83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,28$ phút; $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,47 (s, 3H), 2,56 - 2,61 (m, 2H), 2,89 - 2,94 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 4H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 215

Axit 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 45 phút. Từ chất ban đầu là 83mg (0,15mmol) ethyl 1-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-

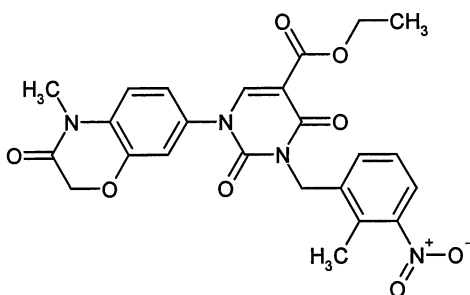
1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 103, thu được 39mg (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [phần triệu] = 2,42 - 2,52 (m, 1H), 2,63 - 2,66 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,69 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 1H, 3,37 (s, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 6,60 - 6,71 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Ví dụ 216

Etyl 3-(2-metyl-3-nitrobenzyl)-1-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



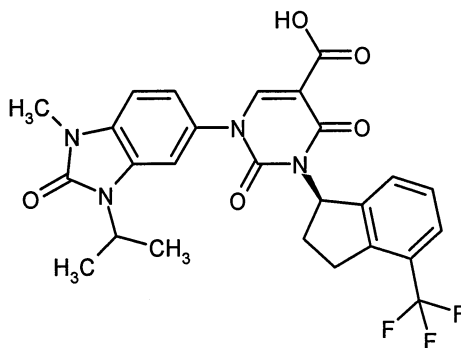
Đầu tiên, nạp 200mg (0,58mmol) etyl 1-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 119A vào axetonitril (7,5ml). 108mg (0,58mmol) 2-metyl-3-nitrobenzyl clorua, 160mg (1,16mmol) kali cacbonat và 48mg (0,29mmol) kali iodua được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 41 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tách riêng hoàn toàn bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8) và sản phẩm đã tách được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 218mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước, 3H), 4,71 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ví dụ 217

Axit 1-(3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



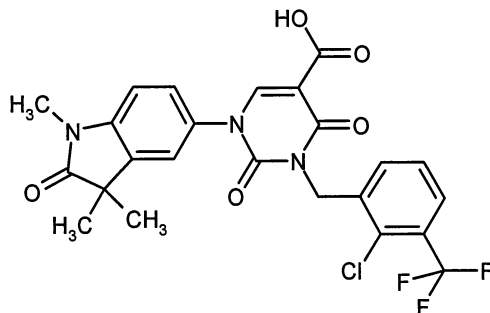
Gia nhiệt 122mg (0,22mmol) hợp chất từ Ví dụ 114 trong 3,8ml axit axetic băng/ axit clohydric đậm đặc 2:1 (thể tích/thể tích) đến 120°C (nhiệt độ bể) trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 30ml nước được bổ sung và sản phẩm đã kết tủa được lọc hút. Chất rắn này được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 107mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 2,43$ phút; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,42 (d, 3H), 1,43 (d, 3H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 4,54 (sept, 1H), 6,51 - 6,62 (m, 1H), 6,88 - 7,01 (m, 3H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,29 (br. s, 1H).

Ví dụ 218

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



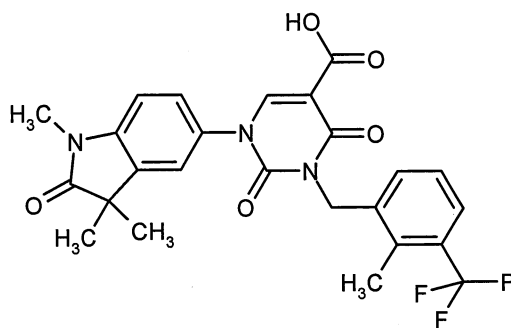
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 200mg (0,36mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 52, thu được 161mg (83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,29$ phút; $m/z = 522$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,30 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 219

Axit 3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 200mg (0,38mmol) etyl 3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 53, thu được 153mg (80% theo lý thuyết)

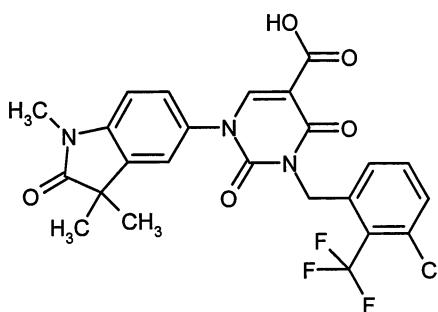
hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,29 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 220

Axit 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



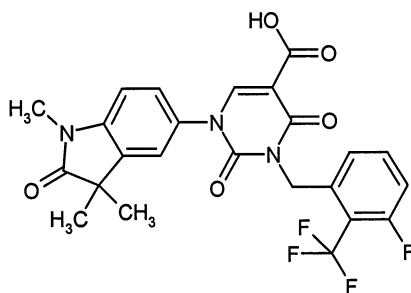
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 109mg (0,20mmol) etyl 3-[3-clo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 54, thu được 83mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 522$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 5,24 (br.s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,71 (br.s, 1H).

Ví dụ 221

Axit 3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



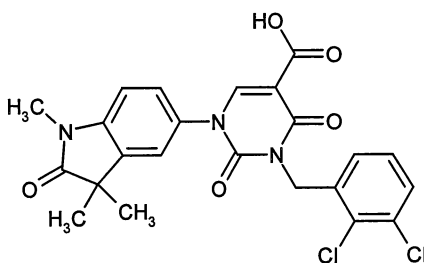
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 230mg (0,43mmol) ethyl 3-[3-flo-2-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 55, thu được 193mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 506$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,52 - 7,54 (m, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 222

Axit 3-(2,3-điclobenzyl)-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



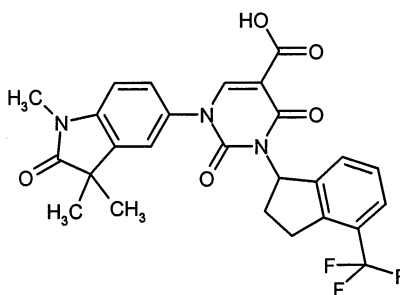
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121. Từ chất ban đầu là 200mg (0,39mmol) ethyl 3-(2,3-điclobenzyl)-2,4-đioxo-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 56, thu được 173mg (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 223

Axit 2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-inđol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



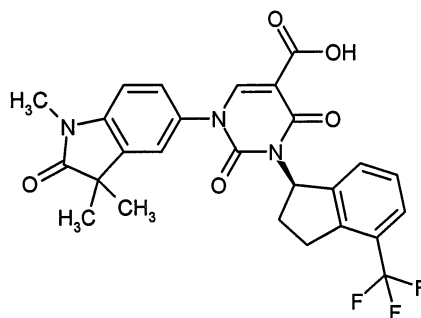
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 131. Từ chất ban đầu là 507mg (0,93mmol) ethyl 2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-inđol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 57, sau khi tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 8), thu được 131mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 514$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,29 (br.s, 6H), 2,38 - 2,47 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 1H, bị che bởi tín hiệu DMSO), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu nước), 6,34 - 6,60 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 12,69 (br. s, 1H).

Ví dụ 224

Axit 2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-inđol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Tương tự Ví dụ 217, 147mg (0,27mmol) hợp chất từ Ví dụ 58 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 120mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

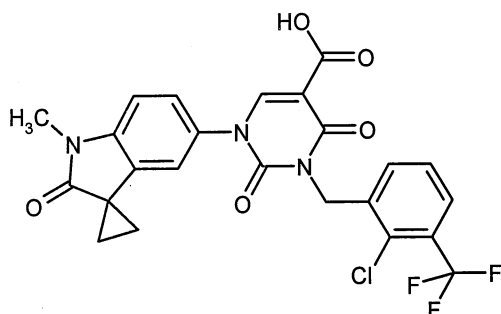
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 514$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,29 (br.s, 6H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 1H, bị che bởi tín hiệu DMSO), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,22 - 3,36 (m, 1H bị che một phần bởi tín hiệu nước), 6,34 - 6,61 (br. m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 2H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 12,69 (br. s, 1H).

α_D^{20} [cloroform, c = 0,385] = +130,1°.

Ví dụ 225

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 131. Từ chất ban đầu là 147mg (0,26mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 65, sau khi tinh chế bằng HPLC (Phương

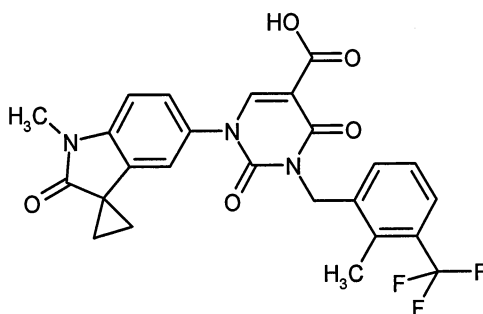
pháp 7), thu được 30mg (21% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 520$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,65 - 1,70 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,20 - 7,23 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 226

Axit 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự Ví dụ 131. Từ chất ban đầu là 130mg (0,24mmol) etyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 66, sau khi tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 7), thu được 27mg (22% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

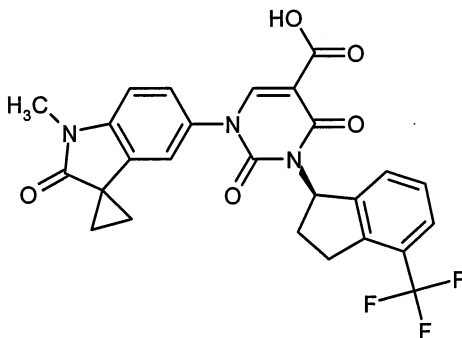
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 500$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,65 - 1,69 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 227

Axit 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-

carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



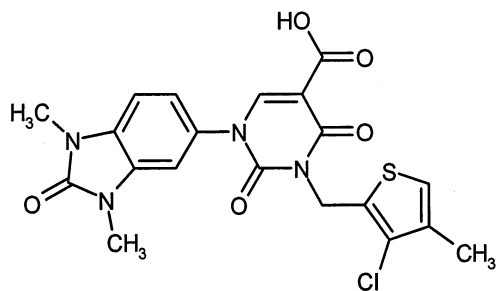
Khuấy 7,81g (độ tinh khiết 92%, 13,31mmol) etyl 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-đioxo-3-[4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 67 trong 117ml hỗn hợp gồm axit axetic/nước/ axit sulfuric đậm đặc (12:8:1) ở 120°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được trộn với nước, và chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Nước cái được chiết hai lần bằng diclometan. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 7) cùng với chất rắn đã được tách trước đó. Sản phẩm tách được (95% độ tinh khiết) được hòa tan trong 2-propanol đang sôi và dung dịch được làm lạnh qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc hút, được rửa bằng 2-propanol và sau đó được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 5,22g (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 512$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,46 - 1,53 (m, 2H), 1,62 - 1,69 (m, 2H), 2,31 - 2,44 (m, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 3,04 - 3,14 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 6,50 - 6,60 (m, 1H), 6,71 (br.s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 228

Axit 3-[(3-clo-4-metyl-2-thienyl)metyl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



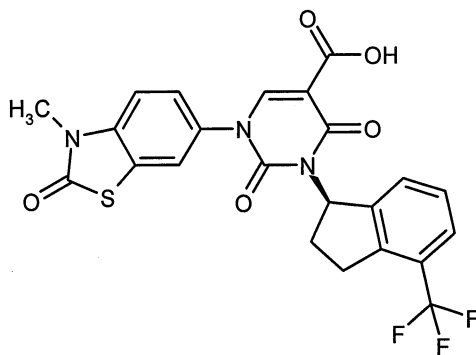
Gia nhiệt 22mg (43 μ mol) hợp chất từ Ví dụ 105 trong 1ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc 2:1 đến 120°C (nhiệt độ bể) trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 10ml nước được bổ sung và sản phẩm kết tủa được lọc hút. Chất rắn này được khuấy với dietyl ete, được lọc hút lại và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 15mg (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,97 phút; m/z = 461 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 2,12 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,74 (br. s, 1H).

Ví dụ 229

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Gia nhiệt 6,20g (11,3mmol) hợp chất từ Ví dụ 51 trong 150ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc 2:1 đến 120°C (nhiệt độ bể) trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào 1l nước đá. Sản phẩm

kết tủa được lọc hút. Chất rắn này được khuấy với diethyl ete, được lọc hút lại và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 5,04g (88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 504$ ($M+H$)⁺.

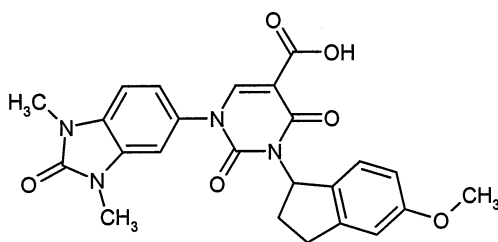
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,39 - 2,53 (m, 1H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 3,42 - 3,56 (m, 4H), 6,58 - 6,71 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

Đối với các mẻ tiếp theo của hợp chất nêu ở đề mục này, được điều chế tương tự, thu được các dữ liệu bổ sung sau:

α_D^{20} [cloroform, c = 0,365] = +148,6°.

Ví dụ 230

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(5-metoxi-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



Gia nhiệt 86mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 120 và 49mg (0,58mmol) natri hydrogencarbonat trong 2ml axetonitril và 2ml nước đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 1N và được tách trực tiếp bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 24mg (29% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

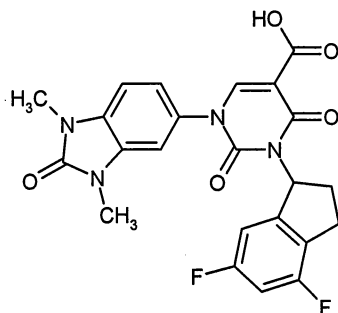
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,90$ phút; $m/z = 463$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,31 - 2,47 (m, 2H), 2,83 - 2,95 (m, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 6,29 - 6,47 (m, 1H), 6,67

- 6,74 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 12,74 (br. s, 1H).

Ví dụ 231

Axit 3-(4,6-điflo-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



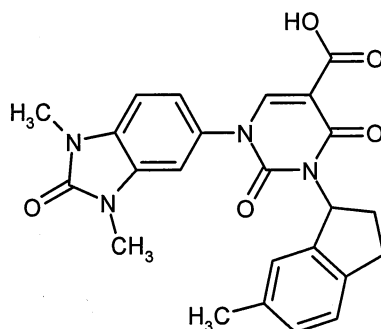
Tương tự Ví dụ 217, 173mg (0,35mmol) hợp chất từ Ví dụ 106 được thủy phân. Thu được 130mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,99$ phút; $m/z = 469$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [phần triệu] = 2,38 - 2,48 (m, 2H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,84 - 2,98 (m, 1H), 3,02 - 3,18 (m, 1H), 3,34 (br.s, 3H), 6,22 - 6,60 (m, 1H), 7,03 (t, 2H), 7,12 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 12,67 (br. s, 1H).

Ví dụ 232

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(6-metyl-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



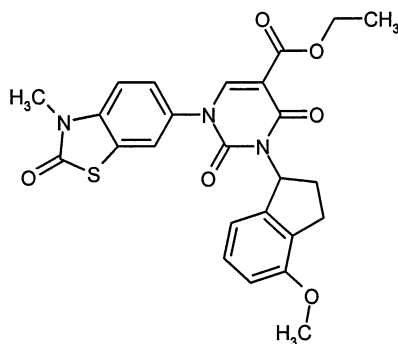
Đầu tiên, nạp 127mg (0,27mmol) hợp chất từ Ví dụ 107 vào 2,5ml axetonitril. 74mg (0,88mmol) natri hydrogencarbonat và 2,5ml nước được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và được tách hoàn toàn bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 78mg (65% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 447$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,25 (s, 3H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,82 - 2,93 (m, 1H), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 6,23 - 6,54 (m, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,73 (br. s, 1H).

Ví dụ 233

Etyl 3-(4-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



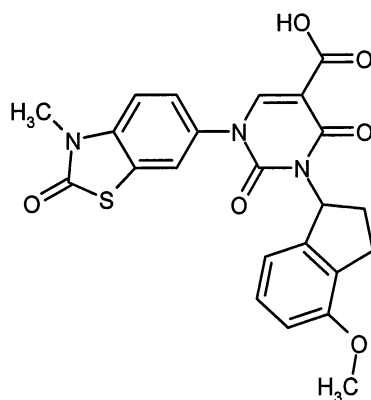
Trong môi trường khí argon, dung dịch chứa 200mg (0,58mmol) hợp chất từ Ví dụ 31A và 453mg (1,73mmol) triphenylphosphin trong 15,8ml THF/DMF 1:1 (thể tích/thể tích) được bổ sung từng giọt 227 μ l (1,15mmol) diisopropyl azodicarboxylat. Tiếp theo, 123mg (0,75mmol) hợp chất từ Ví dụ 103A được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 2ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung đồng thời làm lạnh bằng đá, hỗn hợp được khuấy tiếp trong 15 phút và tiếp theo được tách bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 118mg (41% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 494$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,26 - 2,46 (m, 2H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,95 - 3,10 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,09 - 4,27 (m, 2H), 6,25 - 6,57 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,35 - 7,64 (m, 2H), 7,83 (br.s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ví dụ 234

Axit 3-(4-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



Gia nhiệt 115mg (0,23mmol) hợp chất từ Ví dụ 233 trong 7,2ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc 2:1 (thể tích/thể tích) đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, toàn bộ hỗn hợp phản ứng được tách riêng bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 42mg (39% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

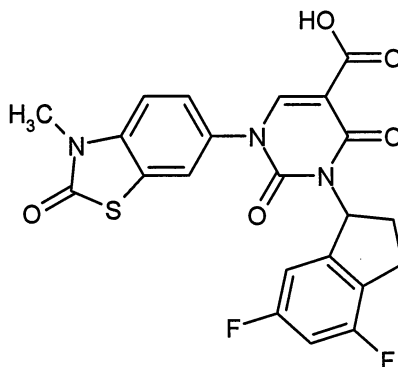
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 466$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,26 - 2,38 (m, 1H), 2,44 - 2,56 (m, 1H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,46 - 6,58 (m, 1H), 6,62 - 6,73 (m, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 1H), 7,37 (br.s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 235

Axit 3-(4,6-diflo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-

benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



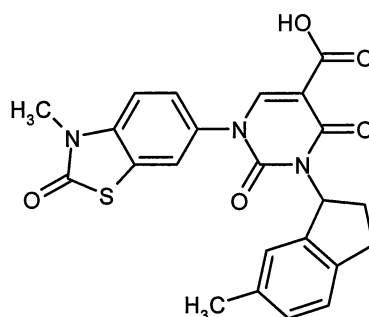
Gia nhiệt 170mg (0,34mmol) hợp chất từ Ví dụ 108 trong 7ml axit axetic băng và 3,5ml axit clohydric đậm đặc đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 133mg (83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 472$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,32 - 2,45 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,84 - 2,97 (m, 1H), 3,14 - 3,26 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 6,44 - 6,56 (m, 1H), 6,58 - 6,70 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,37 (br.s, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ví dụ 236

Axit 3-(6-metyl-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



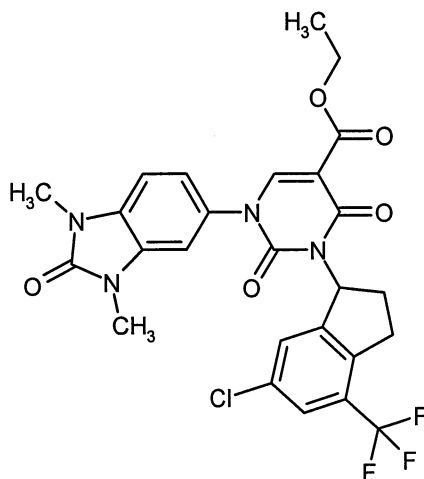
Thủy phân 127mg (0,27mmol) hợp chất từ Ví dụ 109 trong điều kiện kiểm tương tự Ví dụ 232 và sản phẩm tạo thành được tinh chế. Thu được 56mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 450$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,22 (s, 3H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 2,43 - 2,55 (m, 1H), 2,82 - 2,94 (m, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 6,44 - 6,55 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (br.s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 237

Etyl 3-[6-clo-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



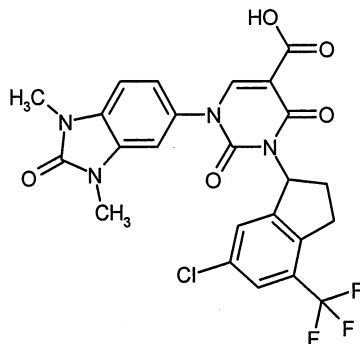
Tương tự Ví dụ 233, cho 200mg (0,58mmol) hợp chất từ Ví dụ 2A phản ứng với 179mg (0,76mmol) 6-clo-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 108A và sản phẩm được tách. Thu được 260mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết 87%.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 563$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (br. t, 3H), 2,36 - 2,55 (m, 2H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,00 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,29 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,13 - 4,25 (m, 2H), 6,29 - 6,54 (m, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 7,39 (br.s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (br.s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ví dụ 238

Axit 3-[6-clo-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



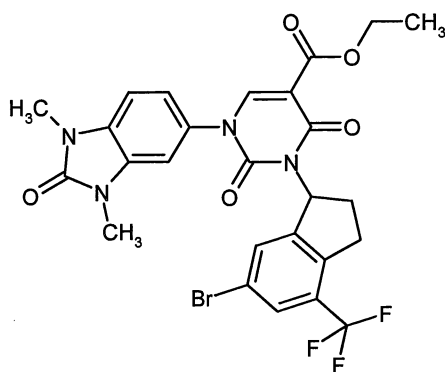
Tương tự Ví dụ 217, thủy phân 260mg (0,46mmol) hợp chất từ Ví dụ 237 và sản phẩm tạo thành được tách. Thu được 200mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 535$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 6,49 - 6,60 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ví dụ 239

Etyl 3-[6-bromo-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



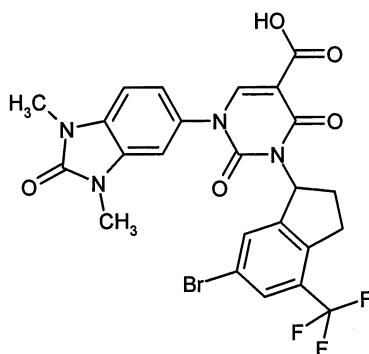
Tương tự Ví dụ 233, cho 226mg (0,66mmol) hợp chất từ Ví dụ 2A phản ứng với 240mg (0,85mmol) 6-bromo-4-(triflometyl)indan-1-ol từ Ví dụ 113A và sản phẩm tạo thành được tách. Thu được 230mg (58% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 607 / 609$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 2H), 2,28 - 2,43 (m, 1H), 2,52 (dtd, 1H), 3,00 (dt, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,29 - 3,41 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu methyl), 4,21 (q, 2H), 6,42 - 6,65 (m, 1H), 6,88 (br.s, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ví dụ 240

Axit 3-[6-bromo-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



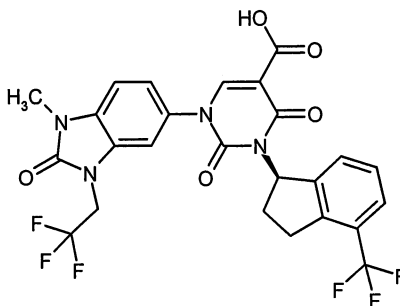
Tương tự Ví dụ 217, 52mg (86 μ mol) hợp chất từ Ví dụ 238 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 23mg (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 579$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,41 - 2,54 (m, 1H), 2,61 - 2,74 (m, 1H), 3,06 - 3,18 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,43 - 3,51 (m, 1H), 6,57 - 6,69 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H),

Ví dụ 241

Axit 1-[1-metyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



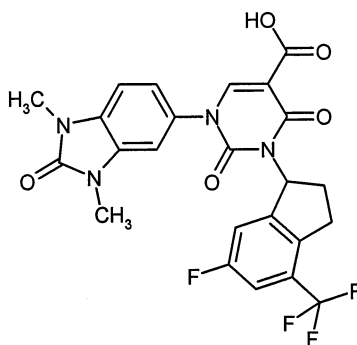
Tương tự Ví dụ 217, 370mg (0,62mmol) hợp chất từ Ví dụ 28 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 314mg (89% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 569$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,51 - 2,65 (m, 1H), 3,03 - 3,17 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 6,51 - 6,63 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 242

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[6-flo-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



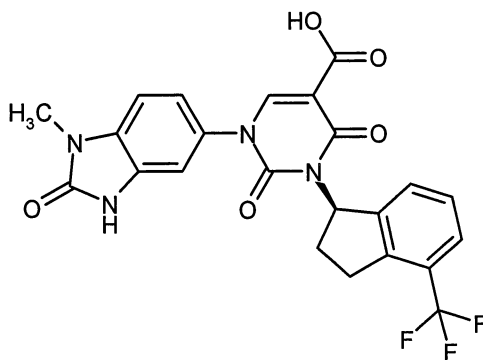
Tương tự Ví dụ 217, 63mg (115 μ mol) hợp chất từ Ví dụ 110 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 47mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,44 - 2,57 (m, 1H), 2,63 - 2,76 (m, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 6,56 - 6,68 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,01 - 7,10 (m, 3H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,36 (br. s, 1H).

Ví dụ 243

Axit 1-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



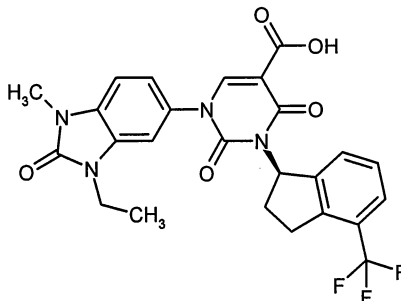
Tương tự Ví dụ 217, 600mg (1,17mmol) hợp chất từ Ví dụ 112 được thủy phân (thời gian phản ứng 4 giờ) và sản phẩm được tách. Thu được 540mg (89% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 2,20$ phút; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,32 - 2,45 (m, 1H), 2,51 - 2,64 (m, 1H), 3,02 - 3,17 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,52 - 6,61 (m, 1H), 6,96 (s, 3H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,36 (br. s, 1H).

Ví dụ 244

Axit 1-(3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



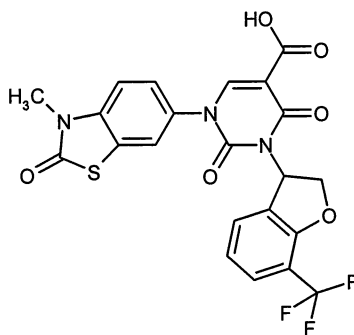
Tương tự Ví dụ 217, 73mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 113 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 58mg (82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 2,36$ phút; $m/z = 515$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,33 - 2,45 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 3,04 - 3,17 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,37 - 3,48 (m, 1H), 3,83 (q, 2H), 6,51 - 6,61 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 2H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,35 (br. s, 1H).

Ví dụ 245

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[7-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofur-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



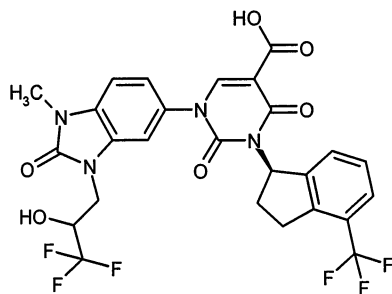
Tương tự Ví dụ 234, 32mg (60 μ mol) hợp chất từ Ví dụ 119 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 19mg (63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 506$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 3,38 (s, 3H), 4,74 - 4,88 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,67 - 12,36 (br.s., 1H).

Ví dụ 246

Axit 1-[1-metyl-2-oxo-3-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (đồng phân không đối quang hỗn hợp)



Tương tự Ví dụ 217, 180mg (0,29mmol) hợp chất từ Ví dụ 115 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 152mg (83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

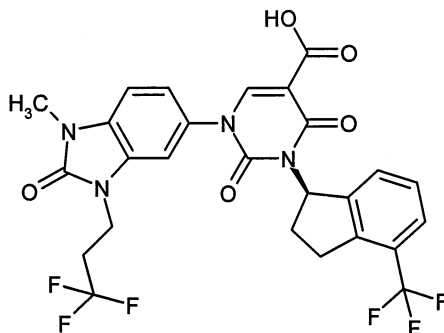
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 599$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,52 - 2,65 (m, 1H), 3,03 - 3,16 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,42 - 3,51 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,22 - 4,37 (m, 2H), 6,50 - 6,64 (m, 1H), 7,03 (d, 3H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,29 (br. s, 1H).

Ví dụ 247

Axit 1-[1-metyl-2-oxo-3-(3,3,3-triflopropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-

5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



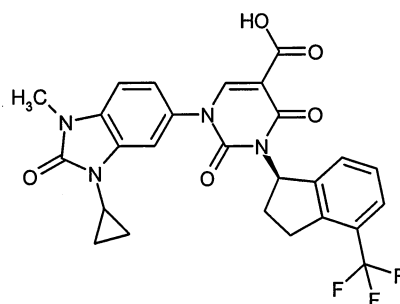
Tương tự Ví dụ 217, 160mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 116 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 140mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 583$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,47 - 2,58 (m, 1H), 2,60 - 2,77 (m, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,63 - 6,76 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,46 (br. s, 1H).

Ví dụ 248

Axit 1-(3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh dạng R)



Tương tự Ví dụ 234, 160mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 117 được thủy phân. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 5ml axetonitril và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 140mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề

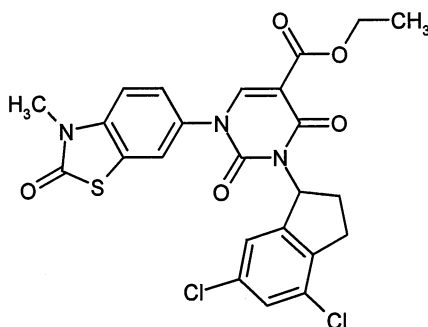
mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 527$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 0,84 - 0,93 (m, 2H), 0,95 - 1,03 (m, 2H), 2,34 - 2,48 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,73 - 2,83 (m, 1H), 3,05 - 3,16 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,36 - 3,49 (m, 1H), 6,51 - 6,63 (m, 1H), 6,89 - 6,99 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 249

Etyl 3-(4,6-điclo-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 101mg (0,29mmol) hợp chất từ Ví dụ 31A, 71mg (0,35mmol) 4,6-đicloindan-1-ol từ Ví dụ 114A và 137mg (0,52mmol) triphenylphosphin vào 8ml THF/DMF 1:1 (thể tích/thể tích), và 97 μ l (0,49mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 2ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung đồng thời làm lạnh bằng đá, hỗn hợp được khuấy tiếp trong 15 phút và tiếp theo được tinh chế hoàn toàn bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 101mg (65% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

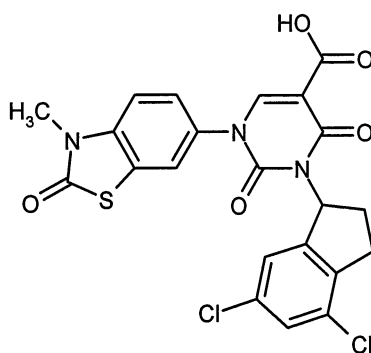
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,20$ phút; $m/z = 532$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,36 (t, 3H), 2,37 - 2,52 (m, 1H), 2,63 (dtd, 1H), 2,93 - 3,08 (m, 1H), 3,25 - 3,40 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 6,65 (br.s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (br.s, 1H),

8,34 (s, 1H).

Ví dụ 250

Axit 3-(4,6-điclo-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



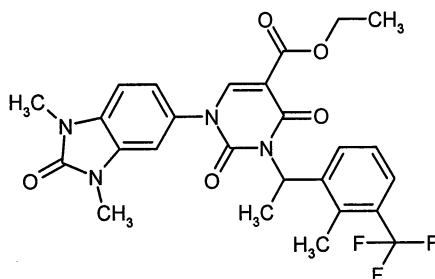
Tương tự Ví dụ 217, 106mg (0,20mmol) hợp chất từ Ví dụ 249 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 74mg (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 505$ (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 2,37 - 2,51 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,95 - 3,06 (m, 1H), 3,24 - 3,36 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 6,54 - 6,71 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 1H), 8,56 (s, 1H).

Ví dụ 251

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



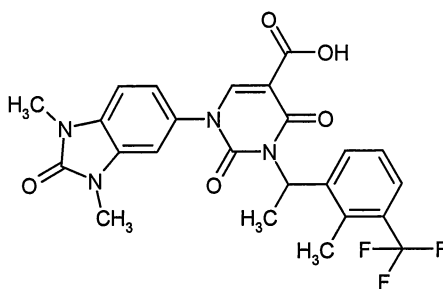
Trong môi trường khí argon, đầu tiên nạp 250mg (0,73mmol) hợp chất từ Ví dụ 2A, 198mg (độ tinh khiết 90%, 0,87mmol) 1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etanol từ Ví dụ 115A và 324mg (1,23mmol) triphenylphosphin vào 6,5ml THF/DMF 1:2 (thể tích/thể tích), và 229 μ l (1,16mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. 1ml dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung vào đồng thời làm lạnh bằng đá, hỗn hợp được khuấy tiếp trong 10 phút và tiếp theo được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 7). Thu được 153mg (40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,05 phút; m/z = 531 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,30 (t, 3H), 1,87 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 6,30 (q, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 - 7,07 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ví dụ 252

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



Tương tự Ví dụ 217, 140mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 251 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 79mg (58% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,08 phút; m/z = 503 (M+H)⁺.

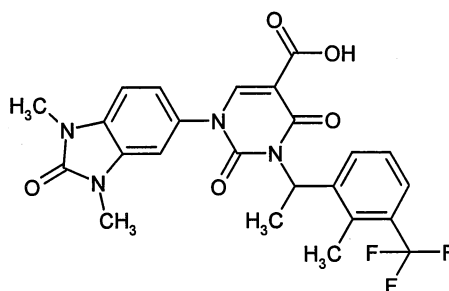
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,92 (d, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,35 (q, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,62

(d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,5 (br.s, 1H).

Sản phẩm được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 16): xem Ví dụ 253 và 254.

Ví dụ 253

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)

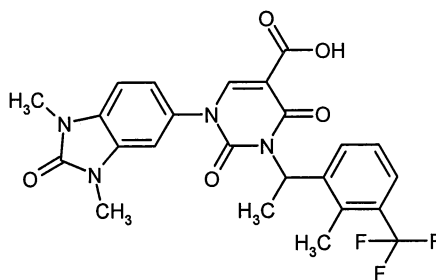


Sau khi làm khô chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên từ quy trình tách điều chế 65mg hợp chất từ Ví dụ 252 theo Phương pháp 16 trong điều kiện độ chân không cao, thu được 25mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 17): $R_t = 10,6$ phút.

Ví dụ 254

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 2)



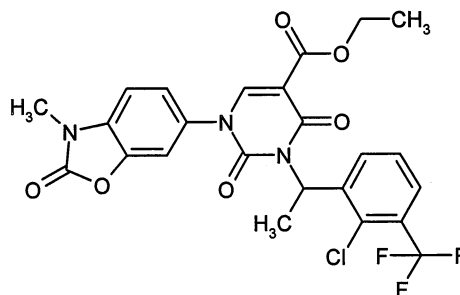
Sau khi làm khô chất đồng phân đối ảnh được rửa giải sau cùng từ quy trình tách điều chế 65mg hợp chất từ Ví dụ 252 theo Phương pháp 16 trong điều kiện độ

chân không cao, thu được 28mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 17): $R_t = 11,5$ phút.

Ví dụ 255

Etyl 3-{1-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



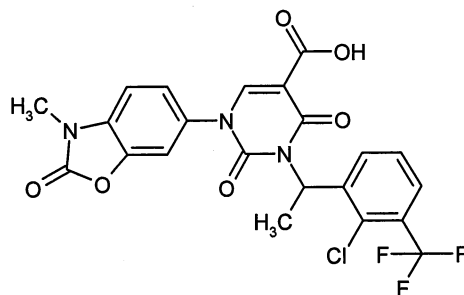
Tương tự Ví dụ 251, cho 500mg (1,51mmol) hợp chất từ Ví dụ 28A phản ứng với 508mg (độ tinh khiết 80%, 1,81mmol) 1-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]etanol từ Ví dụ 116A và sản phẩm được tinh chế. Thu được 435mg (54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,38$ phút; $m/z = 538$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,22 - 1,35 (m, 3H), 1,87 (d, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,30 (q, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ví dụ 256

Axit 3-{1-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



Tương tự Ví dụ 217, 400mg (0,74mmol) hợp chất từ Ví dụ 255 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 320mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

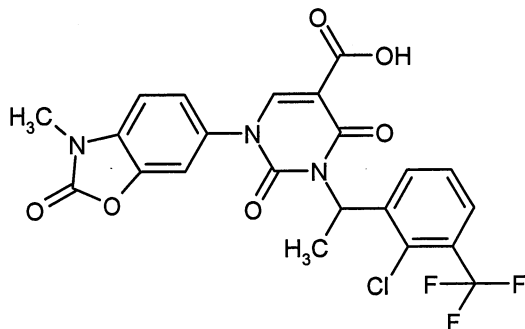
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 510$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,91 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,37 (q, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,37 (br. s, 1H).

Sản phẩm được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 18): xem Ví dụ 257 và 258.

Ví dụ 257

Axit 3-{1-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)

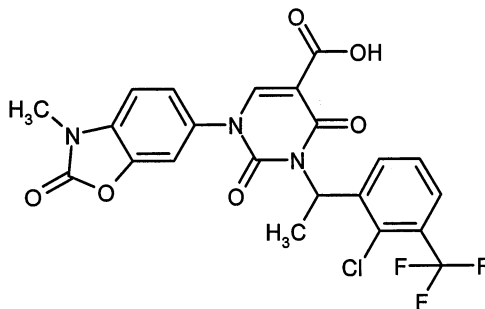


Sau khi làm khô chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên từ quy trình tách điều chế 300mg hợp chất từ Ví dụ 256 theo Phương pháp 18 trong điều kiện độ chân không cao, thu được 129mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 19): $R_t = 74$ phút.

Ví dụ 258

Axit 3-{1-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 2)

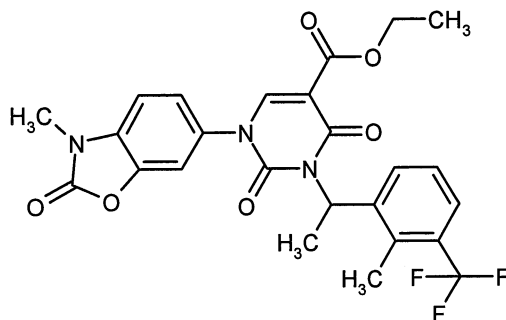


Sau khi làm khô chất đồng phân đối ảnh được rửa giải sau cùng từ quy trình tách điều chế 300mg hợp chất từ Ví dụ 256 theo Phương pháp 18 trong điều kiện độ chân không cao, thu được 128mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 19): 16,6 phút.

Ví dụ 259

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



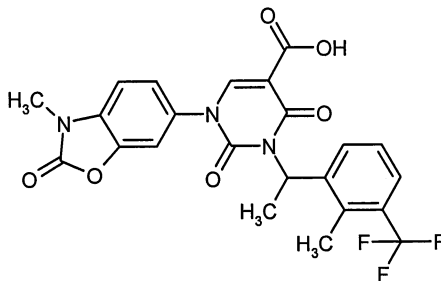
Tương tự Ví dụ 251, cho 500mg (1,51mmol) hợp chất từ Ví dụ 28A phản ứng với 411mg (độ tinh khiết 90%, 1,81mmol) 1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etanol từ Ví dụ 115A và sản phẩm được tinh chế. Thu được 285mg (36% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,30 (t, 3H), 1,86 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 6,29 (q, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ví dụ 260

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



Tương tự Ví dụ 217, 260mg (0,50mmol) hợp chất từ Ví dụ 259 được thủy phân và sản phẩm được tách. Thu được 200mg (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

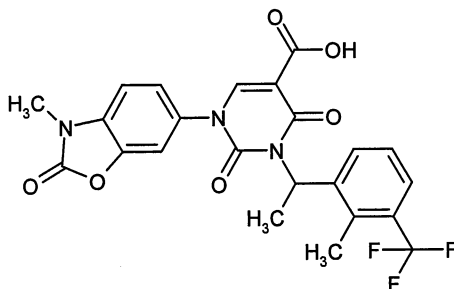
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 490$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,91 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,35 (q, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,43 (br. s, 1H).

Có thể tách sản phẩm thành các chất đồng phân đối ảnh của nó bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 20): xem Ví dụ 261 và 262.

Ví dụ 261

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)

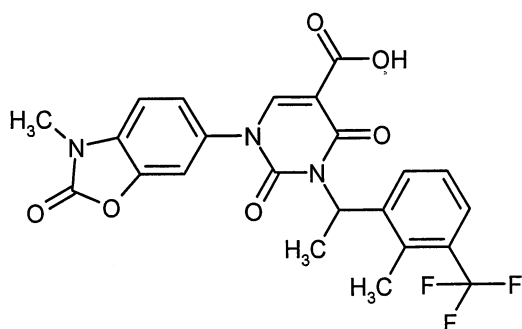


Sau khi làm khô chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên từ quy trình tách điều chế 190mg hợp chất từ Ví dụ 256 theo phương pháp 20 trong điều kiện độ chân không cao, thu được 80mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 21): $R_t = 6,61$ phút.

Ví dụ 262

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]etyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 2)

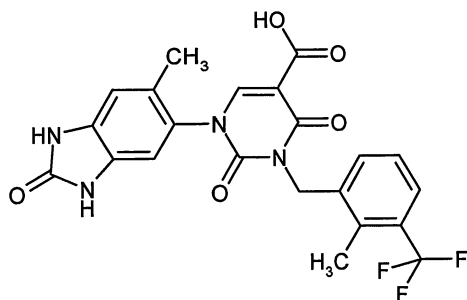


Sau khi làm khô chất đồng phân đối ảnh được rửa giải cuối cùng từ quy trình tách điều chế 190mg hợp chất từ Ví dụ 256 theo Phương pháp 20 trong điều kiện độ chân không cao, thu được 82mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 21): $R_t = 10,6$ phút.

Ví dụ 263

Axit 1-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ

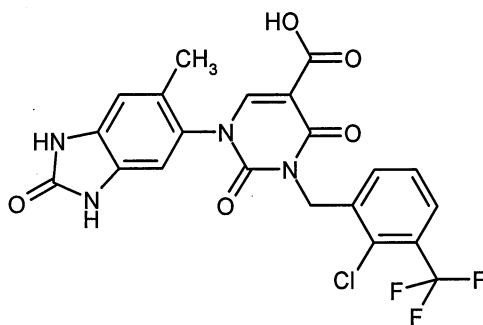
121, từ chất ban đầu là 130mg (0,26mmol) ethyl 1-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 184. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 8). Các phân đoạn sản phẩm cô đặc được khuấy với diclometan, và chất rắn được lọc khỏi và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Do vậy, thu được 67mg (51% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,95$ phút; $m/z = 475$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,09 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,04 - 5,17 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,77 - 10,83 (m, 2H), 12,72 (br.s, 1H).

Ví dụ 264

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 1,5 giờ. Từ chất ban đầu là 150mg (0,29mmol) ethyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 185, thu được 126mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

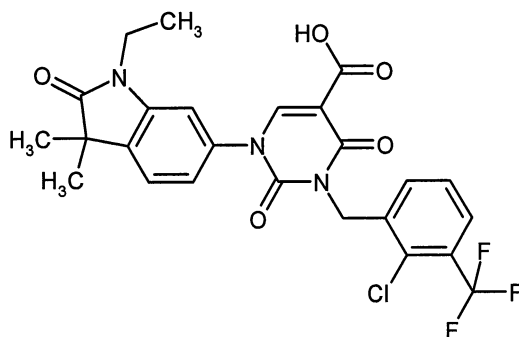
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,96$ phút; $m/z = 495$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,10 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,80

(s, 2H), 12,69 (br.s, 1H).

Ví dụ 265

Axit 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-3,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



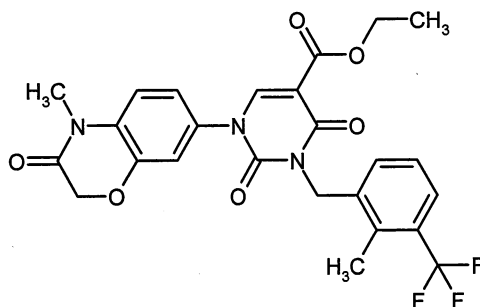
Quy trình điều chế và tinh chế hợp chất nêu ở đề mục này tương tự như ở Ví dụ 121, với thời gian phản ứng là 30 phút. Từ chất ban đầu là 50mg (0,09mmol) etyl 3-[2-clo-3-(triflometyl)benzyl]-1-(1-etyl-3,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 208, thu được 26mg (54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,37$ phút; $m/z = 536$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,11 - 1,19 (m, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,73 (br.s, 1H).

Ví dụ 266

Etyl 1-(4-metyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



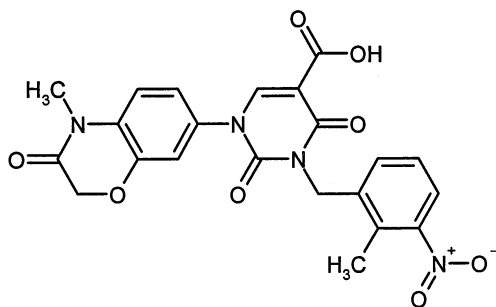
Quy trình điều chế và tinh chế tương tự Ví dụ 216, đi từ 200mg (0,58mmol) etyl 1-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 119A và 147mg (0,58mmol) 2-metyl-3-(triflometyl)benzyl bromua. Thu được 168mg (53% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,26$ phút; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 1,22 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ví dụ 267

Axit 3-(2-metyl-3-nitrobenzyl)-1-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



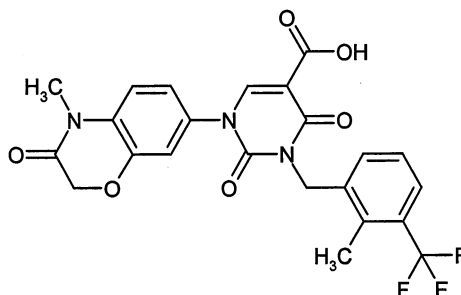
Hoà tan 185mg (0,58mmol) hợp chất từ Ví dụ 216 trong 5ml axit axetic băng và 2,5ml axit clohydric đậm đặc và khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 75ml nước được bổ sung. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 129mg (70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,96$ phút; $m/z = 467$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,41 (s, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,71 (br. s, 1H).

Ví dụ 268

Axit 1-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-3-[2-metyl-3-(triflometyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



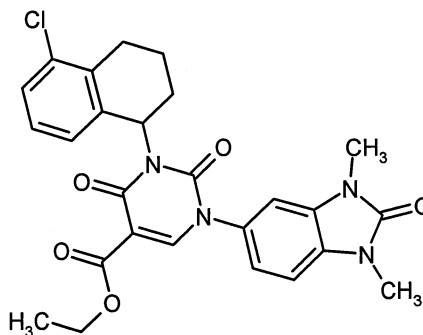
Hoà tan 130mg (0,25mmol) hợp chất từ Ví dụ 267 trong 5ml axit axetic băng và 2,5ml axit clohydric đậm đặc và khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 75ml nước được bổ sung. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 109mg (89% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 490$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [phần triệu] = 2,48 (s, 3H), 3,30 (s, bị che một phần bởi tín hiệu nước, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,22 - 7,42 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,70 (br. s, 1H).

Ví dụ 269

Etyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*triệt quang*)



Hoà tan 400mg (1,16mmol) etyl 1-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-

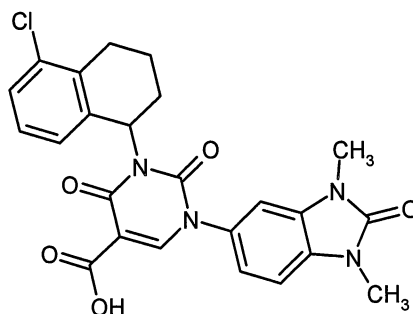
benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Ví dụ 2A), 255mg (1,39mmol) 5-clo-1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-ol và 518mg (1,98mmol) triphenylphosphin trong 5ml THF và 10ml DMF. 376mg (1,86mmol) DIAD được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với một ít dung dịch nước axit clohydric 1M và được tách hoàn toàn bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 510mg (86% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,09$; $m/z = 509 (M+H)^+$

^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,61 - 1,80 (m, 1H), 1,92 - 2,12 (m, 2H), 2,24 - 2,44 (m, 1H), 2,53-2,72 (m, 1H), 2,94 (br. d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (br. q, 2H), 6,16 (br. s., 1H), 6,85 (d, 2H), 6,89 - 7,02 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ví dụ 270

Axit 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylic (*triệt quang*)



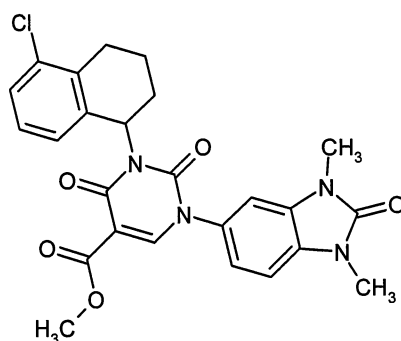
Khuấy 490mg (0,96mmol) etyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 269 trong 3ml axit clohydric đậm đặc và 7ml axit axetic bằng ở nhiệt độ hồi lưu. Khi phản ứng xong, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được tách trực tiếp bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 369mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 481 (M+H)^+$

^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 1,74 - 1,91 (m, 1H), 2,07 - 2,24 (m, 2H), 2,44 (q, 1H), 2,63 - 2,84 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,27 (br. s., 1H), 6,84 - 6,98 (m, 2H), 6,98 - 7,15 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,5 (br. s, 1H).

Ví dụ 271

Metyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)

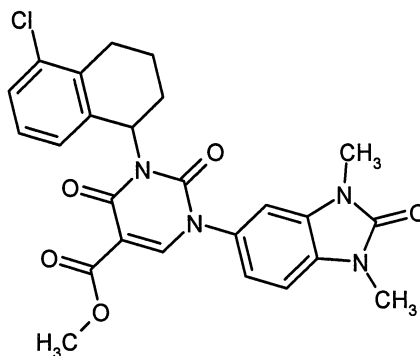


Bổ sung 680 μl (9,36mmol) thionyl clorua vào dung dịch chứa 300mg (0,62mmol) axit 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic từ Ví dụ 270 trong 5ml metanol. Hỗn hợp được khuấy hồi lưu nhiệt độ trong 7 giờ, tiếp theo được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 302mg (94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 28): R_t = 3,10 phút; m/z = 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 272

Metyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên (56mg) từ quá trình tách 300mg chất triệt quang từ Ví dụ 271 bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 29).

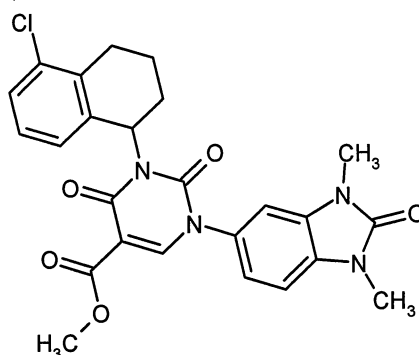
HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 30): $R_t = 6,14$ phút, >99% ee.

Để loại bỏ tạp chất dưới dạng dung môi, sản phẩm thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 49mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 1,72 - 1,87 (m, 1H), 2,01 - 2,20 (m, 2H), 2,33 - 2,50 (m, 1H), 2,62 - 2,79 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (br. s., 3H), 6,23 (br. s., 1H), 6,85 - 7,13 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 273

Metyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 2*)



Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải cuối cùng (92mg) từ quá trình tách 300mg chất triệt quang từ Ví dụ 271 bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng

(Phương pháp 29).

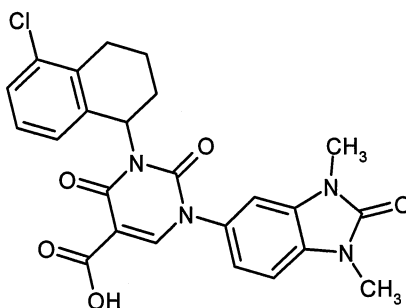
HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 30): $R_t = 7,29$ phút, 97% ee.

Để loại bỏ tạp chất dưới dạng dung môi, sản phẩm thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 68mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 1,73 - 1,88 (m, 1H), 2,01 - 2,21 (m, 2H), 2,33 - 2,51 (m, 1H), 2,62 - 2,80 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (br. s., 3H), 6,24 (br. s., 1H), 6,84 - 7,11 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 274

Axit 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 1*)



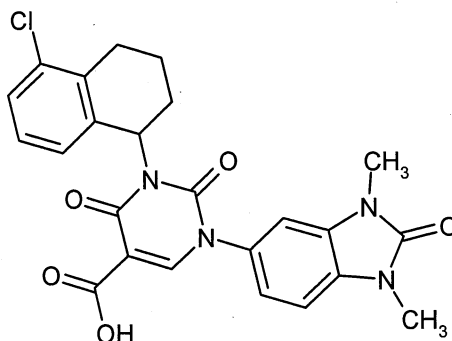
Khuấy 47mg (0,10mmol) methyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 1*) từ Ví dụ 272 trong 2ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc (2:1 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril/nước và được làm đông khô nhanh. Thu được 38mg (76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 481$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 275

Axit 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-

benzimidazol-5-yl)-2,4-điôxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 2*)

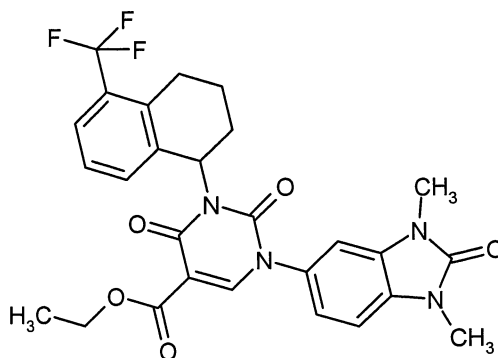


Khuấy 66mg (0,13mmol) methyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-điôxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 2*) từ Ví dụ 273 trong 2ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc (2:1 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril/nước và được làm đông khô nhanh. Thu được 62mg (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

Ví dụ 276

Etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-điôxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*triệt quang*)



Trộn 225mg (0,66mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-

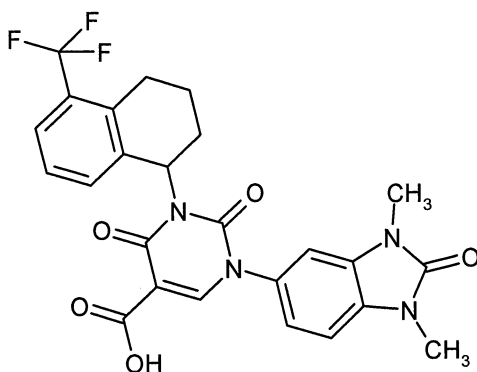
benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Ví dụ 2A), 170mg (0,79mmol) 5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-ol và 292mg (1,11mmol) triphenylphosphin trong 3ml THF và 6ml DMF ở nhiệt độ trong phòng với 212mg (1,05mmol) DIAD. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp theo trộn với một ít dung dịch nước axit clohydric 1M, pha loãng bằng DMSO và tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 136mg (38% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 543$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,23 (t, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 1H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 2,25 - 2,41 (m, 1H), 2,74 - 2,92 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,20 (br. s., 1H), 6,78 - 7,00 (m, 3H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ví dụ 277

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*triệt quang*)



Khuấy 120mg (0,22mmol) etyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-di-oxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 276 với 2ml dung dịch nước axit clohydric đậm đặc và 4ml axit axetic bằng ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 5ml axetonitril và được tinh chế bằng HPLC điều chế

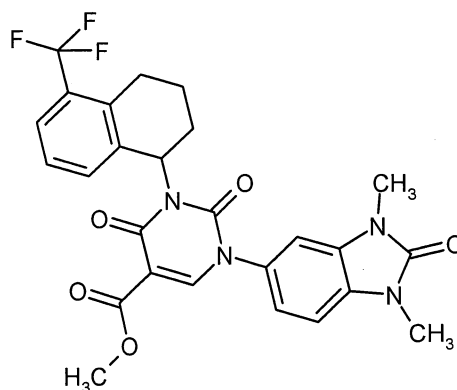
(Phương pháp 15). Thu được 54mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 515$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,74 - 1,91 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 2H), 2,35 - 2,50 (m, 1H), 2,85 - 2,99 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,32 (br. s., 1H), 6,86 - 6,97 (m, 1H), 6,98 - 7,11 (m, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,47 (br. s, 1H).

Ví dụ 278

Metyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*triệt quang*)



Hoà tan 45mg (0,09mmol) axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic từ Ví dụ 277 trong 5ml metanol, 100 μ l (1,31mmol) thionyl clorua được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 46mg (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

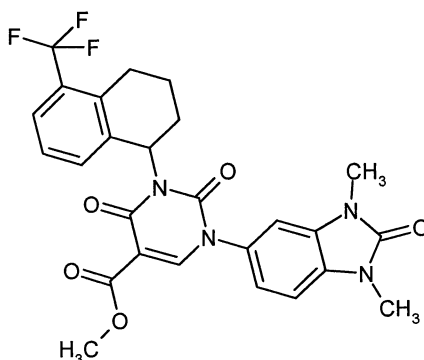
LC/MS (Phương pháp 28): $R_t = 3,25$ phút; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,70 - 1,90 (m, 1H), 2,07 - 2,19 (m, 2H), 2,31 - 2,49 (m, 1H), 2,83 - 3,00 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (s,

3H), 3,82 (s, 3H), 6,27 (br. s., 1H), 6,91 - 6,99 (m, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ví dụ 279

Metyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 1*)



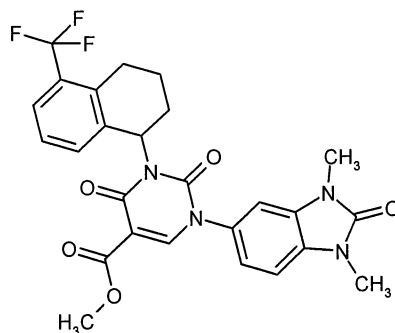
Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên (17mg) từ quá trình tách 45mg chất triệt quang từ Ví dụ 278 bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 31).

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 32): $R_t = 4,14$ phút, >99% ee.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 529$ (M+H)⁺

Ví dụ 280

Metyl 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 2*)



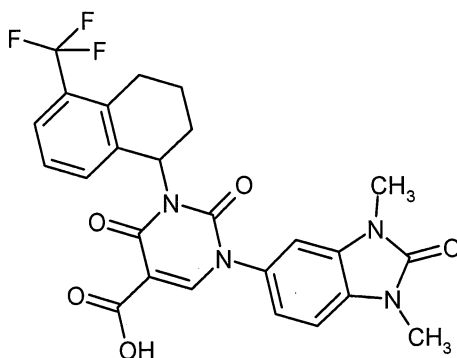
Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải cuối cùng (19mg) từ quá trình tách 45mg chất triệt quang từ Ví dụ 278 bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 31).

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 32): $R_t = 4,68$ phút, 98% ee.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 529$ (M+H)⁺

Ví dụ 281

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 1*)

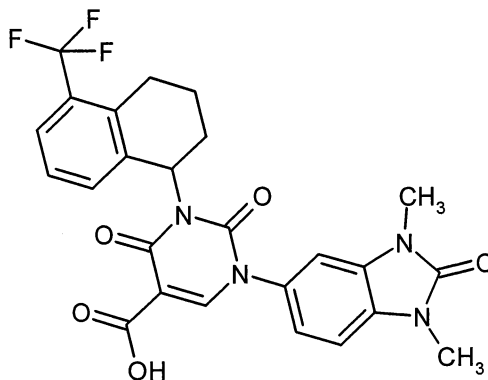


Khuấy 14mg (0,03mmol) hợp chất từ Ví dụ 279 trong 1,75ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc 2:1 (thể tích/thể tích) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp, và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril và nước và được làm đông khô nhanh. Thu được 7mg (48% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 515$ (M+H)⁺

Ví dụ 282

Axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 2*)

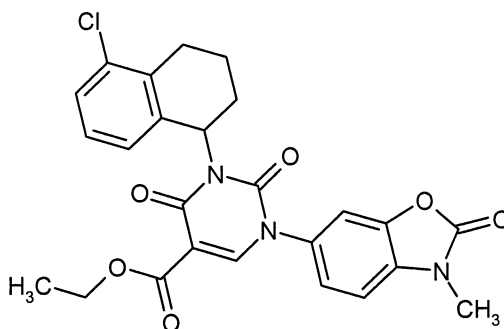


Khuấy 16mg (0,03mmol) hợp chất từ Ví dụ 280 trong 2ml hỗn hợp gồm axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc 2:1 (thể tích/thể tích) hồi lưu nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp, và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril và nước và được làm đông khô nhanh. Thu được 13mg (76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 515$ ($M+H$)⁺

Ví dụ 283

Etyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*triệt quang*)



Đầu tiên, nạp 400mg (1,21mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 28A, 265mg (1,45mmol) 5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-ol và 538mg (2,05mmol) triphenylphosphin vào 5ml THF và 10ml DMF ở nhiệt độ trong phòng. 391mg (1,93mmol) DIAD được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung một ít dung dịch nước axit clohydric 1M, hỗn hợp

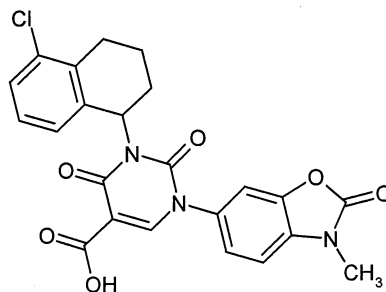
được hòa tan trong DMSO và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 11). Thu được 300mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 496$ (M+H)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 1,64 - 1,81 (m, 1H), 1,93 - 2,11 (m, 2H), 2,21 - 2,42 (m, 1H), 2,51 - 2,71 (m, 1H), 2,94 (d, 1H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,14 (br. s., 1H), 6,83 (d, 1H), 6,97 (t, 2H), 7,13 (d, 3H), 8,22 (s, 1H).

Ví dụ 284

Axit 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*triệt quang*)



Khuấy 270mg (0,54mmol) etyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 283 trong 2ml axit clohydric đậm đặc và 4ml axit axetic bằng ở nhiệt độ hồi lưu. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 200mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

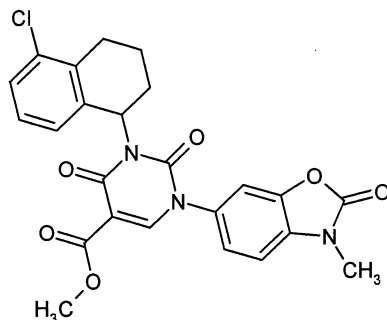
LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 468$ (M+H)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,73 - 1,90 (m, 1H), 2,03 - 2,23 (m, 2H), 2,31 - 2,51 (m, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,41 (s, 3H), 6,27 (br. s., 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 12,40 (br. s., 1H).

Ví dụ 285

Metyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-

benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*triệt quang*)



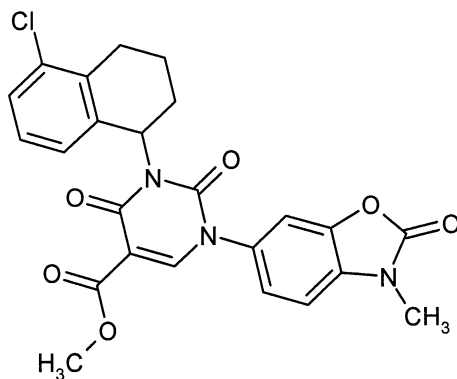
Hoà tan 50mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 284 trong 5ml metanol, và bổ sung 117 μ l (1,60mmol) thionyl clorua. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ, tiếp theo được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 51mg (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 4): R_t = 2,42 phút; m/z = 482 ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,80 (q, 1H), 2,01 - 2,21 (m, 2H), 2,30 - 2,50 (m, 1H), 2,63 - 2,79 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,06 - 6,41 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 3H), 8,33 (s, 1H).

Ví dụ 286

Metyl 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 1*)



Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên từ quá trình tách 152mg

racemic methyl 3-(5-chloro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Ví dụ 285) bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 29).

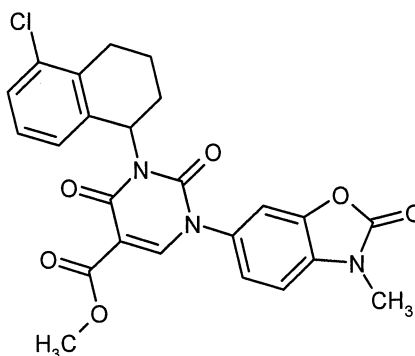
HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 30): $R_t = 4,44$ phút, $>99\%$ ee.

Để loại bỏ tạp chất dưới dạng dung môi, sản phẩm thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 34mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 482$ (M+H)⁺

Ví dụ 287

Methyl 3-(5-chloro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 2*)



Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải cuối cùng từ quá trình tách 152mg racemic methyl 3-(5-chloro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Ví dụ 285) bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 29).

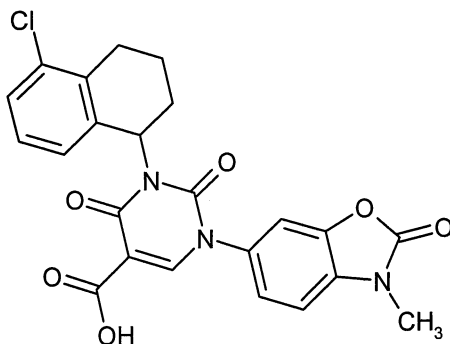
HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 30): $R_t = 5,87$ phút, 99% ee.

Để loại bỏ tạp chất dưới dạng dung môi, sản phẩm thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 27mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 482$ (M+H)⁺

Ví dụ 288

Axit 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 1*)

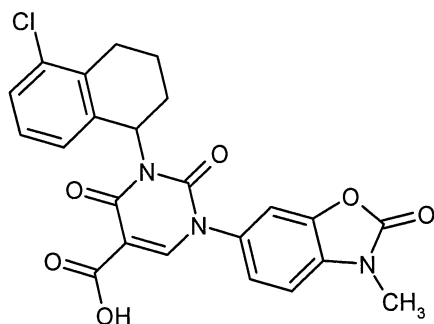


32mg (66 μ mol) hợp chất từ Ví dụ 286 trong 2ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc 2:1 (thể tích/thể tích) được khuấy hồi lưu nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, được hoà tan trong axetonitril và nước và được làm đông khô nhanh. Thu được 33mg (độ tinh khiết 92%, 97% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 468$ (M+H)⁺

Ví dụ 289

Axit 3-(5-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 2*)



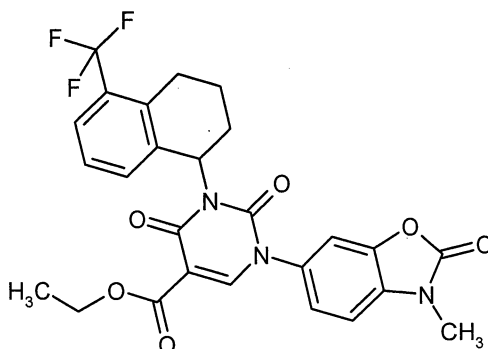
25mg (0,052mmol) hợp chất từ Ví dụ 287 trong 1,6ml axit axetic băng/axit

clohydric đậm đặc 2:1 (thể tích/thể tích) được khuấy hồi lưu nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất thấp, và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril và nước và được làm đông khô nhanh. Thu được 24mg (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 468$ ($M+H$)⁺

Ví dụ 290

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



Đầu tiên, nạp 217mg (0,66mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Ví dụ 28A), 170mg (0,79mmol) 5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-ol và 292mg (1,11mmol) triphenylphosphin vào 3ml THF và 6ml DMF ở nhiệt độ trong phòng. 212mg (1,05mmol) DIAD được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung một ít dung dịch nước axit clohydric 1M, hỗn hợp được hòa tan trong DMSO và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 114mg (33% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

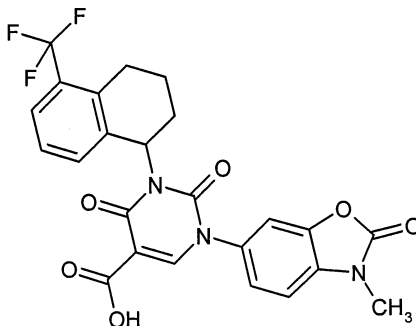
LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 1H), 1,98 - 2,11 (m, 2H), 2,21 - 2,39 (d, 1H), 2,73 - 2,91 (d, 1H), 2,93 - 3,04 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,19 (br. s., 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 - 7,20 (m, 4H), 7,37 - 7,44

(m, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ví dụ 291

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-diđoxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahiđronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



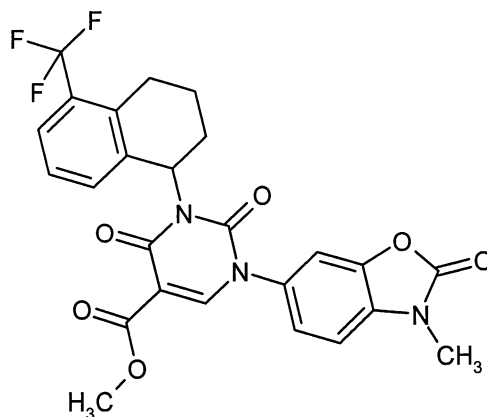
95mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 290 được khuấy với 2ml axit clohydric đậm đặc và 4ml axit axetic băng ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng bằng 5ml axetonitril và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 83mg (92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,65 - 1,81 (m, 1H), 2,01 - 2,17 (m, 2H), 2,25 - 2,39 (m, 1H), 2,76 - 2,92 (m, 1H), 2,96 - 3,10 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 6,23 (br. s., 1H), 6,99 (d, 1H), 7,04 - 7,22 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,30 (br. s, 1H).

Ví dụ 292

Metyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-diđoxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahiđronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahiđropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)

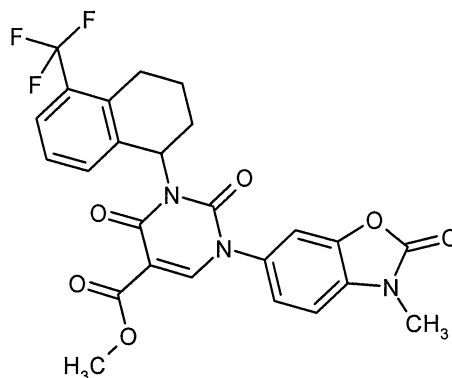


Hoà tan 60mg (0,12mmol) axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic từ Ví dụ 291 trong 5ml metanol, và 131 μ l (1,80mmol) thionyl clorua được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 7 giờ, tiếp theo được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 60mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết 79%.

LC/MS (Phương pháp 28): $R_t = 3,40$ phút; $m/z = 516$ (M+H) $^+$

Ví dụ 293

Metyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 1*)



60mg (0,12mmol) raxemic metyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-

1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 292 được hoà tan trong 3ml axetonitril và 1ml etanol và được tách trên cột Daicel Chiralpak IC với 40% axetonitril và 60% MTBE. Xảy ra phản ứng chuyển hoá este một phần thành etyl este. Thu được 14,5mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng phân đoạn được rửa giải đầu tiên.

HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 30): $R_t = 3,99$ phút, 99% ee.

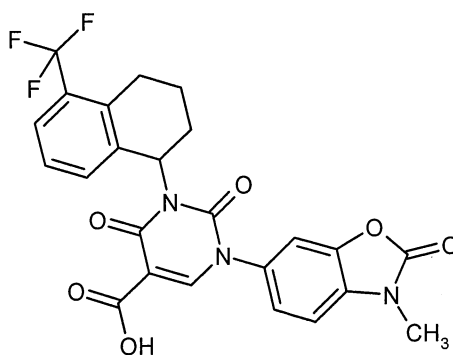
LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,64 - 1,80 (m, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 1H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 2,94 - 3,04 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,18 (br. s., 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 - 7,22 (m, 4H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 8,25 (s, 1H).

Thu được hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng epime và hai chất đồng phân đối ảnh của etyl este tương ứng (43mg) dưới dạng phân đoạn được rửa giải thứ hai. Hỗn hợp này không được tinh chế tiếp.

Ví dụ 294

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 1*)



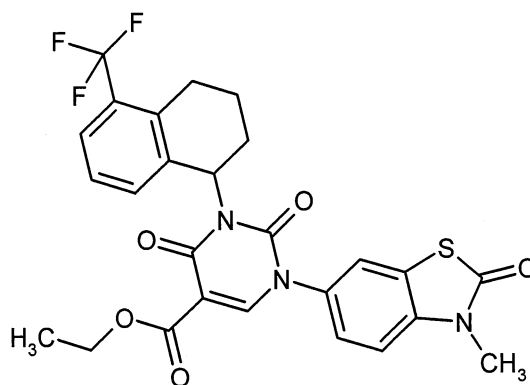
Khuấy 12mg (0,02mmol) metyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 293 với 0,4ml hỗn hợp gồm axit axetic băng và axit clohydric đậm đặc ở tỷ lệ 2:1 ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp

được cô, và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril/nước và tiếp theo được làm đông khô nhanh. Thu được 11mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺

Ví dụ 295

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*triệt quang*)



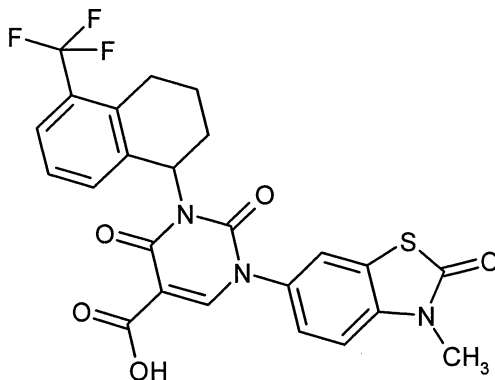
Đầu tiên, nạp 227mg (0,66mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Ví dụ 31A), 170mg (0,79mmol) 5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-ol và 292,2mg (1,11mmol) triphenylphosphin vào 3ml THF và 6ml DMF ở nhiệt độ trong phòng. 206μl (1,05mmol) DIAD được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung một ít dung dịch nước axit clohydric 1M, hỗn hợp được hòa tan trong DMSO và được tách bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 196mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,23$ phút; $m/z = 546$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,24 (t, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 1H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 2,23 - 2,38 (m, 1H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,20 (br. s., 1H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,15 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 8,23 (s, 1H).

Ví dụ 296

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-diđoxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahiđronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahiđropirimidin-5-carboxylic (*triệt quang*)



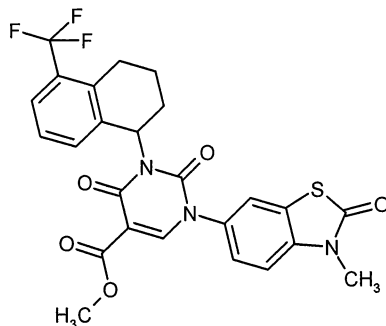
Khuấy 120mg (0,21mmol) hợp chất từ Ví dụ 295 trong 2ml axit axetic băng và 4ml axit clohydric đậm đặc ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, được pha loãng bằng 5ml axetonitril và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 85mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t=1,18$ phút; $m/z = 518 (M+H)^+$

^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu]= 1,74 - 1,90 (m, 1H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 2,40 (q, 1H), 2,83 - 2,99 (m, 1H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 6,32 (br. s., 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,21 - 7,35 (m, 2H), 7,44 (br. s., 1H), 7,52 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,38 (br. s, 1H).

Ví dụ 297

Metyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-diđoxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahiđronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahiđropirimidin-5-carboxylat (*triệt quang*)

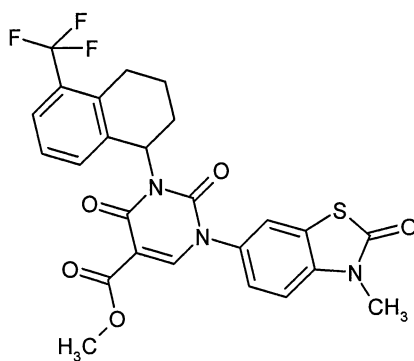


70mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 296 được hoà tan trong 5ml metanol, và 148 μ l (2,03mmol) thionyl clorua được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 7 giờ, tiếp theo được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 70mg hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết 75% (72% theo lý thuyết).

LC/MS (Phương pháp 28): R_t = 3,59 phút; m/z = 532 (M+H)⁺

Ví dụ 298

Metyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*chất đồng phân đối ảnh 1*)



Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải trước tiên (24mg) từ quá trình tách 70mg chất triệt quang từ Ví dụ 297 bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 33).

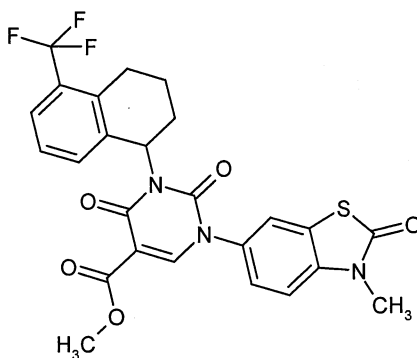
HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 34): R_t = 6,03 phút, 99% ee.

LC/MS (Phương pháp 1): R_t = 1,16 phút; m/z = 532 (M+H)⁺

^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 1,72 - 1,88 (m, 1H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 2,30 - 2,47 (m, 1H), 2,83 - 2,98 (m, 1H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,18 - 6,37 (m, 1H), 7,05 - 7,37 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 8,34 (s, 1H).

Ví dụ 299

Metyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2)



Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải cuối cùng (29mg) từ quá trình tách 70mg chất triệt quang từ Ví dụ 297 bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng (Phương pháp 33).

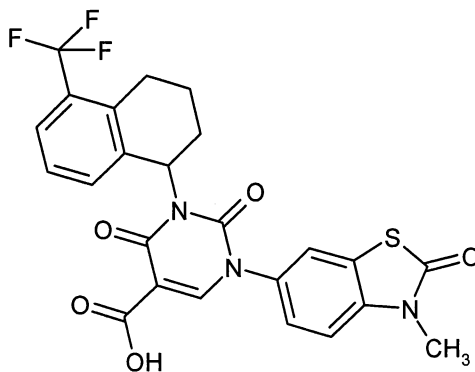
HPLC phân tích không đối xứng (Phương pháp 34): R_t = 7,37 phút 99% ee

LC/MS (Phương pháp 1): R_t = 1,16 phút; m/z = 532 ($M+H$) $^+$

^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [phần triệu] = 1,71 - 1,87 (m, 1H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 2,30 - 2,46 (m, 1H), 2,82 - 2,99 (m, 1H), 3,01 - 3,12 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,28 (br. s., 1H), 7,13 (d, 1H), 7,16 - 7,35 (m, 3H), 7,38 - 7,57 (m, 2H), 8,34 (s, 1H).

Ví dụ 300

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



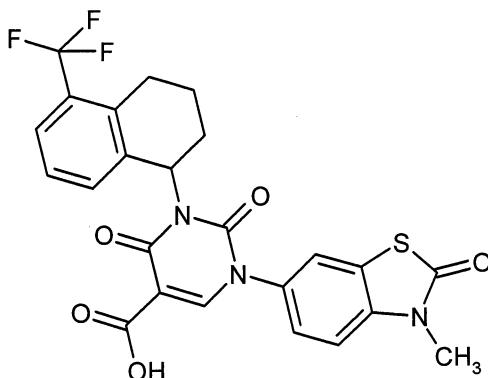
Khuấy 22mg (0,04mmol) hợp chất từ Ví dụ 298 được với 2ml axit axetic bằng/axit clohydric đậm đặc ở tỷ lệ 2:1 (thể tích/thể tích) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril/nước và tiếp theo được làm đông khô nhanh. Thu được 16mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,16$ phút; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,74 - 1,90 (m, 1H), 2,11 - 2,24 (m, 2H), 2,31 - 2,46 (m, 1H), 2,84 - 3,00 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 6,32 (br. s., 1H), 7,10 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 4H), 7,38 - 7,49 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,38 (br.s, 1H).

Ví dụ 301

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[5-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (*chất đồng phân đối ảnh 2*)

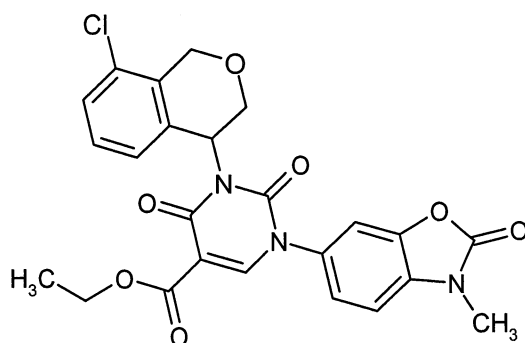


Khuấy 27mg (0,05mmol) hợp chất từ Ví dụ 299 trong 2,5ml axit axetic băng/axit clohydric đậm đặc ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay và phần còn lại được hòa tan trong axetonitril/nước và được làm đông khô nhanh. Thu được 22mg (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,19$ phút; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺

Ví dụ 302

Etyl 3-(8-clo-3,4-đihydro-1H-isocromen-4-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (triệt quang)



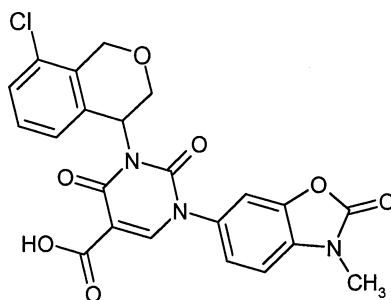
Trong môi trường khí argon, hoà tan 149,5mg (0,45mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ Ví dụ 28A, 100,0mg (0,54mmol) 8-clo-3,4-đihydro-1H-isocromen-4-ol (Ví dụ 120A) và 201,3mg (0,77mmol) triphenylphosphin trong 4,8ml DMF và 2,4ml THF. 146,0mg (0,72mmol) DIAD được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, 5ml nước dung dịch axit clohydric 1M được bổ sung và hỗn hợp được tách riêng bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 59,0mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 498$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 1,31 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 4,22 - 4,35 (m, 3H), 4,74 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 6,26 - 6,38 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 4H), 8,31 (s, 1H).

Ví dụ 303

Axit 3-(8-clo-3,4-đihydro-1H-isocromen-4-yl)-1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (triệt quang)



50mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 302 được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu nhiệt độ trong 6,7ml hỗn hợp gồm axit clohydric đậm đặc/axit axetic bằng 1:2 trong 50 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, toàn bộ hỗn hợp được tách riêng bằng HPLC điều chế (Phương pháp 15). Thu được 10mg (21% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC/MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 470$ ($M+H$)⁺

¹HNMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [phần triệu] = 3,41 (s, 3H), 4,17 (dd, 1H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 6,28 - 6,40 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 8,57 (s, 1H).

B. Đánh giá hiệu quả dược lý

Tác dụng dược lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được chỉ ra trong thử nghiệm được mô tả dưới đây:

Các chữ viết tắt:

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH ₂	1-[N-(3-aminobenzoyl)histidylprolylphenylalanylhistidylleuxyl -N ⁶ -(2,4-đinitrophenyl)lysine]
AMC	7-amido-4-methylcoumarin
BNP	peptit lợi tiểu từ não
BSA	albumin huyết thanh bò

CHAPS	3-[(3-cholamidopropyl)dimethylamonio]-1-propansulfonat
HEPES	axit <i>N</i> -(2-Hydroxyetyl)piperazin- <i>N'</i> -2-etansulfonic
IC	nồng độ ức chế
MeOSuc	metoxysucxinyl
NADP	nicotinamit adenin dinucleotit phosphat
PBS	dung dịch muối đệm phosphat
PEG	polyetylen glycol
thể tích/thể tích	Tỷ lệ thể tích/thể tích (của dung dịch)
khối lượng/thể tích	Tỷ lệ khối lượng /thể tích (của dung dịch)

B-1. Thử nghiệm enzym chymaza

Nguồn enzym được sử dụng là chymaza tái tổ hợp ở người (được biểu hiện ở tế bào HEK293) hoặc chymaza được tinh chế từ lưỡi chuột túi má. Cơ chất được sử dụng cho chymaza là Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂. Để thử nghiệm, 1μl dung dịch chứa chất thử nghiệm trong DMSO đã được cô đặc 50 lần, 24μl dung dịch enzym (pha loãng 1:80000 đối với enzym từ người hoặc 1:4000 đối với enzym từ chuột túi má) và 25μl dung dịch cơ chất (nồng độ cuối 10μM) trong dung dịch đệm thử nghiệm (Tris 50mM (pH 7,5), natri clorua 150mM, BSA 0,10%, Chaps 0,10%, glutathion 1mM, EDTA 1mM) được kết hợp vào trong đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Hỗn hợp phản ứng được ủ ở 32 độ trong 60 phút và đo sự phát huỳnh quang ở 465nm sau khi kích thích ở 340nm trong thiết bị đọc huỳnh quang, ví dụ Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Switzerland).

Mỗi hợp chất thử nghiệm được kiểm tra trên cùng một đĩa vi chuẩn độ ở 10 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 30μM đến 1nM, theo hai lần xác định. Dữ liệu được chuẩn hóa (phản ứng enzym không kèm theo chất ức chế = sự ức chế 0%, tất

cả hợp phần thử nghiệm không chứa enzym = sự ức chế 100%) và các trị số IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm nội bộ. Các hợp chất trong toàn bộ sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm này ức chế hoạt tính chymaza với IC_{50} nhỏ hơn $10\mu M$.

Các trị số IC_{50} điển hình của các hợp chất theo sáng chế được chỉ ra trong các bảng 1 và 2 dưới đây:

Bảng 1:

Ví dụ số	IC_{50} [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC_{50} [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC_{50} [nM] của chymaza từ chuột túi má
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54
13	5	125	6	199	8
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20

Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2
49	17	148	4	225	4

Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2
52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4
55	39	153	4	230	170
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9
66	30	159	92	236	5
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67

Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170
105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100
111	20	185	140	263	38
112		186	23	264	31

Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

Bảng 2:

Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33
278	5	290	8	302	19

Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má	Ví dụ số	IC 50 [nM] của chymaza từ chuột túi má
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

B-2. Xác định sự co vòng động mạch chủ được phân lập từ chuột túi má

Chuột túi má đực Syrian (120-150g) được gây chết êm ái bằng cacbon đioxit. Động mạch chủ được lấy ra và đặt vào dung dịch đệm Krebs-Henseleit đã được làm lạnh bằng đá. (Thành phần theo mmol/l: natri clorua 112, kali clorua 5,9, canxi clorua 2,0, magie clorua 1,2, natri dihydrophosphat 1,2, natri hydrocacbonat 25, glucoza 11,5). Động mạch chủ được cắt thành các vòng có chiều dài 2mm, được chuyển đến bể hữu cơ được nạp 5ml dung dịch đệm Krebs-Henseleit và được nối với cơ ký (DMT, Denmark). Dung dịch đệm được làm ấm đến 37°C và được sục 95% oxy, 5% cacbon đioxit. Để xác định sự co cơ cùng kích thước, các vòng động mạch chủ được đặt giữa hai móc. Một trong số hai móc được nối với máy biến áp. Móc thứ hai có thể di chuyển được và cho phép cài đặt một cách chính xác tải trọng ban đầu theo quy trình được mô tả bởi Mulvany và Halpern (Circulation Research 1977; 41:19-26).

Sau mỗi thí nghiệm, đáp ứng của chế phẩm được kiểm tra bằng cách bổ sung dung dịch Krebs-Henseleit chứa kali (KCl 50mmol/l). Peptit tổng hợp, angiotensin 1-18, được sử dụng để gây ra sự co các vòng động mạch chủ. Angiotensin 1-18 được chuyển hoá thành angiotensin II không phụ thuộc vào ACE. Tiếp theo, các vòng động mạch chủ được ủ với chất thử nghiệm trong 20 phút và phép đo sự co vòng động mạch chủ được lặp lại. Sự ức chế chymaza được thể hiện dưới dạng sự giảm co vòng động mạch chủ do angiotensin 1-18 gây ra.

B-3. Mô hình xơ hóa tim gây ra bởi isoprenaline ở chuột túi má

Chuột túi má đực Syrian có trọng lượng 130-160g được sử dụng cho các thử nghiệm này. Chứng phì đại tim và xơ hóa tim được gây ra bằng cách tiêm isoprenaline dưới da hằng ngày với liều lượng 20mg/kg trong 7 ngày. Chất thử nghiệm được dùng cho chuột qua đường miệng 2 giờ trước khi tiêm isoprenaline. Các nhóm đối chứng được cho dùng dung môi qua đường dưới da và qua đường miệng theo cách tương ứng. Ở cuối thí nghiệm, tim được lấy ra, cân và cố định. Các mô xơ trên các phần mô từ tim được đánh dấu với sự trợ giúp của thuốc nhuộm đỏ Sirius. Tiếp theo, diện tích xơ hóa được xác định bằng phép đo diện tích.

C. Ví dụ bào chế dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các dược phẩm như sau:

Viên nén:

Thành phần:

100mg hợp chất theo sáng chế, 50mg lactoza (monohydrat), 50mg tinh bột ngô (tự nhiên), 10mg polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany) và 2mg magie stearat.

Viên nén có khối lượng 212mg, đường kính 8mm, bán kính cong 12mm.

Bào chế:

Hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế, lactoza và tinh bột được tạo hạt với dung dịch PVP trong nước 5% (m/m). Sau khi làm khô, hạt được trộn với magie stearat trong 5 phút. Hỗn hợp này được dập bằng máy dập viên nén thông thường (đối với dạng viên nén, xem ở phần trên). Thông số chỉ dẫn được dùng để ép là lực ép bằng 15kN.

Hỗn dịch để dùng qua đường miệng:

Thành phần:

1000mg hợp chất theo sáng chế, 1000mg etanol (96%), 400mg Rhodigel®

(gôm xanthan do FMC, Pennsylvania, USA cung cấp) và 99g nước.

Liều đơn gồm 100mg hợp chất theo sáng chế tương ứng với 10ml hỗn dịch dùng qua đường miệng.

Bào chế:

Rhodigel được tạo huyền phù trong etanol; hợp chất theo sáng chế được thêm vào hỗn dịch này. Nước được bổ sung đồng thời khuấy. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 6 giờ cho đến khi Rhodigel trương nở hoàn toàn.

Dung dịch để dùng qua đường miệng:

Thành phần:

500mg hợp chất theo sáng chế, 2,5g polysorbat và 97g polyetylen glycol 400. Liều đơn gồm 100mg hợp chất theo sáng chế tương ứng với 20g dung dịch dùng qua đường miệng.

Bào chế:

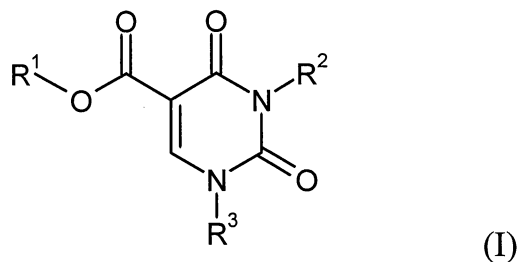
Hợp chất theo sáng chế được tạo hỗn dịch trong hỗn hợp gồm polyetylen glycol và polysorbat đồng thời khuấy. Tiếp tục khuấy cho đến khi dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế tan hoàn toàn.

i.v. Dung dịch:

Hợp chất theo sáng chế được hoà tan trong dung môi chấp nhận được về mặt sinh lý (ví dụ dung dịch natri clorua đẳng trương, dung dịch glucoza 5% và/hoặc dung dịch PEG 400 30%) đến nồng độ thấp hơn độ hoà tan bão hòa. Dung dịch này được đưa đi lọc vô trùng và được nạp vào lọ tiêm vô trùng và không chứa chất sinh nhiệt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

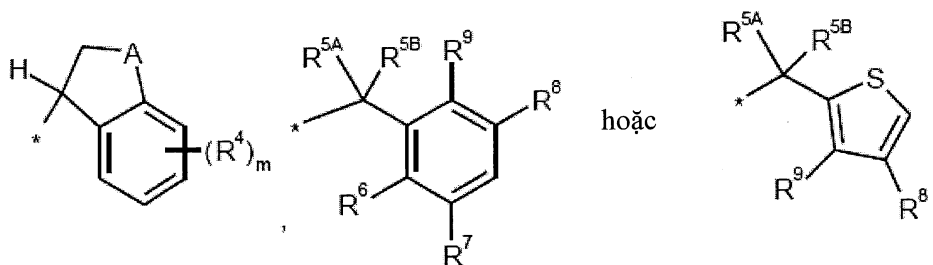
1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R² là nhóm có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## hoặc oxy,

trong đó:

là vị trí gắn với vòng phenyl,

m bằng 0, 1 hoặc 2,

R⁴ là halogen, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, điflometoxy, triflometoxy hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

R^{5A} là hydro hoặc đơteri,

R^{5B} là hydro, đơteri hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

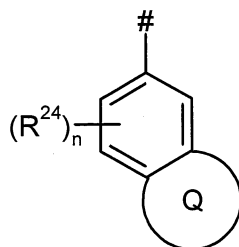
R⁶ là hydro hoặc flo,

R^7 là hydro hoặc flo,

R^8 là halogen, diflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl hoặc nitro,

R^9 là hydro, halogen, diflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, nitro hoặc (C₁-C₄)-alkylthio,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

vòng Q là heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, diflometyl, triflometyl, tridoterometyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl, oxo, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl và (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl và (C₃-C₇)-xycloalkyl có thể lần lượt được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, xyano, triflometyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy và heteroxyclyl có từ 4 đến 7 cạnh,

và

trong đó hai gốc (C₁-C₆)-alkyl liên kết với nguyên tử cacbon của heteroxyclyl có từ 5 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R^{24} là halogen, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

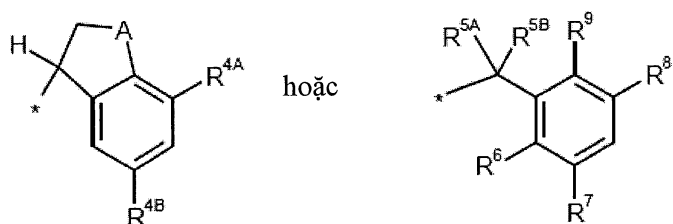
n bằng 0, 1, 2 hoặc 3,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

R^1 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^2 là nhóm có công thức



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2-$ ## hoặc oxy,

trong đó:

là vị trí gắn với vòng phenyl,

R^{4A} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

R^{4B} là hydro, flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

với điều kiện là ít nhất một trong số các gốc R^{4A} và R^{4B} không là hydro,

R^{5A} là hydro,

R^{5B} là hydro,

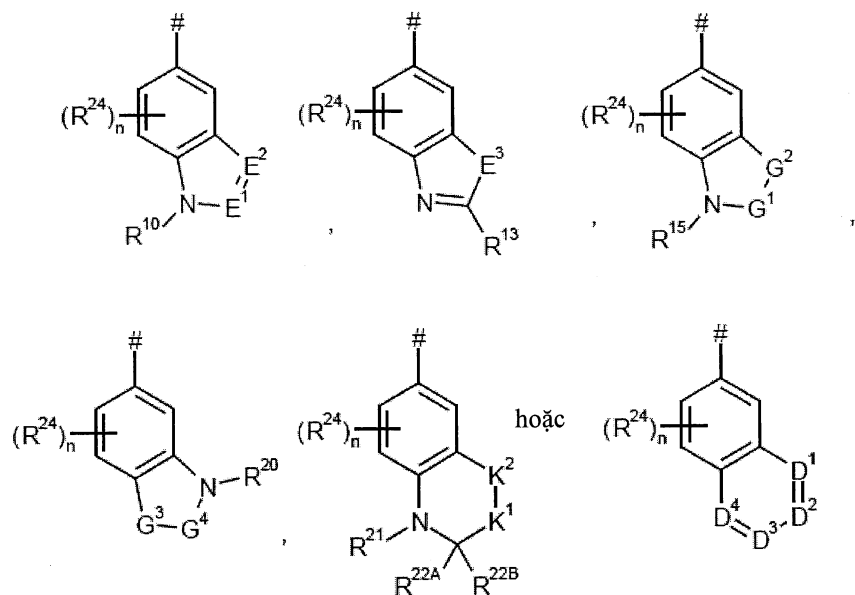
R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là flo, clo, điflometyl, triflometyl hoặc metyl,

R^9 là flo, clo, điflometyl, triflometyl hoặc metyl,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E^1 là CR^{11} hoặc N,

trong đó:

R^{11} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -xycloalkyl hoặc aminocacbonyl,

E^2 là CR^{12} hoặc N,

trong đó:

R^{12} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_3-C_7) -xycloalkyl,

E^3 là NR^{14} hoặc S,

trong đó:

R^{14} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_3-C_7) -xycloalkyl,

G^1 là $C=O$ hoặc SO_2 ,

G^2 là $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O hoặc S,

trong đó:

R^{16A} là hydro, flo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxyl,

R^{16B} là hydro, flo, clo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{16A} và R^{16B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R^{17} là hydro, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

G^3 là $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19} , O hoặc S,

trong đó:

R^{18A} là hydro, flo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxyl,

R^{18B} là hydro, flo, clo, (C₁-C₄)-alkyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{18A} và R^{18B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh,

R^{19} là hydro, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-xycloalkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, (C₃-C₇)-xycloalkyl, hydroxyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

G^4 là CH₂, C=O hoặc SO₂,

K^1 là CH_2 hoặc O,

K^2 là CH_2 hoặc O,

với điều kiện là chỉ một trong số các nhóm K^1 và K^2 là O,

D^1, D^2, D^3 và D^4 độc lập với nhau là CR^{23} hoặc N,

trong đó:

R^{23} là hydro, halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-xycloalkyl}$,

với điều kiện là không nhiều hơn 2 nhóm trong số các nhóm D^1, D^2, D^3 và D^4 là N,

R^{24} là flo hoặc metyl,

n bằng 0 hoặc 1,

R^{10} là $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-xycloalkyl}$,

trong đó $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{13} là hydro, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-xycloalkyl}$,

R^{15} là hydro, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-xycloalkyl}$,

trong đó $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{20} là hydro, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-xycloalkyl}$ hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylcacbonyl}$,

trong đó $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyclopropyl, xyclobutyl,

hydroxyl, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{21} là hydro, (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -xycloalkyl hoặc (C_1-C_4) -alkylsulfonyl,

R^{22A} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

R^{22B} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

hoặc

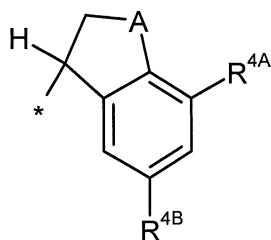
R^{22A} và R^{22B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành nhóm cacbonyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là hydro,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

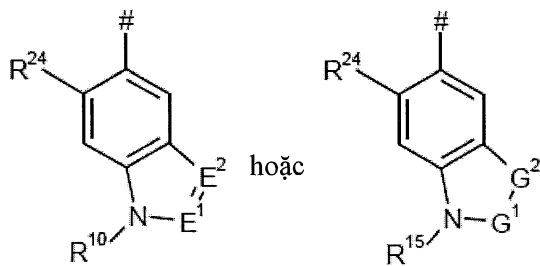
* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

A là $-CH_2-$,

R^{4A} là clo hoặc triflometyl,

R^{4B} là hydro,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E^1 là CR^{11}

trong đó:

R^{11} là hydro,

E^2 là N,

G^1 là $\text{C}=\text{O}$,

G^2 là $\text{CR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$, NR^{17} , O hoặc S,

trong đó:

$\text{R}^{16\text{A}}$ là hydro, flo, metyl hoặc hydroxyl,

$\text{R}^{16\text{B}}$ là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

hoặc

$\text{R}^{16\text{A}}$ và $\text{R}^{16\text{B}}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng xyclopropyl,

R^{17} là hydro, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{-xycloalkyl}$,

trong đó $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, triflometoxy, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{24} là hydro hoặc flo,

R^{10} là (C_1-C_4) -alkyl,

R^{15} là hydro, metyl hoặc etyl,

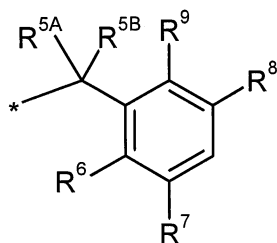
trong đó metyl và etyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl và xyclopropyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là hydro,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

R^{5A} là hydro,

R^{5B} là hydro,

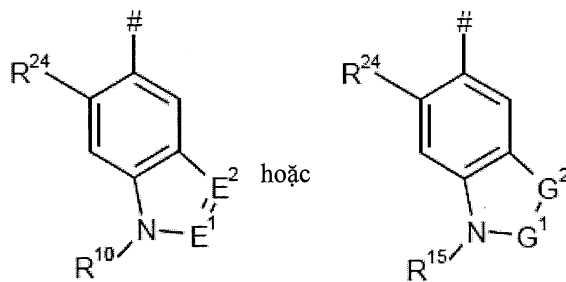
R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là flo, clo hoặc triflometyl,

R^9 là flo, clo, triflometyl hoặc metyl,

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

là vị trí gắn với nguyên tử nitơ trên uraxil,

E^1 là CR^{11}

trong đó:

R^{11} là hydro,

E^2 là N,

G^1 là $C=O$,

G^2 là $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O hoặc S,

trong đó:

R^{16A} là hydro, flo, metyl hoặc hydroxyl,

R^{16B} là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{16A} và R^{16B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với tạo thành vòng xyclopropyl,

R^{17} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_3-C_5) -xycloalkyl,

trong đó (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, xyano, xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyl, triflometoxy, metoxy, etoxy, azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và pyrrolidinyl,

R^{24} là hydro hoặc flo,

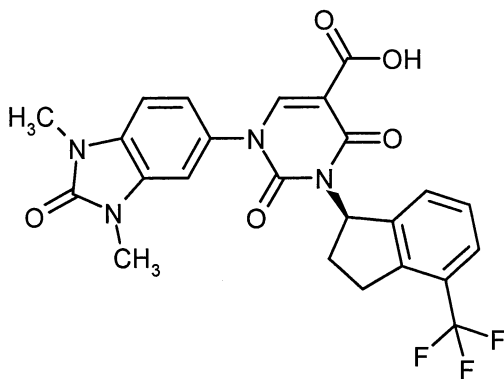
R^{10} là (C_1-C_4) -alkyl,

R^{15} là hydro, methyl hoặc ethyl,

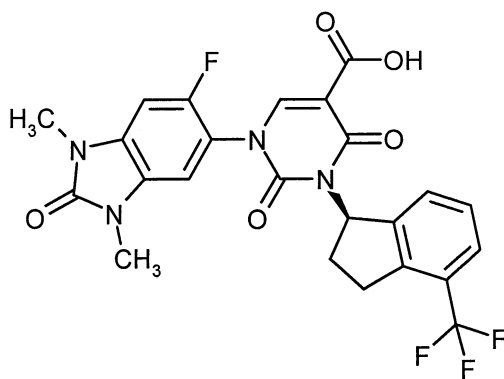
trong đó methyl và ethyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl và xyclopropyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh R) có công thức:

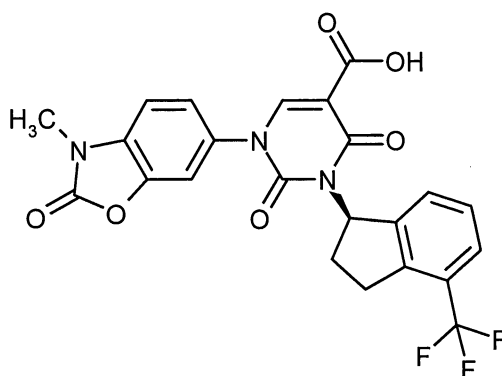


6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh R) có công thức:

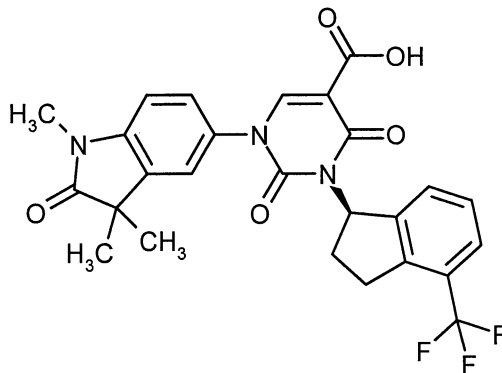


7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(3-metyl-2-

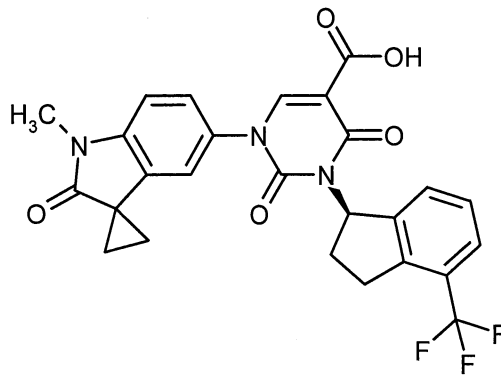
oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflormetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh R) có công thức:



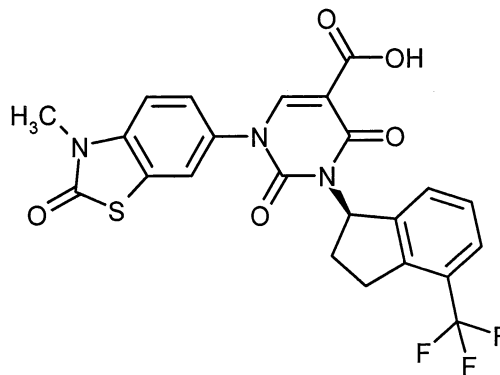
8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflormetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh R) có công thức:



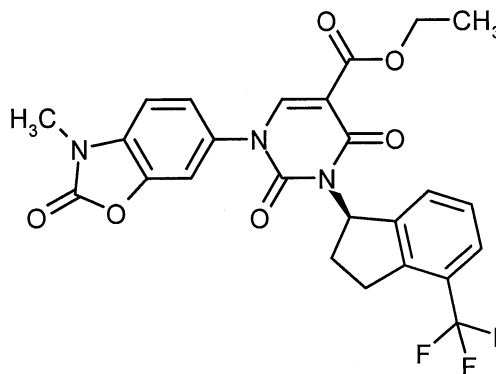
9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(1'-metyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflormetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh R) có công thức:



10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh R) có công thức:

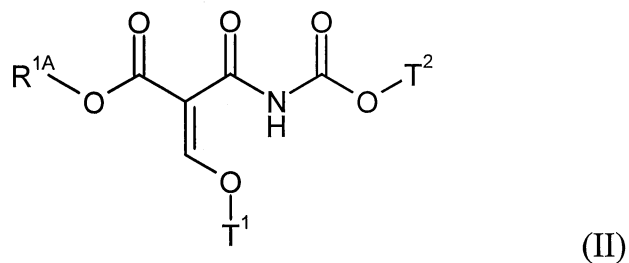


11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh R) có công thức:



12. Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I), trong đó:

[A] hợp chất có công thức (II)



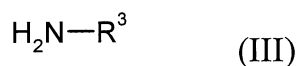
trong đó:

R^{1A} là (C₁-C₄)-alkyl,

T^1 là (C₁-C₄)-alkyl,

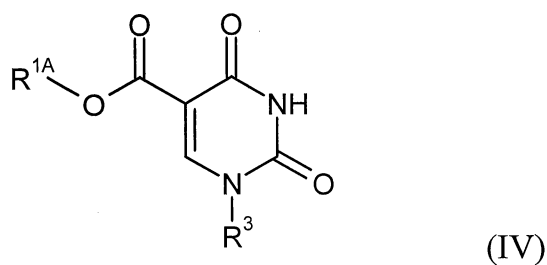
T^2 là (C₁-C₄)-alkyl,

được cho phản ứng trong dung môi trơ, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp, với hợp chất có công thức (III)



trong đó R^3 là như được xác định ở các điểm từ 1 đến 4

để thu được hợp chất có công thức (IV)



trong đó mỗi nhóm R^{1A} và R^3 là như được xác định ở trên,

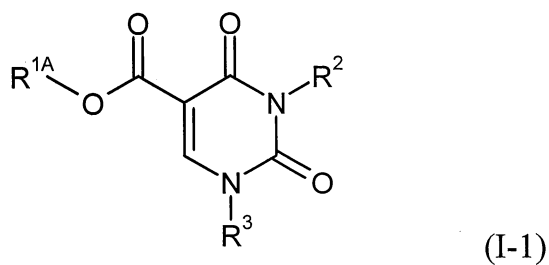
hợp chất này sau đó được cho phản ứng trong dung môi trơ, với sự có mặt của bazơ thích hợp, với hợp chất có công thức (V)



trong đó R^2 là như được xác định ở các điểm từ 1 đến 4 và

X^1 là hydroxyl hoặc nhóm rời chuyển thích hợp, đặc biệt là clo, brom hoặc iot

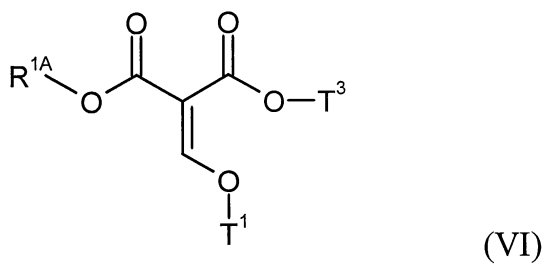
để thu được hợp chất có công thức (I-1)



trong đó mỗi nhóm R^{1A} , R^2 và R^3 là như được xác định ở trên,

hoặc

[B] hợp chất có công thức (VI)

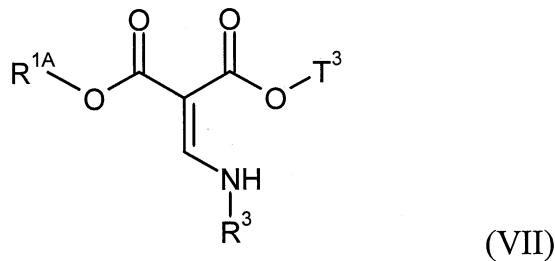


trong đó mỗi nhóm R^{1A} và T^1 là như được xác định ở trên,

và

T^3 là (C₁-C₄)-alkyl

được chuyển hóa trong dung môi trơ hoặc thậm chí không cần dung môi với hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (VII)

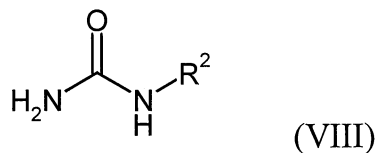


trong đó mỗi nhóm R^{1A} , R^3 và T^3 là như được xác định ở trên,

hợp chất này tiếp theo được cho phản ứng trong dung môi trơ với closulfonyl isoxyanat để thu được hợp chất có công thức (IV) và hợp chất này sau đó được chuyển hóa tương tự như trong quy trình [A] thành hợp chất có công thức (I-1),

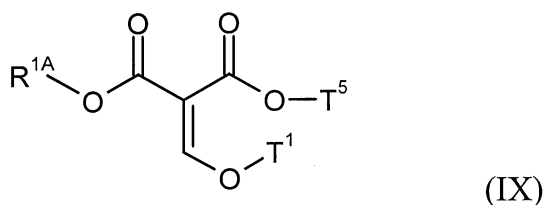
hoặc

[C] hợp chất có công thức (VIII)



trong đó R^2 là như được xác định ở các điểm từ 1 đến 4

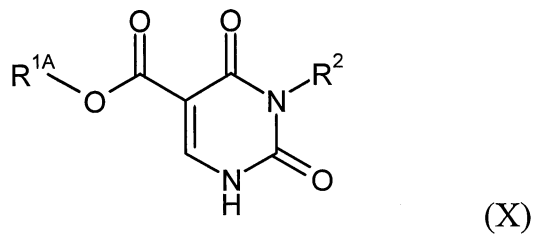
được cho phản ứng trong dung môi trơ với hợp chất có công thức (IX)



trong đó mỗi nhóm R^{1A} và T^1 là như được xác định ở trên và

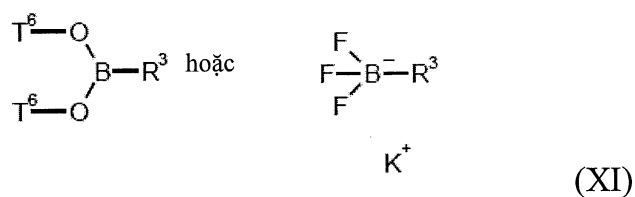
T^5 là (C₁-C₄)-alkyl

và được đóng vòng với sự có mặt của bazơ thích hợp để thu được hợp chất có công thức (X)



trong đó mỗi nhóm R^{1A} và R^2 là như được xác định ở trên,

và hợp chất này sau đó được cho phản ứng trong dung môi trơ, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp và bazơ thích hợp, với hợp chất có công thức (XI)



trong đó R^3 là như được xác định ở trên

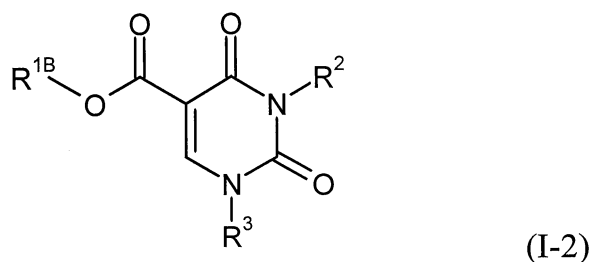
và

T^6 là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, hoặc hai gốc T^6 cùng nhau tạo thành cầu –
 $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$

để thu được hợp chất có công thức (I-1),

hoặc

[D] hợp chất có công thức (I-1) được thủy phân trong dung môi trơ với sự có mặt của axit hoặc bazơ thích hợp để thu được hợp chất có công thức (I-2)



trong đó mỗi nhóm R^2 và R^3 là như được xác định ở các điểm từ 1 đến 4 và

R^{1B} là hydro,

các nhóm bảo vệ bất kỳ được tách loại và/hoặc các hợp chất có công thức (I-1) và (I-2), khi thích hợp, được chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

13. Thuốc chứa hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng trợ không độc.

14. Thuốc chứa hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 cùng với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE (enzym chuyển hóa angiotensin - Angiotensin Converting Enzyme), các chất ức chế vasopeptidaza, chất đối kháng nội mô, các chất ức chế renin, chất phong bế thụ thể alpha, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, các chất ức chế rho-kinaza, các chất lợi tiểu, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế metaloproteaza mạng nền, chất kích thích và chất hoạt hóa guanylat xyclaza hòa tan và các chất ức chế phosphodiesteraza.