



(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)



1-0028214

(51)⁸ C07D 495/04; A61P 37/00; A61K
31/519; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2017-05203

(22) 22/06/2016

(86) PCT/EP2016/064436 22/06/2016

(87) WO2016/207226 29/12/2016

(30) 1555747 23/06/2015 FR

(45) 25/05/2021 398

(43) 25/07/2018 364A

(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

2. VERNALIS (R&D) LIMITED (GB)

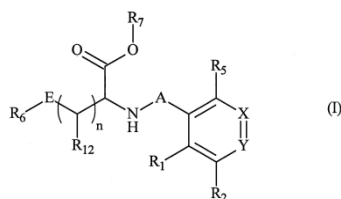
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Berkshire, Winnersh Berkshire RG41 5RD, United Kingdom

(72) SZLÁVIK, Zoltán (HU); SZABÓ, Zoltán (HU); CSÉKEI, Márton (HU); PACZAL, Attila (HU); KOTSCHY, András (HU); BRUNO, Alain (FR); GENESTE, Olivier (FR); CHEN, I-Jen (GB); DAVIDSON, James Edward Paul (GB); MURRAY, James Brooke (NZ); ONDI, Levente (HU); RADICS, Gábor (HU); SIPOS, Szabolcs (HU); PROSZENYÁK, Ágnes (HU); PERRON-SIERRA, Françoise (FR); BÁLINT, Balázs (HU).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT AXIT AMIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY, CHẾ PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

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



trong đó R₁, R₂, R₅, R₆, R₇, R₁₂, X, Y, A, E và n là như được xác định trong phần mô tả.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các quy trình điều chế các hợp chất này, các dược phẩm chứa các hợp chất này, các chế phẩm kết hợp của các hợp chất này với các tác nhân chống ung thư, và các dược phẩm chứa các chế phẩm kết hợp này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất axit amin, quy trình điều chế chúng và được phẩm chứa chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính dược lý rất có giá trị trong lĩnh vực về sự chết theo chương trình của tế bào và lĩnh vực ung thư học.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình chết tế bào theo chương trình, hay sự chết tế bào đã được lên chương trình, là một quá trình sinh lý quyết định sự phát triển phôi thai và duy trì sự ổn định nội mô.

Quá trình chết tế bào theo cách này liên quan đến những thay đổi hình thái học như sự ngưng tụ nhân, sự phân mảnh ADN và cả đến những quá trình sinh hóa như quá trình hoạt hóa các caspaza, là các enzym gây tổn hại đến các thành phần cấu trúc chính của tế bào, theo đó làm chết hoặc phân hủy tế bào. Việc điều hòa quá trình chết tế bào theo chương trình là phức tạp và liên quan đến quá trình hoạt hóa hoặc ngăn chặn một số đường truyền tín hiệu nội bào (Cory S. *et al.*, Nature Review Cancer 2002, 2, 647-656).

Việc mất điều hòa quá trình chết tế bào theo chương trình có liên quan đến một số quá trình bệnh lý. Quá trình chết tế bào theo chương trình gia tăng sẽ đi kèm với các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer và chứng thiếu máu cục bộ. Ngược lại, quá trình chết tế bào theo chương trình giảm sẽ là yếu tố quan trọng dẫn đến phát triển bệnh ung thư và gây kháng hóa trị liệu ung thư, dẫn đến các bệnh tự miễn, các bệnh viêm và các bệnh nhiễm virus. Theo đó, thiếu quá trình chết tế bào theo chương trình là một trong những dấu hiệu kiểu hình của bệnh ung thư (Hanahan D. *et al.*, Cell 2000, 100, 57-70).

Các protein kháng quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến nhiều bệnh lý. Sự liên quan này của các protein thuộc họ Bcl-2 được mô

tả là có ở nhiều loại bệnh ung thư, như ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính, u bạch huyết, u tủy, bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, ung thư tủy, v.v. Sự biểu hiện quá mức của các protein kháng quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến quá trình tạo u, sự kháng hóa trị liệu và tiên lượng lâm sàng của các bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Đặc biệt, Mcl-1, một thành viên họ Bcl-2 kháng quá trình chết tế bào theo chương trình, được biểu hiện quá mức ở nhiều loại bệnh ung thư khác nhau (Beroukhi R. *et al.*, Nature 2010, 899-905). Do đó, có nhu cầu tìm kiếm các hợp chất chữa bệnh mà ức chế hoạt tính kháng quá trình chết tế bào theo chương trình của các protein thuộc họ Bcl-2.

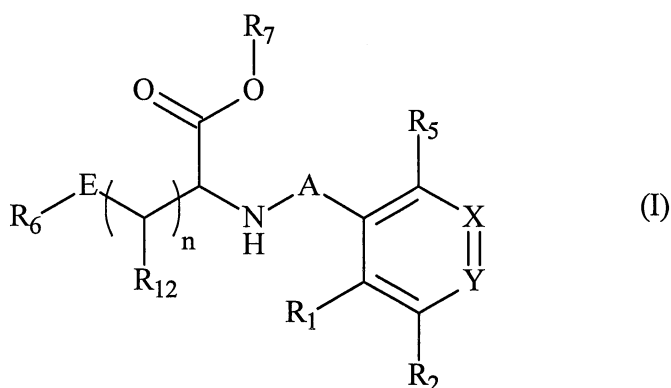
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mà ức chế hoạt tính kháng quá trình chết tế bào theo chương trình của các protein thuộc họ Bcl-2.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế các hợp chất này và các dược phẩm và các chế phẩm kết hợp chứa các hợp chất này.

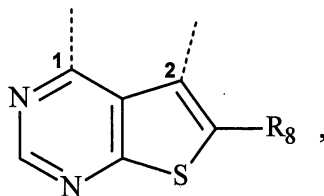
Các hợp chất của sáng chế có hoạt tính thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình, theo đó có thể sử dụng chúng trong những bệnh lý liên quan đến sự suy giảm quá trình chết tế bào theo chương trình, ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- ♦ A là nhóm



trong đó 1 được liên kết với nhóm -NH- và 2 được liên kết với vòng thơm,

- ♦ E là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- ♦ X là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₄,
- ♦ Y là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₃,
- ♦ R₁ là nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
- ♦ R₂, R₃, R₄ và R₅ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
- hoặc các cặp nhóm thế (R₁, R₂) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -NR₁₁R₁₁', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, hoặc oxo,

- ♦ R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-S-(C_1-C_6)$ alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, $-alkyl(C_0-C_6)-NR_9R_9'$, $-O-Cy_1$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$, $-alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{10}$, $-C(O)-OR_9$, $-O-C(O)-R_9$, $-C(O)-NR_9R_9'$, $-NR_9-C(O)-R_9'$, $-NR_9-C(O)-OR_9'$, $-alkyl(C_1-C_6)-NR_9-C(O)-R_9'$, $-SO_2-NR_9R_9'$, hoặc $-SO_2-alkyl(C_1-C_6)$,
- ♦ R_7 là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-CHRaR_b$, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6),
- ♦ R_8 là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-Cy_2$, nguyên tử halogen, nhóm xyano, $-C(O)-R_{11}$, hoặc $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$,
- ♦ R_9 và R_9' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
hoặc các cặp nhóm thế (R_9, R_9') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thom hoặc không thom có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm gồm nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_{10} là $-Cy_3$, $-Cy_3-alkyl(C_0-C_6)-Cy_4$, $-C(O)-NR_9R_9'$, $-NR_9R_9'$, $-OR_9$, $-NR_9-C(O)-R_9'$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-OR_9$, $-SO_2-R_9$, $-C(O)-OR_9$, hoặc $-NH-C(O)-NH-R_9$,
- ♦ R_{11} và R_{11}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế,
- ♦ R_{12} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm hydroxy(C_1-C_6)alkyl,
- ♦ R_a là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_b là nhóm $-O-C(O)-O-R_c$, nhóm $-O-C(O)-NR_cR_c'$, hoặc nhóm $-O-P(O)(OR_c)_2$,
- ♦ R_c và R_c' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng

hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl,

hoặc các cặp nhóm thế (R_c, R_c') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm gồm nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

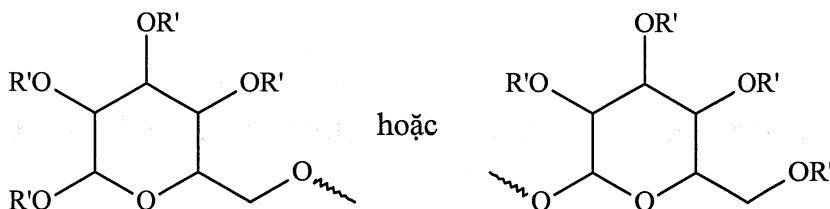
- ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃ và Cy₄ độc lập với nhau là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- ♦ n là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2,

cần hiểu rằng:

- “aryl” có nghĩa là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl,
- “heteroaryl” có nghĩa là nhóm một hoặc hai vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 nguyên tử tạo vòng, có ít nhất một gốc thơm và có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- “xycloalkyl” có nghĩa là nhóm carboxyclic một hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử tạo vòng,
- “heteroxycloalkyl” có nghĩa là nhóm carboxyclic một hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử tạo vòng, và có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, mà có thể gồm hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng có liên kết cầu hoặc hệ vòng spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được xác định trên đây và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, oxo (hoặc N-oxit nếu thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy,

halogen, hoặc aldohexoza có công thức:



trong đó mỗi R' là một nhóm độc lập;

cần hiểu rằng R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế và M⁺ là cation hóa trị một được dùng,

các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân cân quay của chúng, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng.

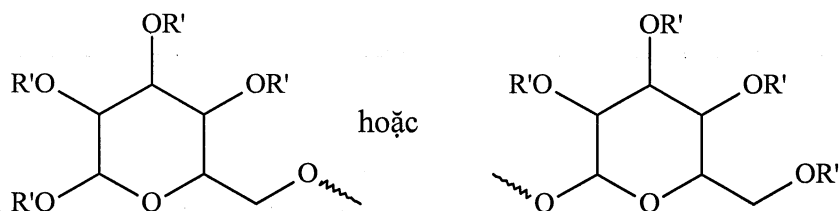
Thuận lợi là, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó:

- ♦ R₁ và R₂ độc lập với nhau là nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc các cặp nhóm thế (R₁, R₂) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, cần hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉',
- ♦ R₃ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉',
- ♦ R₄ và R₅ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₆ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xyano,

nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀ hoặc -C(O)-NR₉R₉',

- ♦ R₇ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -CHR_aR_b, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C₁-C₆),
- ♦ R₈ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy₂, nguyên tử halogen, hoặc -C(O)-R₁₁,
- ♦ R₉ và R₉' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
hoặc các cặp nhóm thế (R₉, R₉') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm gồm nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₁₀ là -Cy₃ hoặc -Cy₃-alkyl(C₀-C₆)-Cy₄,
- ♦ R₁₁ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được xác định ở đây và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, oxo (hoặc *N*-oxit nếu thích hợp), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, hoặc aldohexoza có công thức:



trong đó mỗi R' là một nhóm độc lập;

cần hiểu rằng R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl

mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế và M^+ là cation hóa trị một được dụng.

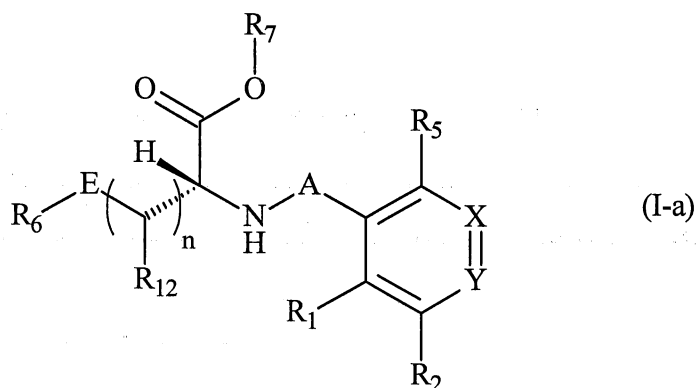
Mô tả chi tiết sáng chế

Trong số các axit được dụng, có thể được nêu mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế là axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic, axit camphoric v.v.

Trong số các bazơ được dụng, có thể được nêu mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế là natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, *tert*-butylamin v.v.

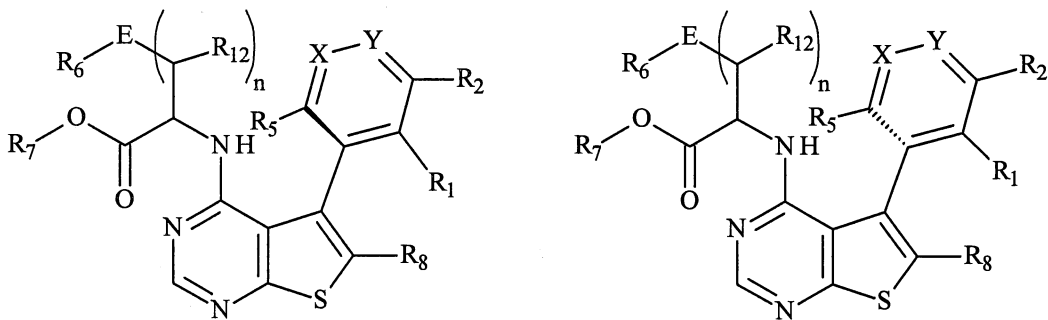
Cụ thể hơn là, các hợp chất có công thức (I) được ưu tiên là các hợp chất trong đó n là số nguyên bằng 1.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I-a):



trong đó A, E, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , X, Y và n là như được xác định cho công thức (I).

Các chất đồng phân cản quay là các chất đồng phân lập thể phát sinh do sự quay quanh liên kết đơn bị hạn chế, trong đó những khác biệt về năng lượng do sức căng lập thể hoặc những yếu tố có ảnh hưởng khác tạo ra một rào cản đối với sự quay mà đủ lớn để có thể tách các chất đồng phân cấu hình riêng. Đối với các hợp chất của sáng chế, các chất đồng phân cản quay là các chất sau:



Các chất đồng phân cản quay được ưu tiên là ($5S_a$) nếu X là nhóm C-R₄ và Y là nhóm C-R₃.

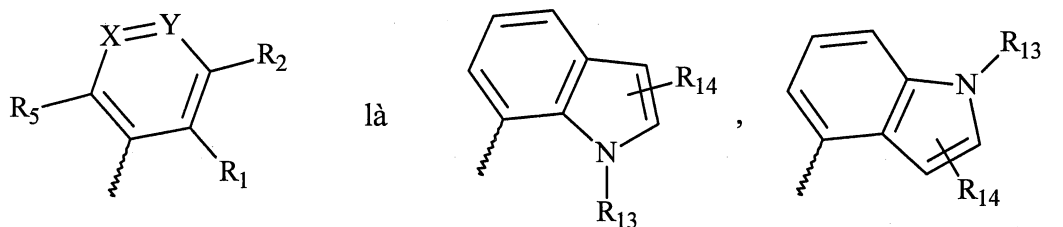
Thuận lợi là, ít nhất một trong các nhóm được chọn từ R_2 , R_3 , R_4 và R_5 không là nguyên tử hydro.

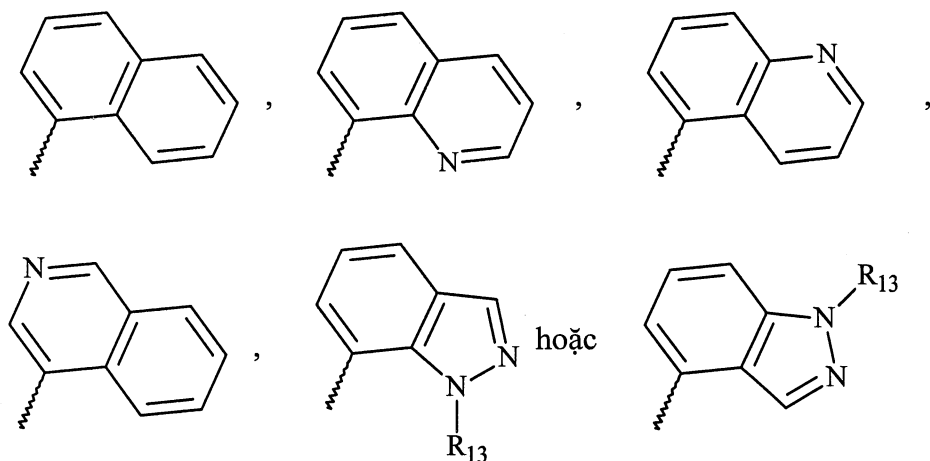
Tốt hơn là, R_{12} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxymetyl hoặc nhóm hydroxyetyl. Tốt hơn nữa là, R_{12} là nguyên tử hydro.

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R₁ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nguyên tử halogen. Tốt hơn là, R₁ là nhóm metyl, nhóm etyl, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo. Thậm chí tốt hơn nữa là, R₁ là nhóm metyl.

Thuận lợi là, R₂ là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn nữa là, R₂ là nhóm metoxy, nhóm hydroxy, nguyên tử flo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo. Thậm chí tốt hơn nữa là, R₂ là nguyên tử clo.

Theo một số phương án được ưu tiên của sáng chế, nếu các nhóm thế của cặp (R_1 , R_2) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm,





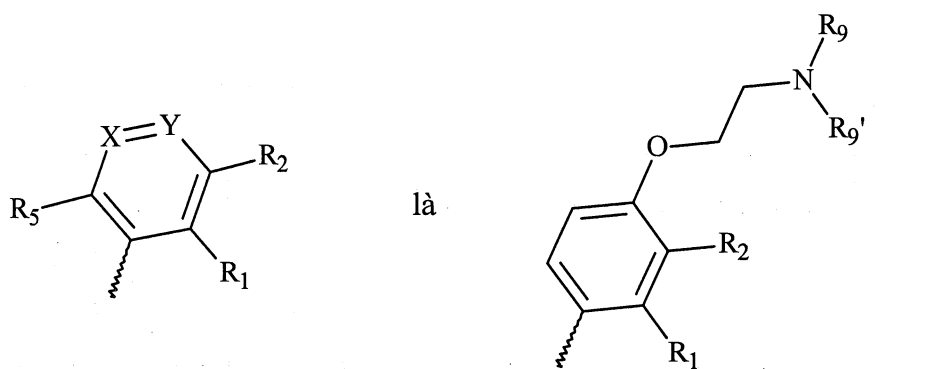
trong đó R_{13} là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc $-alkyl(C_0-C_6)-NR_9R_9'$ trong đó R_9 và R_9' là như được xác định cho công thức (I), và R_{14} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

R_{13} tốt hơn là nguyên tử hydro, nhóm methyl hoặc $-(CH_2)_m-NR_9R_9'$ trong đó m là số nguyên bằng 2 hoặc 3 và, R_9 và R_9' là nhóm methyl hoặc các nhóm thế của cặp (R_9 , R_9') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành nhóm pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl hoặc 4-methyl-piperazin-1-yl.

R_{14} thuận lợi là nguyên tử hydro, nguyên tử brom, nguyên tử iot, nguyên tử clo hoặc nhóm methyl. R_{14} tốt hơn là được thế ở vị trí β tính từ nguyên tử nitơ.

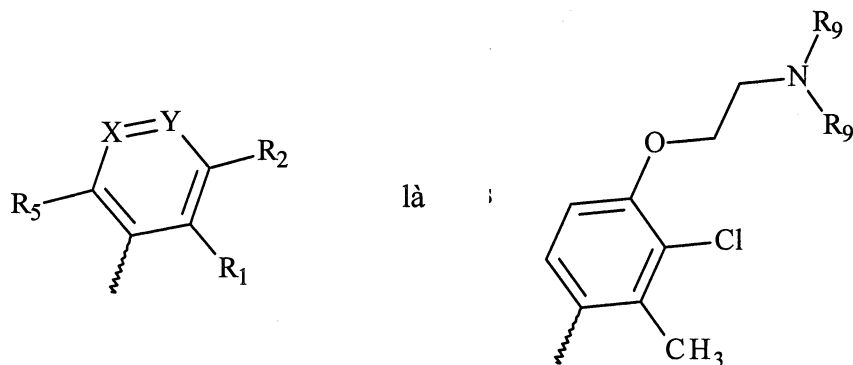
Tốt hơn là, X là nhóm C- R_4 . Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, Y là nhóm C- R_3 . Thuận lợi nếu R_3 là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc $-O-alkyl(C_1-C_6)-NR_9R_9'$. R_4 tốt hơn là nguyên tử hydro.

Theo một số phương án được ưu tiên của sáng chế,



trong đó R_1 , R_2 , R_9 và R_9' là như được xác định cho công thức (I).

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế,



trong đó R_9 và R_9' là như được xác định cho công thức (I).

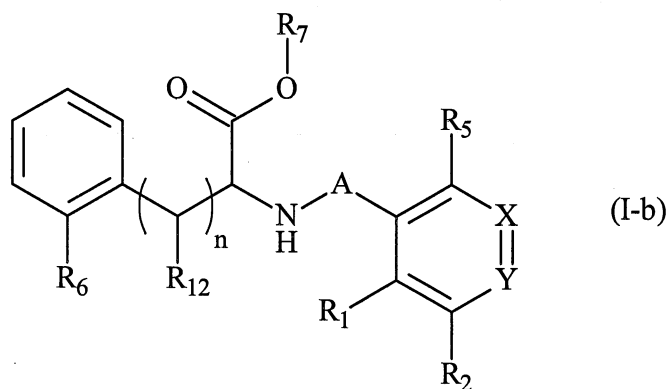
R_5 tốt hơn là nguyên tử hydro.

Theo một phương án thuận lợi, các nhóm thế của cặp (R_1 , R_5) là giống nhau và các nhóm thế của cặp (R_2 , R_4) là giống nhau. Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, các nhóm thế của cặp (R_1 , R_5) là giống nhau và là nhóm (C_1-C_6) alkyl, tốt hơn là nhóm methyl, trong khi đó các nhóm thế của cặp (R_2 , R_4) là giống nhau và là nguyên tử halogen, tốt hơn là nguyên tử clo, hoặc nguyên tử hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, E là nhóm phenyl, nhóm pyridin-2-yl, nhóm xyclohexyl, nhóm pyrazol-1-yl, nhóm xyclopentyl, nhóm indol-4-yl, nhóm xyclopropyl, nhóm pyridin-3-yl, nhóm indol-3-yl, nhóm napht-1-yl, nhóm imidazol-4-yl hoặc nhóm pyridin-4-yl. Thuận lợi nếu, E là nhóm phenyl.

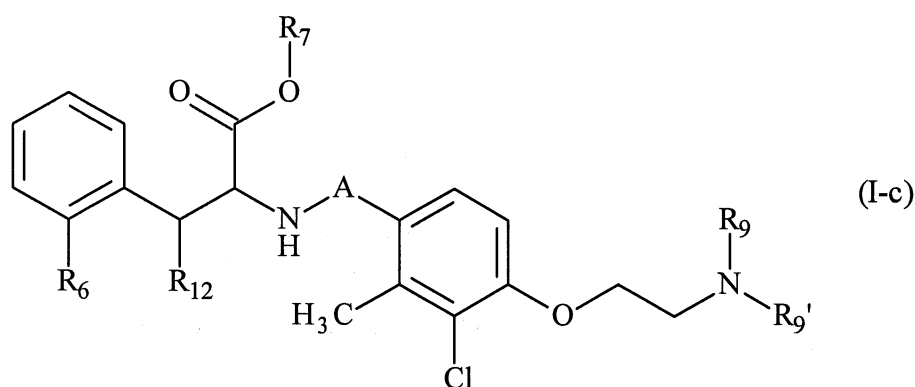
Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_6 là nguyên tử hydro; nguyên tử flo; nguyên tử clo; nguyên tử brom; nhóm methyl; nhóm triflometyl; nhóm hydroxy; nhóm metoxy; nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng được thế bằng các nguyên tử halogen, nhóm $-C(O)-NR'R''$ hoặc nhóm $-NR'R''$; xyano; nhóm nitro; nhóm aminometyl; nhóm benzyl; $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{10}$; $-C(O)-NR_9R_9'$. Tốt hơn là, R_6 là nhóm metoxy, nhóm 2,2,2-trifloetoxy hoặc $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{10}$.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I-b):



trong đó R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , X , Y , A và n là như được xác định cho công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I-c):



trong đó R_6 , R_7 , R_9 , R_9' , R_{12} và A là như được xác định cho công thức (I).

Tốt hơn là, R_7 là nguyên tử hydro, nhóm $-CH(R_a)R_b$, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6). Tốt hơn nếu, R_7 là nhóm $-CH(R_a)R_b$ trong đó R_a là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl và R_b là nhóm $-O-C(O)-O-(C_1-C_8)$ alkyl; nhóm $-O-C(O)-O$ -xycloalkyl; nhóm $-O-C(O)-N(R_c)R_{c'}$, trong đó R_c và $R_{c'}$ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, nhóm (C_1-C_6) alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, hoặc các nhóm thế của cặp $(R_c, R_{c'})$ cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitrogen; hoặc nhóm $-O-P(O)(OH)_2$. Các nhóm R_7 được ưu tiên là như sau: hydro; metyl; etyl; (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl; nhóm $-CH(R_a)R_b$ trong đó R_a là nhóm metyl và R_b là nhóm $-O-C(O)-O-CH_2CH_3$ hoặc nhóm $-O-C(O)-N(CH_3)_2$. Thậm

chí tốt hơn nữa là, R_7 là hydro.

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_8 là nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl. Tốt hơn nữa là, R_8 là nhóm prop-1-yn-1-yl, nhóm phenyl hoặc nhóm furan-2-yl. Theo phương án được ưu tiên hơn, R_8 là nhóm prop-1-yn-1-yl, nhóm 4-flophenyl hoặc nhóm 5-flofuran-2-yl. Thậm chí được ưu tiên hơn nữa là, R_8 là nhóm 4-flophenyl.

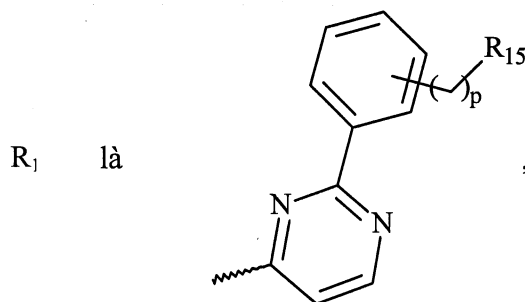
Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_9 và R_9' độc lập với nhau là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc các nhóm thế của cặp (R_9, R_9') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn nữa là, R_9 và R_9' là nhóm methyl, hoặc các nhóm thế của cặp (R_9, R_9') cùng nhau tạo thành nhóm 4-methyl-piperazinyl.

Thuận lợi là, R_{10} là $-Cy_3$ hoặc $-Cy_3$ -alkyl(C_0-C_6)- Cy_4 . Tốt hơn là, R_{10} là $-Cy_3$ hoặc $-Cy_3-Cy_4$.

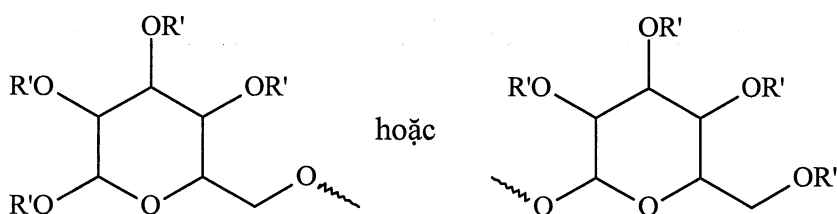
Cy_3 tốt hơn là nhóm xycloalkyl, đặc biệt là nhóm xyclopentyl. Theo phương án được ưu tiên, Cy_3 là nhóm aryl, đặc biệt là, nhóm phenyl. Thuận lợi là, Cy_3 là nhóm heteroaryl, đặc biệt là, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazolyl hoặc nhóm pyridinyl. Tốt hơn nữa là, Cy_3 là nhóm pyrimidin-4-yl, nhóm pyrazol-5-yl hoặc nhóm pyridin-2-yl. Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, Cy_3 là nhóm pyrimidin-4-yl. Theo phương án khác của sáng chế, Cy_3 là nhóm heteroaryl mà được thế bằng nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế hoặc nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn là, Cy_3 là nhóm heteroaryl mà được thế bằng nhóm 2,2,2-trifloetoxy, nhóm 2-metoxyetyl, nhóm etoxy; nhóm *tert*-butyl, nhóm etyl, nhóm *n*-butyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, hoặc nhóm methyl.

Cy_4 tốt hơn là nhóm phenyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl hoặc nhóm morpholinyl. Tốt hơn nữa là, Cy_4 là nhóm phenyl.

Các hợp chất được ưu tiên khác của sáng chế là các hợp chất trong đó,



trong đó p là số nguyên bằng 0 hoặc 1 và R_{15} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$, nhóm $-O-P(O)(OR')_2$, nhóm $-O-P(O)(O^-M^+)_2$, nhóm $-O-C(O)-NR_{18}R_{19}$, nhóm di (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) alkoxy, nguyên tử halogen, hoặc aldohexosa có công thức:



trong đó mỗi R' là một nhóm độc lập;

cần hiểu rằng:

- ♦ R' là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_{16} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,
- ♦ R_{17} là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl,
- ♦ R_{18} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,
- ♦ R_{19} là nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, nhóm $-(CH_2)_r-NR_9R_9'$ hoặc nhóm $-(CH_2)_r-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$,
- ♦ q là số nguyên bằng 1, 2 hoặc 3 và r là số nguyên bằng 0 hoặc 1,
- ♦ M^+ là cation hóa trị một được dùng.

Aldohexosa theo sáng chế tốt hơn là D-mannoza. Thuận lợi là, R_{15} là nhóm metoxy, nhóm 2-metoxietoxy hoặc flo. Tốt hơn là, nhóm $-(CH_2)_p-R_{15}$ nằm ở vị trí

ortho của nhóm phenyl.

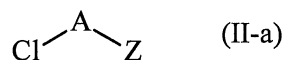
Trong số các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, có thể được nêu là:

- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoxy pyrimidin-4-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphe nyl)pyrimidin-4-yl] metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metox y-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metox y-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flo furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2,2,2-trifloetoxy)-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flo furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(pyridin-2-ylmetoxy)-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flo furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flo furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flo furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoxy pyrimidin-4-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin
- 2-[(1-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flo furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flo furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphehyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxi-*D*-phenylalanin
- 2-[(1-tert-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxietyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphehyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

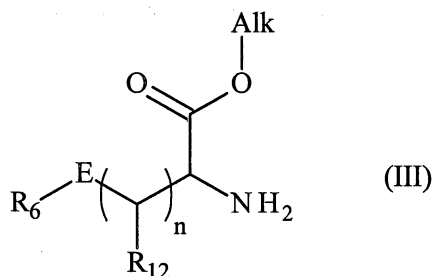
- *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl] metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin
- *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl] metoxy)-*D*-phenylalanin
- etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat
- etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat
- etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl] metoxy}-*D*-phenylalaninat
- *N*-[5-{3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I), quy trình này khác biệt ở chỗ sử dụng nguyên liệu ban đầu là hợp chất có công thức (II-a):



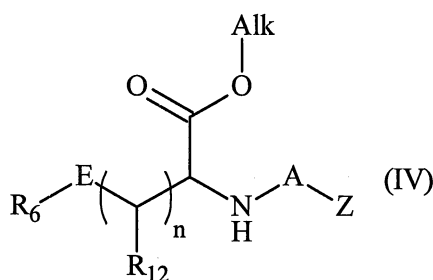
trong đó Z là brom hoặc iot và A là như được xác định cho công thức (I) trong đó 1 được liên kết với nguyên tử clo và 2 được liên kết với nhóm Z,

trong đó hợp chất (II-a) được cho kết hợp với hợp chất có công thức (III):



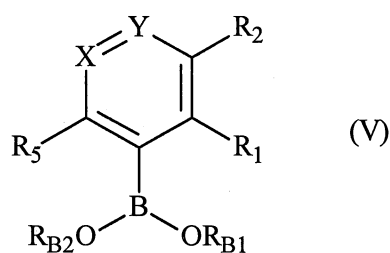
trong đó R_6 , R_{12} , E và n là như được xác định cho công thức (I), và Alk là nhóm ($\text{C}_1\text{--C}_6$)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để tạo thành hợp chất có công thức (IV):



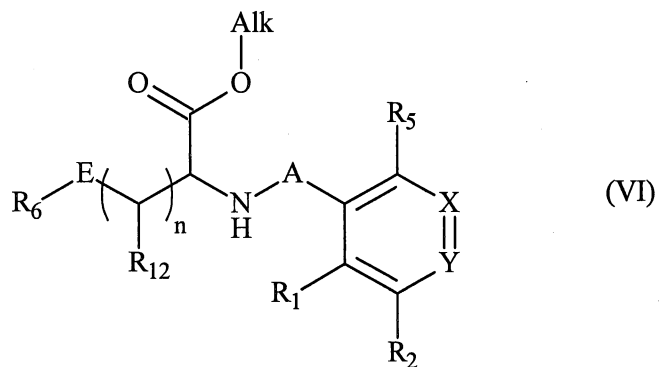
trong đó R_6 , R_{12} , A , E và n là như được xác định cho công thức (I) và, Z và Alk là như được xác định trên đây,

hợp chất có công thức (IV) được cho kết hợp với hợp chất có công thức (V):



trong đó R_1 , R_2 , R_5 , X và Y là như được xác định cho công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là nguyên tử hydro, nhóm ($\text{C}_1\text{--C}_6$) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} cùng với nguyên tử oxy mang chúng tạo thành vòng tùy ý được metyl hóa,

để tạo thành hợp chất có công thức (VI):



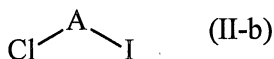
trong đó R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X , Y , A , E và n là như được xác định cho công thức (I) và Alk là như được xác định trên đây,

nhóm chức este $Alk-O-C(O)-$ của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức $R_7'-OH$ hoặc hợp chất clo hóa có công thức $R_7'-Cl$ trong đó R_7' là nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-CHRaRb$, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6), R_a và R_b là như được xác định cho công thức (I),

để tạo thành hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này được chuyển hóa, nếu muốn, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và hợp chất này tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

cần hiểu rằng tại thời điểm bất kỳ được xem là thích hợp trong quy trình nêu trên, một số nhóm (hydroxy, amino...) của các chất phản ứng ban đầu hoặc của các hợp chất trung gian tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được khử bảo vệ và được tạo nhóm chức, như yêu cầu của quy trình tổng hợp.

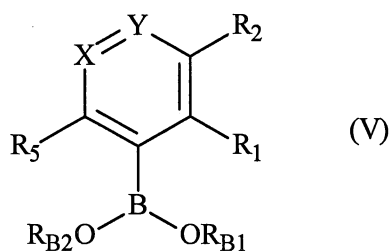
Theo phương án khác của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách sử dụng quy trình khác, quy trình này khác biệt ở chỗ sử dụng nguyên liệu ban đầu là hợp chất có công thức (II-b):



trong đó A là như được xác định trong công thức (I) trong đó **1** được liên kết với

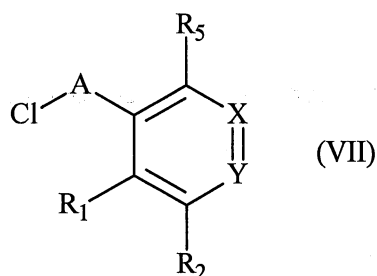
nguyên tử clo và **2** được liên kết với nguyên tử iot,

trong đó hợp chất có công thức (II-b) được cho kết hợp với hợp chất có công thức (V):



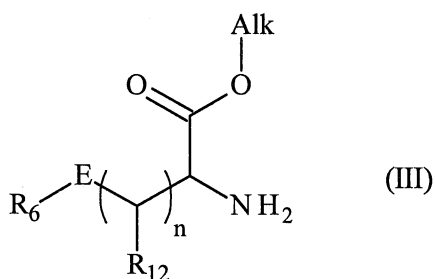
trong đó R_1 , R_2 , R_5 , X và Y là như được xác định cho công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là nguyên tử hydro, nhóm (C_1 - C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} cùng với nguyên tử oxy mang chúng tạo thành vòng tùy ý được metyl hóa,

để tạo thành hợp chất có công thức (VII):



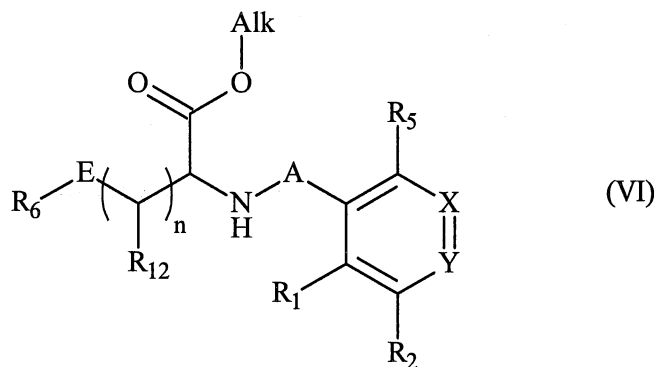
trong đó R_1 , R_2 , R_5 , A, X và Y là như được xác định trong công thức (I),

hợp chất có công thức (VII) này được cho kết hợp với hợp chất có công thức (III):



trong đó R_6 , R_{12} , E và n là như được xác định cho công thức (I), và Alk là nhóm (C_1 - C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để tạo thành hợp chất có công thức (VI):



trong đó R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X , Y , A , E và n là như được xác định cho công thức (I) và Alk là như được xác định trên đây,

nhóm chức este Alk-O-C(O)- của hợp chất có công thức (VI) này được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức $\text{R}_{7'}\text{-OH}$ hoặc hợp chất clo hóa có công thức $\text{R}_{7'}\text{-Cl}$ trong đó $\text{R}_{7'}$ là nhóm $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $\text{-CHR}_a\text{R}_b$, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl($\text{C}_1\text{-C}_6$), hoặc nhóm heteroarylalkyl($\text{C}_1\text{-C}_6$), R_a và R_b là như được xác định cho công thức (I),

để tạo thành hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này được chuyển hóa, nếu muốn, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và hợp chất này tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

cần hiểu rằng tại thời điểm bất kỳ được xem là thích hợp trong quy trình nêu trên, một số nhóm (hydroxy, amino...) của các chất phản ứng ban đầu hoặc của các hợp chất trung gian tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được khử bảo vệ và được tạo nhóm chức, như yêu cầu của quy trình tổng hợp.

Các hợp chất có công thức (II-a), (II-b), (III), (V), $\text{R}_{7'}\text{-OH}$ và $\text{R}_{7'}\text{-Cl}$ là có bán trên thị trường hoặc có thể thu được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sử dụng các phản ứng hóa học thông thường được mô tả trong tài liệu tham khảo.

Thử nghiệm được lý đối với các hợp chất theo sáng chế đã chỉ ra rằng chúng có tính chất thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Khả năng tái hoạt hóa quy trình gây chết tế bào theo chương trình ở các tế bào ung thư là lợi ích chữa bệnh chính trong việc điều trị các bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn.

Đặc biệt, các hợp chất theo sáng chế sẽ hữu dụng trong điều trị các bệnh ung thư kháng xạ trị hoặc hóa trị.

Các bệnh ung thư có thể được điều trị theo sáng chế gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh ung thư bàng quang, não, vú và tử cung, các bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính, bệnh ung thư ruột kết, thực quản và gan, các bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, các bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, các u bạch huyết, các u hắc sắc tố, các bệnh máu ác tính, các u tủy, ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Trong số các dược phẩm theo sáng chế, ưu tiên là các dược phẩm thích hợp dùng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, mũi, da hoặc qua da, trực tràng, lưỡi, mắt hoặc hô hấp, đặc biệt là viên nén hoặc viên trứng, viên nén ngậm dưới lưỡi, bột đóng gói, gói, viên nang, kẹo glossette, viên thuốc hình thoi, thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, gel dùng trên da, và ống thuốc để uống hoặc tiêm.

Liều lượng thay đổi theo giới tính, tuổi tác và trọng lượng bệnh nhân, đường dùng, bản chất của chỉ định điều trị, hoặc các việc điều trị kết hợp, và nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 1 g cho 24 giờ với một hoặc nhiều lần dùng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây độc gen, các chất độc gián phân, các chất chống chuyển hóa, các chất ức chế proteasom, các chất ức chế kinaza và các kháng thể, và cả các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này và việc sử dụng chúng để sản xuất thuốc dùng trong điều trị bệnh ung thư.

Thuận lợi là, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với chất ức chế EGFR, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với chất ức chế mTOR/PI3K, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với chất ức chế MEK, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với chất ức chế HER2, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Thuận lợi là, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với chất ức chế RAF, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với chất ức chế EGFR/HER2, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với taxan, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với chất ức chế proteasom, chất điều biến miễn dịch hoặc một tác nhân alkyl hóa, và các dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này.

Chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với tác nhân chống ung thư có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt. Tốt hơn nếu đường dùng là đường miệng, và các dược phẩm tương ứng có thể giải phóng tức thời hoặc giải phóng chậm các hoạt chất. Ngoài ra, có thể dùng các hợp chất của chế phẩm kết hợp ở dạng hai dược phẩm riêng rẽ, mỗi dược phẩm chứa một trong số các hoạt chất, hoặc ở dạng dược phẩm đơn nhất, trong đó các hoạt chất được trộn lẫn.

Cũng có thể sử dụng các hợp chất theo sáng chế kết hợp với liệu pháp xạ trị trong điều trị bệnh ung thư.

Cuối cùng, có thể liên kết các hợp chất theo sáng chế với các kháng thể đơn dòng hoặc các đoạn của chúng hoặc với các protein khung mà có thể liên quan hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng.

Các đoạn kháng thể cần được hiểu là các đoạn loại Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc hoặc các diabody mà nói chung có cùng tính đặc hiệu liên kết như kháng thể từ nó các đoạn kháng thể này được tạo ra. Theo sáng chế, có thể thu được các đoạn kháng thể theo sáng chế từ các kháng thể bằng các phương pháp như thủy phân bằng các enzym, như pepsin hoặc papain, và/hoặc bằng cách phân cắt các cầu disulfua bằng các quá trình khử hóa học. Theo cách khác, có thể thu được các đoạn kháng thể theo sáng chế bằng các phương pháp tái tổ hợp gen đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng quá trình tổng hợp peptit sử dụng các phương tiện, ví dụ, các thiết bị tổng hợp peptit tự động như các thiết bị được cung cấp bởi công ty Applied Biosystems, v.v..

Các protein khung mà có thể liên quan hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng được hiểu là protein mà chứa hoặc không chứa cuộn globulin miễn dịch và tạo ra khả năng liên kết tương tự với kháng thể đơn dòng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết cách chọn khung protein. Cụ thể hơn, đã biết rằng, để được chọn, khung như vậy cần có một vài dấu hiệu sau (Skerra A., J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187): tính bảo toàn tốt về mặt phát sinh chủng loại, cấu trúc chắc chắn với cấu tạo phân tử ba chiều đã biết rõ (ví dụ, tinh thể học hoặc NMR), kích cỡ nhỏ, không biến đổi hoặc biến đổi sau dịch mã chỉ ở mức độ thấp, dễ sản xuất, biểu hiện và tinh chế. Khung protein như vậy có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có fibronectin và ưu tiên là vùng fibronectin typ III thứ mười (FNfn10), lipocalin, anticalin (Skerra A., J. Biotechnol. 2001, 74(4):257-75), dẫn xuất protein Z từ vùng B của staphylococcal protein A, thioredoxin A hoặc protein bất kỳ có vùng lặp như "đơn vị lặp lại ankyrin" (Kohl *et al.*, PNAS 2003, 100(4), 1700-1705), "đơn vị lặp lại armadillo", "đơn vị lặp lại giàu leuxin" hoặc "đơn vị lặp lại tetratricopeptit". Cũng có thể là dẫn xuất khung từ các chất độc (ví dụ, các nọc độc bò cạp, côn trùng, các chất độc thực vật hoặc động vật thân mềm) hoặc các chất ức chế protein của nito oxit synthaza tế bào thần kinh (PIN).

Các ví dụ điều chế chuẩn bị và ví dụ dưới đây nhằm minh họa sáng chế, nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Quy trình chung

Tất cả các chất phản ứng từ các nguồn thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các dung môi khan là từ các nguồn thương mại và được sử dụng không cần làm khô thêm.

Sắc ký nhanh được thực hiện trên ISCO CombiFlash Rf 200i với các hộp silicagel được nhồi trước (Redi Sep® Rf Gold High Performance).

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên các đĩa 5 x 10 cm có phủ silicagel Merck Type 60 F254.

Việc gia nhiệt bằng vi sóng được thực hiện bằng thiết bị Anton Parr MonoWave hoặc CEM Discover®.

Việc tinh chế HPLC điều chế được thực hiện trên hệ sắc ký lỏng Armen Spot với cột Gemini-NX® 10 μ M C18, 250 mm $\times$ 50 mm i.d., chạy ở tốc độ dòng 118 mL phút⁻¹ có bộ dò mảng điốt UV (210 – 400 nm) sử dụng dung dịch nước NH₃HCO₃ 25 mM và dung môi rửa giải là MeCN trừ khi có quy định khác.

LC-MS phân tích: Các hợp chất của sáng chế được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao-phổ khối (HPLC-MS) trên Agilent HP1200 với LC/MS bốn cực Agilent 6140, vận hành ở chế độ ion hóa phun điện từ âm hoặc dương. Khoảng quét trọng lượng phân tử là từ 100 đến 1350. Việc dò UV song song được thực hiện ở 210 nm và 254 nm. Các mẫu được cung cấp dưới dạng dung dịch 1 mM trong ACN, hoặc trong THF/H₂O (1:1) với chu kỳ bơm 5 μ L. Các phân tích LCMS được thực hiện trên hai thiết bị, một trong hai thiết bị này được vận hành với dung môi rửa giải bazơ, và thiết bị kia với dung môi rửa giải axit.

LCMS bazơ: Cột Gemini-NX, 3 μ m, C18, 50 mm $\times$ 3,00 mm i.d. ở 23°C, với tốc độ dòng 1 mL phút⁻¹ sử dụng amoni bicacbonat 5 mM (Dung môi A) và axetonitril

(Dung môi B) với gradien từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B trong khoảng thời gian nhất định/khác nhau.

LCMS axit: Cột ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 μm , 50 mm $\times$ 4,6 mm i.d. ở 40°C, với tốc độ dòng 1 mL.phút⁻¹ sử dụng axit formic trong nước 0,02% thể tích/thể tích (Dung môi A) và axit formic trong axetonitril 0,02% thể tích/thể tích (Dung môi B) với gradien từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B trong khoảng thời gian nhất định/khác nhau.

Việc xác định ¹H-NMR được thực hiện trên phổ kế Bruker Avance III 500 MHz và phổ kế Bruker Avance III 400 MHz, sử dụng dung môi DMSO-d₆ hoặc CDCl₃. Dữ liệu ¹H NMR là ở dạng các giá trị delta, đơn vị phần triệu (ppm), sử dụng đỉnh còn lại của dung môi (2,50 ppm đối với DMSO-d₆ và 7,26 ppm đối với CDCl₃) làm chuẩn nội. Các kiểu chia tách được ký hiệu là: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), quint (vạch năm), m (đa vạch), br s (vạch rộng), dd (hai vạch đôi), td (ba vạch đôi), dt (hai vạch ba), ddd (hai vạch hai vạch đôi).

Sắc ký khí kết hợp và phổ khối phân giải thấp được thực hiện trên thiết bị sắc ký khí Agilent 6850 và khối phổ kế Agilent 5975C sử dụng cột 15 m $\times$ 0,25 mm phủ 0,25 μm HP-5MS và dùng heli làm khí mang. Nguồn ion: EI⁺, 70 eV, 230°C, bốn cực: 150°C, mặt phân cách: 300°C.

HRMS được thực hiện trên Shimadzu IT-TOF, nhiệt độ nguồn ion 200°C, ESI +/-, điện áp ion hóa: (+-)4,5 kV. Phân giải khối tối thiểu 10000.

Những phân tích cơ bản được thực hiện trên thiết bị phân tích cơ bản Thermo Flash EA 1112.

Danh sách các chữ viết tắt

Chữ viết tắt	Tên
2-Me-THF	2-metyl-tetrahydrofuran
Ac	axetyl
Ad	adamantyl

aq.	Nước
AtaPhos	bis(di- <i>tert</i> -butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin) diclopaladi(II)
BuPAd2	butyl-di(adamant-1-yl)phosphan
cc.	đặc
DAST	dietylaminosulfur triflorua
dba	dibenzylidenaxeton
DCM	metylen clorua
DIPA	diisopropylamin
DMA	dimetylaxetamit
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
eq.	đương lượng
Et	etyl
HILIC	sắc ký lỏng tương tác ưa nước (hydrophilic interaction liquid chromatography)
HMDS	hexametyldisilazan
ⁱ Pr	isopropyl
LDA	lithi diisopropylamit
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MTBE	metyl <i>tert</i> -butyl ete
MW	vi sóng
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimit
ⁿ Bu	<i>n</i> -butyl
NCS	<i>N</i> -closuccinimit
Ph	phenyl
P ^t Bu ₃ x HBF ₄	tri- <i>tert</i> -butylphosphoni tetraflororat
PCy ₃ x HBF ₄	tricyclohexylphosphoni tetraflororat
Q-Phos	1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)feroxen

r.t.	nhiệt độ trong phòng
TBAF	tetrabutyl amoni florua
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TIPSCI	triisopropylsilyl clorua
XantPhos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten

Quy trình chung Ia:

1 đương lượng dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp, 2 đương lượng dẫn xuất axit amin thích hợp và 2 đương lượng K₂CO₃ được trộn trong ^tBuOH:nước 4:1 (4 mL/mmol) và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu (hoặc trong thiết bị phản ứng vi song ở 100°C nếu cần) cho đến khi không còn quan sát thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước, axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (đến pH = 1, hoặc đến pH = 6 với sự có mặt của nhóm amino bazơ) và chiết bằng EtOAc, hoặc tách kết tủa tạo thành sau khi axit hóa bằng cách lọc. Trong trường hợp tinh chế bằng cách chiết các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄HCO₃ 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung Ib:

1 đương lượng dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp, 2 đương lượng dẫn xuất axit amin thích hợp và 3 đương lượng K₂CO₃ được trộn trong DMSO (10 mL/mmol) và khuấy ở 50°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước, axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (đến pH = 1, hoặc đến pH = 6 với sự có mặt của nhóm amino bazơ) và chiết bằng EtOAc, hoặc tách kết tủa tạo thành sau khi axit hóa bằng cách lọc. Trong trường hợp tinh chế bằng cách chiết các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄HCO₃ 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung Ic:

1 đương lượng dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp, 1,5 đương lượng dẫn xuất axit amin thích hợp và 1,5 đương lượng Cs_2CO_3 được trộn trong DMSO (6 mL/mmol) và khuấy ở 70°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước, axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (đến pH = 1, hoặc đến pH = 6 với sự có mặt của nhóm amino bazo) và chiết bằng EtOAc, hoặc tách kết tủa tạo thành sau khi axit hóa bằng cách lọc. Trong trường hợp tinh chế bằng cách chiết, các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IIa:

1 đương lượng dẫn xuất 5- (hoặc 6)-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 3 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp được hòa tan trong DME (15 mL/mmol), sau đó bổ sung 5 đương lượng K_2CO_3 , 0,2 đương lượng Pd_2dba_3 , 0,4 đương lượng $n\text{BuPAD}_2$ và nước (5 mL/mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong thiết bị phản ứng vi sóng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký điều chế pha đảo, sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IIb:

1 đương lượng dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 5 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp được hòa tan trong 2-Me-THF (8 mL/mmol), sau đó bổ sung 5 đương lượng K_2CO_3 , 0,1 đương lượng Q-Phos và 0,05 đương lượng Pd_2dba_3 vào và khuấy hỗn hợp ở 80°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IIc:

1 đương lượng dẫn xuất 5-(hoặc 6)-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 1,1 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp được hòa tan trong 2-Me-THF (8 mL/mmol), sau đó bổ sung 1,1 đương lượng Ag_2CO_3 và 0,1 đương lượng $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IId:

1 đương lượng dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 3 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp được hòa tan trong hỗn hợp dioxan:nước 2:1 (10 mL/mmol), sau đó bổ sung 2 đương lượng Cs_2CO_3 , 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và 0,2 đương lượng $\text{P}^t\text{Bu}_3 \times \text{HBF}_4$ vào và khuấy hỗn hợp ở 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Trung hòa hỗn hợp này bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IIIa:

1 đương lượng dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 4 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp được hòa tan trong hỗn hợp dioxan:nước 4:1 (10 mL/mmol), sau đó bổ sung 2,2 đương lượng Cs_2CO_3 và 0,1 đương lượng $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ vào và khuấy hỗn hợp ở 40°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IIIb:

1 đương lượng dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 3 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp được hòa tan trong hỗn hợp THF:nước 1:1 (10 mL/mmol), sau đó bổ sung 3 đương lượng Cs_2CO_3 và 0,1 đương lượng AtaPhos vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong thiết bị phản ứng vi sóng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IVa:

1 đương lượng hợp chất theo Ví dụ điều chế **4i** được hòa tan trong THF khan (5 mL/mmol) và làm lạnh đến -78°C. Bổ sung vào đó từng giọt dung dịch LDA (1,2 đương lượng dung dịch 2M trong THF, heptan, EtPh) trong khí quyển Argon và khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ. Sau đó 1,2 đương lượng chất phản ứng ái điện tử thích hợp dưới dạng dung dịch (hòa tan trong THF khan 3mL/mmol), hoặc dưới dạng nguyên chất được bổ sung vào đó ở -78°C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Chấm dứt phản ứng bằng cách cẩn thận bổ sung dung dịch NH_4Cl đặc. Chiết hỗn hợp bằng MTBE, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung Va:

1 đương lượng axetal thích hợp được khuấy trong dung dịch HCl 2M (3 mL/mmol) ở 60°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó 5,7 đương lượng NaOH được bổ sung từng phần vào đó. Điều chỉnh độ pH đến 8 bằng cách sử dụng dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó 2 đương lượng natri bohydrua được bổ sung từng phần vào đồng thời giữ nhiệt độ dưới 5°C. Sau khi bổ sung khuấy hỗn hợp ở 0°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc

trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung Vb:

Bước A

1,1 đương lượng $n\text{-BuLi}$ được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1 đương lượng *N*-alkyl pyrazol thích hợp trong THF khan (1,5 mL/mmol) ở -78°C . Khuấy hỗn hợp trong 30 phút và sau đó để ấm đến 0°C , tại đây hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó được làm lạnh trở lại -78°C lần nữa. Bổ sung từng giọt 1,1 đương lượng DMF vào, sau đó để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp qua đêm. Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl đặc. Các pha được tách ra và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B

1,3 đương lượng natri bohydrua được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 1 đương lượng aldehyt thô thích hợp trong EtOH (0,5 mL/mmol), ở -15°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Rót hỗn hợp lên đá nghiền và khuấy trong 16 giờ. Lọc bỏ kết tủa, và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tách pha dầu, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế tiếp sản phẩm bằng cách sắc ký nhanh nếu cần.

Quy trình chung Vc:

1,2 đương lượng natri metoxit được bổ sung từng phần vào hỗn hợp chứa 1,2 đương lượng muối amidin thích hợp và 1 đương lượng hợp chất theo Ví dụ điều chế **8a** trong metanol khan (0,5 mL/mmol) và khuấy hỗn hợp ở 75°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần cặn cô, và chiết phần này bằng DCM. Các lớp hữu

cơ gom lại được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung Vd:

1,2 đương lượng natri metoxit được bổ sung từng phần vào hỗn hợp chứa 1,2 đương lượng hydrazin hoặc hydrazin hydroclorua thích hợp và 1 đương lượng hợp chất theo Ví dụ điều chế **8a** trong metanol khan (0,5 mL/mmol) và khuấy hỗn hợp ở 75°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần cặn cô, và chiết phần này bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng MgSO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung Ve:

1 đương lượng axetal thích hợp được khuấy với dung dịch HCl 1M (3 mL/mmol) ở 50°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C , sau đó bổ sung từng phần của 2,85 đương lượng NaOH vào đó. Độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng cách sử dụng dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó 2 đương lượng natri bohđrua được bổ sung từng phần vào đó trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C và khuấy ở 0°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc, làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung VI:

1 đương lượng dẫn xuất phenol thích hợp, 2 đương lượng dẫn xuất rượu thích hợp, và 3 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluene khan (7 mL/mmol) trong khí quyển N_2 , sau đó bổ sung 3 đương lượng di-*tert*-butyl azodicarboxylat vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp ở 50°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế cặn còn lại bằng cách

sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc (và MeOH nếu cần) làm các dung môi rửa giải. Nếu cần, sản phẩm được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung VII:

1 đương lượng dẫn xuất este thích hợp được hòa tan trong THF (15 mL/mmol) sau đó bổ sung 10 đương lượng $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ và nước (15 mL/mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng (hoặc ở 60°C nếu cần) cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Điều chỉnh độ pH đến 6 bằng dung dịch HCl 1M, sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước muối, chiết bằng DCM hoặc EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung VIII:

1 đương lượng dẫn xuất indol thích hợp và 2 đương lượng dẫn xuất rượu thích hợp được hòa tan trong toluen khan (8 mL/mmol) trong khí quyển N_2 , và làm nguội hỗn hợp đến 0°C , sau đó bổ sung 2 đương lượng 2-(tributylphosphanylidene)axetonitril vào đó. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 100°C và khuấy cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không, sau đó bổ sung nước (4 mL/mmol), dung dịch NaOH 2M (1 mL/mmol) vào và khuấy hỗn hợp cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó axit hóa hỗn hợp bằng dung dịch HCl 1M đến pH = 6 và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung IXa:

Bước A

1 đương lượng hợp chất theo Ví dụ điều chế **9b** được hòa tan trong toluen khan (8 mL/mmol), sau đó bổ sung 1,18 đương lượng PPh_3 , 1,1 đương lượng dẫn xuất rượu thích hợp và 1,18 đương lượng diethylazodicarboxylat (dung dịch 40% trong toluen) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Lọc kết tủa thu được ra và lần lượt rửa dịch lọc bằng dung dịch KHSO_4 10%, nước, dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước lần nữa. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Khuấy lắng phần cặn thu được với diethyl-ete (5 mL/mmol), lọc bỏ vật chất không tan, và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô.

Bước B

Sản phẩm từ bước A được xử lý với 10 đương lượng dung dịch HCl (4,9M trong MeOH) và khuấy nó ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó cô hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Phân bố phần cặn thu được giữa EtOAc lạnh và nước lạnh bang, các pha được phân ly và pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch KHSO_4 5% lạnh bang. Pha nước gom lại được kiềm hóa bằng Na_2CO_3 rắn, và sản phẩm được chiết bằng EtOAc . Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được methyl este của hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C

1 đương lượng methyl este thu được trong Bước B được hòa tan trong MeOH (9 mL/mmol), sau đó bổ sung 1,05 đương lượng NaOH và nước (1 mL/mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và trung hòa hỗn hợp bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M, sau đó chiết hỗn hợp này bằng DCM . Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dẫn xuất axit amin được *O*-alkyl hóa, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung IXb:

Bước A

1 đương lượng hợp chất theo Ví dụ điều chế **9b** được hòa tan trong DMF khan (10 mL/mmol) và 4 đương lượng K_2CO_3 và 2 đương lượng chất alkyl hóa thích hợp được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 50°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, sau đó chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và metanol làm các dung môi rửa giải trừ khi có quy định khác.

Bước B và Bước C là giống như được mô tả trong Quy trình chung IXa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế 1a: 5-Bromo-4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 6-Iodo-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on

Nạp vào bình đáy tròn dung tích 2L được lắp cánh khuấy cơ, nhiệt kế và bộ ngưng tụ hồi lưu dung dịch gồm 433 mL axit axetic, 13 mL axit sulfuric và 87 mL nước. Bổ sung 69,3 g 3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (0,46 mol), 51,9 g axit periodic (0,23 mol) và 104 g iot (0,41 mol) vào dung dịch được khuấy, mà đã được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Làm nguội huyền phù thu được đến nhiệt độ trong phòng, lọc, rửa bằng hỗn hợp axit axetic và nước (5:1) và sau đó bằng dietyl ete. Chất rắn tinh thể màu be thu được được làm khô bằng không khí. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,57 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H)

Bước B: 4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Nạp vào bình đáy tròn dung tích 1L được lắp cánh khuấy cơ, nhiệt kế, bộ ngưng tụ hồi lưu và ống $CaCl_2$: 113 mL phospho oxyclorua và 35 mL *N,N*-dimetylanilin (0,29 mol). 75,54 g 6-iodo-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (0,27 mol) được bổ sung thành từng phần vào hỗn hợp trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 105°C trong 1 giờ. Làm nguội huyền phù thu được đến 10°C, lọc và rửa bằng hexan. Bổ sung sản phẩm thô vào nước đá và khuấy trong 10 phút, lọc, rửa bằng nước lạnh, dietyl ete và làm khô

bằng không khí. Thu được chất rắn tinh thể màu be. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H)

Bước C: Ví dụ điều chế 1a

Nạp 600 mL axetonitril vào bình đáy tròn dung tích 2L được lắp cánh khuấy cơ, nhiệt kế và máy sục khí. Bổ sung vào đó 84,9 g 4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin (0,29 mol), 50,9 g NBS (0,29 mol) và 8,5 mL phức chất axit tetrafloboric dietyl ete. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung tiếp 22,9 g (0,12 mol) NBS vào hỗn hợp này thành ba phần. Sau khi làm nguội huyền phù thu được đến 0°C và khuấy trong 1 giờ nữa, kết tủa được lọc ra, rửa bằng axetonitril và làm khô bằng không khí. Sản phẩm được thu nhận dưới dạng chất rắn tinh thể màu be. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,88 (s, 1H)

Ví dụ điều chế 1b: 4-clo-5,6-diiodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 5,6-Diiodo-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on

Bổ sung vào huyền phù đặc được khuấy chứa 61,3 g 3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (396 mmol), 92,4 g axit periodic (405 mmol), 1 L axit axetic, 200 mL nước, 6 mL axit sulfuric đặc, và 203 g iot (799 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C và khuấy trong 3 giờ. Làm nguội huyền phù này đến nhiệt độ trong phòng sau đó bổ sung 940 mL dietyl ete vào và tiếp tục khuấy hỗn hợp ở 10°C trong 30 phút. Kết tủa được lọc ra, rửa bằng hỗn hợp 2:1 của dietyl ete và etanol (100 mL), cuối cùng bằng dietyl ete (3×250 mL), sau đó nó được làm khô bằng không khí để thu được sản phẩm dưới dạng bột màu vàng nâu. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,60 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H)

Bước B: Ví dụ điều chế 1b

Bổ sung 64 mL *N,N*-dimetylanilin vào huyền phù đặc được khuấy kỹ chứa 180 g 5,6-diiodo-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (445 mmol) trong 2,5 L phospho oxyclorea. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 105°C và khuấy trong 1,5 giờ. Làm nguội huyền phù thu được đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung 1,5 L hexan vào đó và khuấy thêm 20 phút. Kết tủa được lọc ra, rửa bằng hexan (3×500 mL) và nước (3×100 mL)

sau đó làm khô bằng không khí để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn tinh thể màu xám. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,88 (s, 1H)

Ví dụ điều chế 1c: 4-clo-5-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

52,8 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 1b (125 mmol) được hòa tan trong 400 mL THF khan và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung 100 mL $t\text{BuMgCl}$ (200 mmol, 2M trong diethyl ete) vào đó trong 15 phút. Sau đó bổ sung 50 mL nước và dung dịch được gạn và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được nghiền bằng sóng âm trong hỗn hợp axetonitril và nước (3:1) và sau đó thu gom bằng cách lọc. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,95 (s, 1H), 8,45 (s, 1H)

Ví dụ điều chế 2a: 4-clo-6-etyl-5-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 6-Etyl-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on

Hỗn hợp chứa 701 g este etyl 2-amino-5-etyl-thiophen-3-carboxylat (3,52 mol) và 2200 mL formamit được gia nhiệt đến 200°C và dung môi có điểm sôi thấp hơn được cất bỏ. Sau 2 giờ, bổ sung tiếp 250 mL formamit vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong một giờ nữa sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được rót vào 7,5 L nước và kết tủa được lọc ra, rửa bằng 1,5 L toluen và 3 L nước sau đó làm khô bằng không khí để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn tinh thể màu nâu. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,40 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 2,85 (qd, 2H), 1,27 (t, 3H)

Bước B: 6-Etyl-5-iodo-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on

Hỗn hợp của 301 g 6-etyl-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (1,67 mol), 847 g iot (3,34 mol), 1040 g bạc sulfat (3,34 mol) và 1,7 L etanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Lọc kết tủa thu được ra và rửa bằng etanol (3 $\times$ 400 mL). Sản phẩm được rửa giải ra khỏi bánh lọc theo quy trình sau: bánh lọc được khuấy với 800 mL DMF ở 50°C trong 1 giờ, sau đó huyền phù được lọc. Quy trình này được lặp lại 6 lần. Các lớp hữu cơ gom lại được bay hơi đến khô để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn tinh thể màu nâu vàng.

Bước C: Ví dụ điều chế 2a

Hỗn hợp của 880 mL phosphos oxyclorea được khuấy và 102 mL *N,N*-dimetylanilin được gia nhiệt đến 95°C và 220 g 6-etyl-5-iodo-3*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (0,719 mol) được nhanh chóng bổ sung ở cùng nhiệt độ này và sau đó được khuấy trong 15 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 80°C và rót hỗn hợp vào hỗn hợp được khuấy chứa nước (1 L), đá nghiền (2 kg) và DCM (700 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút nữa trong khi giữ nhiệt độ dưới 20°C. Các pha được phân ly, lớp vô cơ được chiết bằng DCM (100 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn tinh thể màu nâu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,79 (s, 1H), 3,02 (q, 2H), 1,39 (t, 3H)

Ví dụ điều chế 2b: 5-Bromo-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

75,08 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 1a (200 mmol), 53,63 g 2-(4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (240 mmol), 130 g xesi cacbonat (400 mmol), 2,245 g Pd(OAc)₂ (10 mmol) và 8,50 g ^tBuX-Phos (20 mmol) được nạp vào bình dung tích 2 L. 600 mL THF và 200 mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy qua đêm ở 70°C trong khí quyển argon. THF được bay hơi, và sau đó sản phẩm được thu gom bằng cách lọc. Sản phẩm thô được nghiền bằng sóng âm trong 250 mL axetonitril và lọc lại lần nữa. Sau đó hợp chất theo Ví dụ điều chế 2b được kết tinh ra khỏi EtOH / THF (2:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,02 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H)

Ví dụ điều chế 2c: 4-clo-5-iodo-6-(prop-1-ynyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

42,24 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 1b (100 mmol), 3,509 g Pd(PPh₃)₂Cl (5 mmol) và 1,904 g CuI (10 mmol) được hòa tan trong 400 mL DIPA, sau đó sục khí propyn qua hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm dung môi rửa giải. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,92 (s, 1H), 2,25 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 2d: 4-clo-5-iodo-6-isopropyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 6-Isopropyl-5-iodo-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on

Hỗn hợp chứa 2,858 g (14,7 mmol) 6-isopropyl-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on, 7,468 g (29,4 mmol) iot, 9,175 g (29,4 mmol) bạc sulfat, và 55 mL etanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp bằng Et₂O, kết tủa thu được được lọc ra và sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,49 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,35 (m, 1H, bị chồng lấp bởi tín hiệu H₂O), 1,28 (d, 6H)

MS (M-H): 319,0

Bước B: Ví dụ điều chế 2d

Hỗn hợp của 15 mL (161 mmol) phospho oxyclorea và 1,9 mL (14,7 mmol) *N,N*-dimetylanilin được gia nhiệt đến 95°C và 25,9 g (14,7 mmol) 6-isopropyl-5-iodo-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (0,719 mol) được nhanh chóng bổ sung và sau đó được khuấy trong 15 phút nữa ở nhiệt độ này. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 80°C và rót vào hỗn hợp được khuấy chứa nước đá (300 g) và EtOAc (200 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút nữa trong khi giữ nhiệt độ dưới 20°C. Phân ly các pha, lớp vô cơ được chiết bằng EtOAc (100 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaHCO₃. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 3,63 (septet, 1H), 1,41 (d, 6H)

MS (M+H): 339,0

Ví dụ điều chế 3a: Axit (2*R*)-2-[(6-etyl-5-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]-3-phenyl-propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế 2a làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và D-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 3a.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,44 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 5,07 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,82 (q, 2H), 1,22 (t, 3H)

HRMS tính được cho $C_{17}H_{16}N_3O_2S$: 453,0008; phát hiện được: 454,0064 (M+H).

Ví dụ điều chế 4a: 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno [2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế 1c làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế B4 làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, và tinh chế sản phẩm bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm các dung môi rửa giải để thu được 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,32 (br s, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)

Bước B: Ví dụ điều chế 4a

10,935 g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin (25 mmol) được hòa tan trong 250 mL THF khan và làm lạnh xuống $-78^\circ C$. Bổ sung từng giọt của 25 mL dung dịch LDA (50 mmol, 2M trong THF, heptan, etyl benzen) vào trong khí quyển Argon và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Sau đó bổ sung 12,69 g (50 mmol) iot vào ở $-78^\circ C$ và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NH_4Cl sau đó bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm các dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4a. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,34 (br s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 4b: 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4a** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 2-(2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **4b**. MS: (M+H). = 503,0

Ví dụ điều chế **4c**: 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4a** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **4c**.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,93 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,58 (br s, 4H), 2,38 (br s, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H)

HRMS tính được cho C₂₄H₂₃N₄O₂FSCl₂: 520,0903; phát hiện được: 521,0972 (M+H).

Ví dụ điều chế **4d**: 2-clo-4-(4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenol

Bước A: [2-clo-4-(4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **1c** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **B3** làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được [2-clo-4-(4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,95 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H)

Bước B: [2-clo-4-(4-clo-6-iodothieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan

33,7 g [2-clo-4-(4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan (72 mmol) được hòa tan trong 300 mL THF khan và làm lạnh đến -78°C. Bổ sung từng giọt 43,2 mL dung dịch LDA (86,4 mmol, 2M trong THF, heptan,

ethyl benzen) trong khí quyển Argon và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Sau đó bổ sung 23,8 g iot (93,7 mmol) vào ở -78°C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NH_4Cl sau đó bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,91 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H)

Bước C: Ví dụ điều chế 4d

10,0 g [2-clo-4-(4-clo-6-iodothieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan (16,85 mmol) được hòa tan trong 100 mL THF khan và 18,5 mL dung dịch TBAF (18,5 mmol, 1M trong THF) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch HCl 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4d. HRMS tính được cho $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{OS}$: 435,8701, phát hiện được: 436,8780 (M+H).

Ví dụ điều chế 4e: 2-[2-clo-4-(4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-*N,N*-dimetyl-etanamin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4d làm dẫn xuất phenol thích hợp và *N,N*-dimetyletanolamin làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4e. MS (M+H).: 508,0

Ví dụ điều chế 4f: 2-clo-4-[4-clo-6-(3-thienyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-metyl-phenol

Sử dụng Quy trình chung IIIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4d làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và este pinacol thiophen-3-boronat làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4f. MS (M+H).: 393,0

Ví dụ điều chế 4g: 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(3-thienyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4f làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4g.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,94 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,21 (t, 1H), 2,77 (t, 1H), 2,56 (br, 4H), 2,33 (br, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H)

HRMS tính được cho C₂₄H₂₄Cl₂N₄OS₂: 518,0769; phát hiện được: 519,0852 (M+H).

Ví dụ điều chế 4h: 4-[2-[2-clo-4-[4-clo-6-(3-thienyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-metyl-phenoxy]etyl]morpholin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4f làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-morpholinoetanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4h.

Ví dụ điều chế 4i: 4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: etyl 2-amino-4-(1-naphtyl)thiophen-3-carboxylat

50,00 g 1-(1-naphtyl)etanon (293,8 mmol), 43,66 g etyl xyanoaxetat (386,0 mmol), 18,84 g lưu huỳnh (587,5 mmol), 8,4 mL AcOH và 38,39 g morpholin được hòa tan trong 300 mL EtOH và khuấy ở 60°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không, và tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-amino-4-(1-naphtyl)thiophen-3-carboxylat. HRMS tính được cho C₁₇H₁₅NO₂S: 297,0823; phát hiện được: 298,0891 (M+H).

Bước B: 5-(1-naphtyl)-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on

9,40 g etyl 2-amino-4-(1-naphtyl)thiophen-3-carboxylat (31,6 mmol) được hòa tan trong 45 mL formamit và khuấy ở 200°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Làm nguội hỗn hợp thu được nhiệt độ trong phòng và rót vào nước. Chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước, sau đó làm khô để thu được 5-(1-naphtyl)-3H-thieno[2,3-

d] pyrimidin-4-on. HRMS tính được cho $C_{16}H_{10}N_2OS$: 278,0514; phát hiện được: 279,0582 (M+H).

Bước C: Ví dụ điều chế 4i

8,50 g 5-(1-naphtyl)-3*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (30,5 mmol), 4,07 g *N,N*-dimetylanilin (33,6 mmol) và 22,8 mL phospho oxyclorea (244 mmol) được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và tái kết tinh ra khỏi axetonitril để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4i. HRMS tính được cho $C_{16}H_9N_2SCl$: 296,0175; phát hiện được: 297,0255 (M+H).

Ví dụ điều chế 4j: 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*] pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế 2a làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (3-clo-2-metyl-phenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,89 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,17 (t, 3H)

HRMS tính được cho $C_{15}H_{12}Cl_2N_2S$: 322,0098; phát hiện được: 323,0164 (M+H).

Ví dụ điều chế 4k: 4-clo-6-etyl-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế 2a làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và este neopentyl glycol 1-naphtalenboronat làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4k.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,91 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (tm, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (tm, 1H), 7,33 (dm, 1H), 2,61 (q, 2H), 1,13 (t, 3H)

HRMS tính được cho $C_{18}H_{13}ClN_2S$: 324,0488; phát hiện được: 325,0562 (M+H).

Ví dụ điều chế 4l: 4-clo-6-metyl-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IVa và metyl-iodua làm chất ái điện tử thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4l.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,90 (s, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,54 (td, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,28 (s, 3H)

MS (M+H): 311,0

Ví dụ điều chế 4m: [4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]metanol

Bước A: 4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyt

Sử dụng Quy trình chung IVa và DMF làm chất ái điện tử thích hợp, thu được 4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,65 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,68-7,52 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,33 (d, 1H)

Bước B: Ví dụ điều chế 4m

4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyt được hòa tan trong THF:MeOH 1:1 (4 mL/mmol) và 3 đương lượng NaBH_4 được bổ sung ở 0°C . Khuấy hỗn hợp trong 10 phút, sau đó chấm dứt phản ứng bằng dung dịch axit xitric 1M. Chiết hỗn hợp này bằng DCM, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được Ví dụ điều chế 4m.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,99 (t, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H)

MS (M+H): 327,0

Ví dụ điều chế 4n1 và Ví dụ điều chế 4n2: 1-[4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]etanol

Sử dụng Quy trình chung IVa và axetaldehyt làm chất phản ứng ái điện tử thích hợp, thu được sản phẩm thô dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp này được tách bằng cách sắc ký nhanh tuần tự sử dụng DCM-axeton và heptan-MTBE làm dung môi rửa giải. Thứ tự rửa giải của các cặp đồng phân không đối quang là giống nhau trong cả hai hệ dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví

dự điều chế 4n1 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn (raxemat).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,85 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,53 (d, 3H)

MS (M+H): 341,0

Hợp chất theo Ví dụ điều chế 4n2 thu được dưới dạng chất đồng phân đối quang rửa giải muộn hơn (raxemat).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,85 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,27 (chồng lấp, 1H), 4,98 (m, 1H), 2,14 (d, 1H), 1,35 (d, 3H)

MS (M+H): 341,0

Ví dụ điều chế 4o: 1-[4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]etanon

157 mg chất phản ứng Dess-Martin (0,37 mmol) được hòa tan trong 2 mL DCM, sau đó hỗn hợp của hợp chất theo Ví dụ điều chế 4n1 và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4n2 (120 mg, 0,35 mmol) được hòa tan trong 10 mL DCM) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng DCM, rửa bằng dung dịch NaOH và dung dịch NaHCO_3 và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được Ví dụ điều chế 4o.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,09 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 1,71 (s, 3H)

MS (M+H): 339,0

Ví dụ điều chế 4p: 2-[4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]propan-2-ol

Sử dụng Quy trình chung IVa và axeton làm chất ái điện tử thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4p.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 2,53 (br s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)

MS (M+H): 355,0

Ví dụ điều chế 4q: 4-clo-6-isopropyl-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 6-isopropyl-5-(1-naphtyl)-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on

250 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 4p (0,705 mmol) và 1,75 mL Et₃SiH (10,9 mmol) được cho vào bình và xử lý với 10 mL TFA ở -10°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng DCM, trung hòa bằng K₂CO₃ rắn và dung dịch NaHCO₃. Sau khi tách các pha, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được 6-isopropyl-5-(1-naphtyl)-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on dưới dạng chất trung gian thô. MS (M+H): 321,0

Bước B: Ví dụ điều chế 4q

2 mL phospho oxyclorua và 0,161 mL *N,N*-dimetylanilin (1,27 mmol) được cho vào bình trong khí quyển Argon và 1,22 g 6-isopropyl-5-(1-naphtyl)-3H-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on được bổ sung vào hỗn hợp thành từng phần trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá được khuấy. Môi trường nước thu được được trung hòa bằng cách cẩn thận bổ sung NaHCO₃ rắn. Sau khi sự bay hơi khí chấm dứt, sản phẩm được chiết ba lần bằng DCM. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4q.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 3,02 (septet, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,20 (d, 3H)

MS (M+H): 339,0

Ví dụ điều chế 4r: 4-clo-6-(diflometyl)-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

0,250 g 4-clo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyt (Bước A hợp chất trung gian trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ điều chế 4m, 0,77 mmol) được hòa tan trong 7 mL DCM, sau đó bổ sung 270 μl DAST (1,16 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa.

Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng DCM và rửa bằng nước, sau đó bằng dung dịch NaHCO_3 và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4r.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,47 (t, 1H)

MS (M+H): 347,0

Ví dụ điều chế 4s: 4-clo-6-iodo-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IVa và iod làm chất phản ứng ái điện tử thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4s.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,94 (s, 1H), 8,10 (dm, 1H), 8,05 (dm, 1H), 7,66 (dm, 1H), 7,56 (tm, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (tm, 1H), 7,31 (dm, 1H)

HRMS tính được cho $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{SClI}$: 421,9141; phát hiện được: 422,9211 (M+H).

Ví dụ điều chế 4t: 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế 1c làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (3-clo-2-metyl-phenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,89 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 2,14 (s, 3H)

Bước B: Ví dụ điều chế 4t

Sử dụng Quy trình chung IVa và 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin thay cho hợp chất theo Ví dụ điều chế 4i và iod làm chất phản ứng ái điện tử thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4t. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,82 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 4u: 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-isopropyl-thieno[2,3-*d*] pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế 2d làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (3-clo-2-metyl-phenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4u.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,90 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 2,94 (septet, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,22 (d, 3H)

HRMS tính được cho $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SCl}_2$: 336,0255; phát hiện được: 337,0335 (M+H).

Ví dụ điều chế 4v: 4-clo-6-etyl-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Hỗn hợp của 0,664 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 2a (2,0 mmol), 0,400 g axit 1*H*-indol-4-ylboronic (1,2 đương lượng, 2,4 mmol), 44,9 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%, 0,2 mmol), 152 mg $\text{PCy}_3 \times \text{HBF}_4$ (20 mol%, 0,4 mmol), 1,96 g Cs_2CO_3 (3,0 đương lượng, 6,0 mmol) trong 7,3 mL dimetoxietan và 7,3 mL nước được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 100°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua đệm Celite, rửa bằng 2×10 mL MTBE và 2×10 mL nước. Hai lớp của dịch lọc được phân ly và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng nước (chứa TFA 0,1%) và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4v.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,22 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,49 (dm, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,95 (dm, 1H), 5,96 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,14 (t, 3H)

HRMS tính được cho $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$: 313,0440; phát hiện thấy 314,0508 (M+H).

Ví dụ điều chế 4w: 4-clo-5-(1-*naphtyl*)-6-vinyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4s làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và este pinacol vinylboronat làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4w.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,95 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,45 (d, 1H)

HRMS tính được cho $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{S}$: 322,0331; found 323,0415 (M+H).

Ví dụ điều chế 4x: 4-clo-5-(1-*naphtyl*)-6-[(*E/Z*)-prop-1-enyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Bước A: 5,5-dimetyl-2-[(Z/E)-prop-1-enyl]-1,3,2-dioxaborinan

Bổ sung 20 mg nhựa trao đổi ion Amberlyst 15H⁺ vào dung dịch chứa 0,172 g axit (Z)-prop-1-en-1-yl boronic (2,0 mmol, hỗn hợp chất đồng phân Z/E 9:1) và 0,208 g neopentyl glycol (2,0 mmol) trong 6 mL 2-Me-THF và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sự chuyển hóa được theo dõi bằng cách đo ¹H-NMR trong dung dịch CDCl₃. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, rửa bằng 2 × 3 mL 2-Me-THF và cô dịch lọc trong chân không. Vật chất thô thu được là đủ tinh khiết cho bước tiếp theo dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân Z/E 87:13 theo kết quả đo NMR. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,57-6,43 (m, 1H), 5,39-5,27 (dd, 1H), 3,67 (s, 4H), 1,95-1,83 (dd, 3H), 0,97 (s, 6H)

Bước B: Ví dụ điều chế 4x

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4s làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và 5,5-dimetyl-2-[(Z/E)-prop-1-enyl]-1,3,2-dioxaborinan (hỗn hợp Z/E, Bước A) làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4x dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân Z/E 63:37.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,95-8,90 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,45-5,90 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 2,06-1,72 (dd, 3H)

HRMS tính được cho C₁₉H₁₃ClN₂S: 336,0488; phát hiện: 337,0541 (M+H).

Ví dụ điều chế 4y: 4-clo-6-isopropenyl-5-(1-naphtyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4s làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và 2-isopropenyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4y.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55-7,37 (m, 5H), 5,23 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 1,65 (dd, 3H)

HRMS tính được cho C₁₉H₁₃ClN₂S: 336,0488; phát hiện: 337,0551 (M+H).

Ví dụ điều chế 4z: 4-clo-5-(1-naphtyl)-6-[(E)-prop-1-enyl]thieno[2,3-d]pyrimidin

Bước A: 5,5-dimetyl-2-[(*E*)-prop-1-enyl]-1,3,2-dioxaborinan

Bổ sung 20 mg nhựa trao đổi ion Amberlyst 15H⁺ vào dung dịch chứa 0,172 g axit (*E*)-prop-1-en-1-yl boronic (2,0 mmol) và 0,208 g neopentyl glycol (2,0 mmol) trong 6 mL 2-Me-THF và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sự chuyển hóa được theo dõi bằng cách đo ¹H-NMR trong dung dịch CDCl₃. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, rửa bằng 2 × 3 mL 2-Me-THF và cô dịch lọc trong chân không. Vật chất thô thu được là đủ tinh khiết cho bước tiếp theo. Nó chỉ chứa chất đồng phân lập thể *E*. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,57 (m, 1H), 5,39 (dd, 1H), 3,63 (s, 4H), 1,83 (dd, 3H), 0,97 (s, 6H)

Bước B: Ví dụ điều chế 4z

Sử dụng Quy trình chung IIcIIIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4s làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 5,5-dimetyl-2-[(*E*)-prop-1-enyl]-1,3,2-dioxaborinan (Bước A) làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 4z.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,90 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 1,72 (dd, 3H)

HRMS tính được cho C₁₉H₁₃ClN₂S: 336,0488; phát hiện: 337,0550 (M+H).

Ví dụ điều chế 5a: Axit (2*R*)-2-[[5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4t làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và D-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, tổng hợp được hợp chất theo Ví dụ điều chế 5a. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải và thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 5a dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang 1:1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13,15 (br s, 1H), 8,42-8,41 (s, 1H), 7,62-7,54 (d, 1H), 7,39-7,17 (t, 1H), 7,21-7,01 (m, d, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,82-6,79 (d, 1H), 5,15-5,11 (d, 1H), 4,82-4,76 (q, 1H), 3,23-3,14 (dd, 1H), 2,73-2,67 (dd, 1H), 2,02-1,80 (s, 3H)

HRMS tính được cho C₂₂H₁₇N₂O₂SClI: 548,9775; phát hiện: 549,9842 và 549,9864 (M+H).

Ví dụ điều chế 5b: Axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)metoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4a** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A1** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sau đó tinh chế bằng HILIC, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 5b dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. MS: (M+H). = 802,0

Ví dụ điều chế 5c: Axit (2*R*)-2-[[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[(2-etylpyrazol-3-yl)metoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4a** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A7** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sau đó là tinh chế bằng HILIC, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 5c dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. MS: (M+H). = 816,0

Ví dụ điều chế 6a: axit (2*R*)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **2b** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp, và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 6a, hợp chất này được tách ra bằng cách lọc.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,90 (br s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H)

MS (M+H).: 488,0

Ví dụ điều chế 6b: Axit (2*R*)-3-(2-hydroxyphenyl)-2-[(5-iodo-6-prop-1-ynyl)-thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]amino]propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **2c** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp, và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 6b. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc thay vì bằng cách sắc ký. MS: (M+H). = 480,0

Ví dụ điều chế 6c: methyl (2*R*)-2-[(6-ethyl-5-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]-3-phenyl-propanoat

3,246 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 2a (10 mmol), 3,70 g [(1*R*)-1-benzyl-2-methoxy-2-oxo-ethyl] amoni clorua (17 mmol) và 13,03 g Cs₂CO₃ (40 mmol) được hòa tan trong 15 mL DMSO và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N₂ cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 2M đến pH=1 và chiết bằng 2 × 300 mL EtOAc. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch NaHCO₃, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 6c.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,39 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,82 (q, 2H), 1,23 (t, 3H)

HRMS tính được cho C₁₈H₁₈IN₃O₂S: 467,0164; phát hiện: 468,0242 (M+H).

Ví dụ điều chế 7a: ethyl (2*R*)-2-[[5-[3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Bước A: axit (2*R*)-2-[[5-[3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

Sử dụng Quy trình chung IId và hợp chất theo Ví dụ điều chế **6a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **B4** làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được axit (2*R*)-2-[[5-[3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-

yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic. HRMS tính được cho $C_{35}H_{35}ClFN_5O_4S$: 675,2082; phát hiện: 676,2097 (M+H).

Bước B: Ví dụ điều chế 7a

Hòa tan 2,3 g axit (2*R*)-2-[[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic (3,4 mmol) trong 20 mL HCl 1,25M trong EtOH và khuấy ở 40°C qua đêm. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7a. HRMS tính được cho $C_{37}H_{39}ClFN_5O_4S$: 703,2395; phát hiện: 704,2417 (M+H).

Ví dụ điều chế 7ad2: etyl (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Bước A: axit (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

Sử dụng Quy trình chung IId và hợp chất theo Ví dụ điều chế **6a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **B4** làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được axit (2*R*)-2-[[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tách bằng cách sắc ký nhanh sử dụng các dung môi rửa giải dùng cho HILIC. Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước được thu gom làm hợp chất theo Ví dụ điều chế 7a1, MS (M+H): 676,2

Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu gom làm hợp chất theo Ví dụ điều chế 7a2, MS (M+H): 676,2

Bước B: Ví dụ điều chế 7ad2

Hòa tan 44,51 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 7a2 (6,67 mmol) trong 85 mL HCl 1,25M trong EtOH và khuấy ở 40°C qua đêm. Sau đó cẩn thận pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7ad2.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00 (td, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,60 (td, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,54 (br, 4H), 2,36 (dd, 1H), 2,30 (br, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,10 (t, 3H)

HRMS tính được cho C₃₇H₃₉ClFN₅O₄S: 703,2395; phát hiện: 704,2450 (M+H).

Ví dụ điều chế 7b: etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Bước A: axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **6b** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **B4** làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, Ataphos làm chất xúc tác và THF:nước 3:1 làm dung môi, thu được hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Các chất này được tách bằng cách sắc ký nhanh sử dụng các dung môi rửa giải dùng cho HILIC. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu gom làm axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic. MS: (M+H): 620,2

Bước B: Ví dụ điều chế 7b

Hòa tan 2,3 g axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic (3,71 mmol) trong 20 mL HCl 1,25M trong EtOH và khuấy

ở 40°C qua đêm. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng EtOAc hoặc DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7b.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,47 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,60 (td, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,55 (br, 4H), 2,40 (dd, 1H), 2,30 (br, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)

HRMS tính được cho C₃₄H₃₈ClN₅O₄S: 647,2333; phát hiện: 648,2385 (M+H).

Ví dụ điều chế 7c: ethyl (2*R*)-2-[[5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-methyl-phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat

Bước A: axit (2*R*)-2-[[5-(5*S*_a)-5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-methyl-phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

Sử dụng Quy trình chung IId và hợp chất theo Ví dụ điều chế **6b** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **B5** làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Các chất này được tách bằng cách sắc ký nhanh sử dụng Các dung môi rửa giải dùng cho HILIC. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu gom làm axit (2*R*)-2-[[5-(5*S*_a)-5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-methyl-phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic. MS (M+H): 565,2

Bước B: Ví dụ điều chế 7c

Hòa tan 2,3 g axit (2*R*)-2-[[5-(5*S*_a)-5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-methyl-phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic (4,07 mmol) trong 20 mL HCl 1,25M trong EtOH và khuấy ở 40°C qua đêm. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7c.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,60 (td, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,39 (dd, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)

HRMS tính được cho $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 592,1911; phát hiện: 593,1954 ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ điều chế 7d: ethyl (2*R*)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Hòa tan 2,5 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 6a (5,1 mmol) trong 20 mL HCl 1,25M trong EtOH và khuấy ở 40°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng dung dịch nước NaHCO_3 và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7d. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (td, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 1,17 (t, 3H)

Ví dụ điều chế 7e: methyl (2*R*)-2-[[6-ethyl-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat

Hòa tan 934 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 6c (2 mmol), 903 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế B6 (2,4 mmol), 231 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 mmol), 662 mg Ag_2CO_3 (2,4 mmol) và 81 μL metanol (2 mmol) trong 20 mL 2-Me-THF và khuấy trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 110°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Lọc hỗn hợp qua Celite, pha loãng bằng 100 mL EtOAc sau đó bổ sung 2,5 mL TBAF (dung dịch 1M trong THF) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó rửa hỗn hợp này bằng dung dịch NH_4Cl và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7e dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,43-8,43 (s, 1H), 7,26-6,80 (m, 7H), 6,76-6,64 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,66-3,65 (s, 3H), 3,16-3,13 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,07-1,80 (s, 3H), 1,18-1,17 (t, 3H)

MS (M+H).: 448,2

Ví dụ điều chế 7f: methyl (2*R*)-2-[[5-(3,5-diclo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat

Hòa tan 402 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 7e (0,898 mmol) và 300 mg NCS (2,245 mmol) trong 5 mL THF và khuấy ở 60°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không, tinh chế cặn còn lại bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,46-10,44 (s, 1H), 8,40-8,38 (s, 1H), 7,29-7,24 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,80-6,78 (d, 2H), 5,09-5,01 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,59-3,58 (s, 3H), 3,15-3,13 (dd, 1H), 2,78-2,61 (dd, 1H), 2,53 (q, 2H), 2,02-1,84 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)

HRMS tính được cho C₂₅H₂₃Cl₂N₃O₃S: 515,0837; phát hiện: 516,0908 (M+H).

Ví dụ điều chế 7g: methyl (2*R*)-2-[[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế **6c** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **B2** làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7g dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. MS (M+H).: 482,1

Ví dụ điều chế 7gd1: methyl (2*R*)-2-[[5(*S*_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat

Các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo Ví dụ điều chế 7g được tách bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu gom làm hợp chất theo Ví dụ điều chế 7gd1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,10 (t, 3H)

HRMS tính được cho C₂₅H₂₄ClN₃O₃S: 481,1227; phát hiện: 482,1313 (M+H).

Ví dụ điều chế 7h: axit (2*R*)-2-[[6-etyl-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4v làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7h dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,71-12,59 (br s, 1H), 11,48-11,37 (s, 1H), 8,35-8,30 (s, 1H), 7,64-7,53 (d, 1H), 7,45-7,39 (dd, 1H), 7,30-7,08 (t, 1H), 7,17-6,33 (m, 6H), 6,07-6,01 (s, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,59/4,50 (m, 1H), 2,98-2,83 (dd, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,35-2,15 (dd, 1H), 1,11-1,09 (t, 3H)

HRMS tính được cho C₂₅H₂₂N₄O₂S: 442,1463; phát hiện: 443,1529 và 443,1538 (M+H).

Ví dụ điều chế 7i: metyl (2*R*)-2-[[5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat

Bước A: metyl (2*R*)-2-[[6-etyl-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat

Hòa tan 8,87 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 7h (20 mmol) trong 60 mL MeOH và bổ sung 5,88 mL H₂SO₄ đặc (60 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N₂ trong 2 giờ. Sau đó rót hỗn hợp này vào nước đá, lọc kết tủa để thu được metyl (2*R*)-2-[[6-etyl-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,52-11,43 (s, 1H), 8,39-8,34 (s, 1H), 7,65-7,57 (d, 1H), 7,47-7,42 (t, 1H), 7,30-7,11 (dd, 1H), 7,18-6,79 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,05 (dt, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 3,55-3,41 (s, 3H), 2,91-2,77 (dd, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,37-2,23 (dd, 1H), 1,11-1,10 (t, 3H)

MS (M+H): 457,2 và 457,2

Bước B: Ví dụ điều chế 7i

8,477 g methyl (2*R*)-2-[[6-ethyl-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat (18,5 mmol), 2,47 g NCS (18,5 mmol) và 30 mL THF tuyệt đối được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó rót hỗn hợp này vào nước đá và chiết bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7i dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,73-11,65 (d, 1H), 8,35-8,31 (s, 1H), 7,63-7,56 (d, 1H), 7,62-7,54 (d, 1H), 7,44-7,15 (dd, 1H), 7,20-7,03 (m, 3H), 7,04-6,84 (d, 1H), 6,70-6,44 (dm, 2H), 5,09-4,98 (d, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,51-3,38 (s, 3H), 2,93-2,81 (dd, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,46-2,29 (dd, 1H), 1,10-1,09 (t, 3H)

HRMS tính được cho C₂₆H₂₃ClN₄O₂S: 490,1230; phát hiện: 491,1282 và 491,1316 (M+H).

Ví dụ điều chế 7j: 4-clo-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Hỗn hợp của 1,099 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 4v (3,5 mmol) và 0,572 g NCS (4,2 mmol) trong 20 mL CCl₄ được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó rót hỗn hợp này lên đá bào, và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được 4-clo-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin, hợp chất theo Ví dụ điều chế 7j. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,79 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 2,73 (m, 2H), 1,24 (t, 3H)

Ví dụ điều chế 8a: (*E*)-4-(Dimethylamino)-1,1-dimethoxy-but-3-en-2-on

502,1 g 1,1-dimethoxypropan-2-on (4,25 mol) và 506,4 g 1,1-dimethoxy-*N,N*-dimethyl-metanamin (4,25 mol) được trộn trong bình dung tích 2 L và khuấy ở 105°C trong 3 giờ. MeOH được tạo thành được loại bỏ liên tục bằng cách cất. Khi sự tạo thành MeOH chấm dứt (ở nhiệt độ đỉnh 65°C), hỗn hợp phản ứng được cất trong chân

không (giảm áp suất từ từ xuống 30 mbar) để loại bỏ các sản phẩm phụ và các nguyên liệu ban đầu không phản ứng. Sản phẩm thô được cất ở áp suất 0,1 mbar. Các phân đoạn được thu gom giữa khoảng nhiệt độ đỉnh 107 đến 118°C (nhiệt độ bể là 160 đến 165°C) để thu được dầu màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,59 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 8b: 4-(Dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin

Bước A: 4-(Dimetoxymetyl)-2-metylsulfanyl-pyrimidin

198 g natri metoxit (3,67 mmol) được hòa tan trong 3 L MeOH và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng phần của 322 g thiocarbamit (4,23 mol) vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt của 488 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 8a (2,82 mol) vào ở 0°C, sau đó gia nhiệt hỗn hợp đến 70°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung từng giọt của 237 mL metyl iodua (3,81 mol) vào, giữ nhiệt độ dưới 28°C, và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối. Các lớp nước gom lại được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong 500 mL Et_2O , lọc qua đệm silic oxit, sử dụng Et_2O làm dung môi rửa giải. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,69 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)

Bước B: Ví dụ điều chế 8b

Bổ sung từng phần của 752 g Oxone® (kali peroxymonosulfat, 1220 mmol) vào dung dịch chứa 180 g 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfanyl-pyrimidin (940 mmol) trong 1,5 L metanol và 1,5 L nước ở -5°C, sau đó khuấy ở 0°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm đến một nửa thể tích sử dụng bể 30°C và sau đó hỗn hợp được lọc, và kết tủa được rửa bằng DCM. Dịch lọc được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,98 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,47 (s, 6H), 3,39 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 9a: methyl (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat hydroclorua

Khuấy 24,6 g axit (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic (136 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 900 mL dung dịch HCl 3M trong metanol trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm giữ nhiệt độ bề dưới 40°C. Phần cặn thu được nghiền bằng diethyl ete để thu được sản phẩm dưới dạng bột sáng có màu kem. HRMS tính được cho C₁₁H₁₅NO₃ (bazơ tự do): 209,1052; phát hiện: 210,1128 (M+H).

Ví dụ điều chế 9b: methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

16,7 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 9a (73,0 mmol) được tạo huyền phù trong 180 mL DCM. 30,5 mL (219 mmol) TEA được bổ sung vào đó và dung dịch được làm lạnh bằng cách sử dụng bể nước đá. Bổ sung từ từ dung dịch chứa 15,6 g di-*tert*-butyl bicarbonat (73,0 mmol) trong 75 mL DCM vào đó (2,5 giờ). Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung 100 mL nước vào và pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước, dung dịch HCl 1M và cuối cùng lại bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu sản phẩm dưới dạng dầu.

Ví dụ điều chế A1: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)methoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và (2-methylpyrazol-3-yl)metanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế A1. MS (M+H).: 276,2

Ví dụ điều chế A2: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[(2-ethoxypyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và hợp chất theo Ví dụ điều chế C1 làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế A2. MS (M+H).: 318,1

Ví dụ điều chế A3: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[(2-butylpyrazol-3-yl)methoxy]phenyl]-propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C2** làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A3**. MS (M+H).: 318,2

Ví dụ điều chế A4: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[[2-(2-metoxypheⁿyl)pyrimidin-4-yl]metoxy] phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C3** làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A4**. MS (M+H).: 380,2

Ví dụ điều chế A5: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-(2-pyridylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và 2-pyridylmetanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A5**. MS (M+H).: 273,1

Ví dụ điều chế A6: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-(2,2,2-trifloetoxypheⁿyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXb và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat làm chất phản ứng alkyl hóa thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A6**. MS (M+H).: 264,1

Ví dụ điều chế A7: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[(2-etylpyrazol-3-yl)metoxy]phenyl]-propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và (2-etylpyrazol-3-yl)metanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A7**. HRMS tính được cho C₁₅H₁₉N₃O₃: 289,1426, phát hiện được: 290,1512 (M+H).

Ví dụ điều chế A8: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[[2-(2,2,2-trifloetoxypyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C8** làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A8**. MS (M+H).: 372,1

Ví dụ điều chế A9: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[2-(dimethylamino)-2-oxo-etoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXb và 2-clo-*N,N*-dimetylaxetamit làm chất phản ứng alkyl hóa thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A9**. MS (M+H).: 267,1

Ví dụ điều chế A10: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-(2-xyclopentyletoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và 2-xyclopentyletanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A10**. MS (M+H).: 278,2

Ví dụ điều chế A11: axit (2*R*)-2-amino-3-(2-phenetyloxyphenyl)propanoic hydroclorua

Sử dụng Quy trình chung IXa và 2-phenyletanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A11**. MS (M+H).: 286,1

Ví dụ điều chế A12: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-(3-phenylpropoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và 3-phenylpropan-1-ol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A12**. MS (M+H).: 300,2

Ví dụ điều chế A13: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[(3-clophenyl)metoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và (3-clophenyl)metanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A13**. MS (M+H).: 306,1

Ví dụ điều chế A14: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A14**. MS (M+H).: 308,2

Ví dụ điều chế A15: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-(2-dimetylaminoetyloxy)phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và 2-(dimetylamino)etanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A15**. MS (M+H).: 253,2

Ví dụ điều chế A16: axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[3-(dimetylamino)propoxy]phenyl]propanoic

Sử dụng Quy trình chung IXa và 3-(dimetylamino)propan-1-ol làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **A16**. MS (M+H).: 267,2

Ví dụ điều chế B1: 3-metyl-4-(3,3,4,4-tetrametylborolan-1-yl)-1*H*-indol

Hòa tan 1,87 g 4-bromo-3-metyl-1*H*-indol (8,9 mmol), 5,028 g bis(pinacolato)diboron (19,6 mmol), và 2,65 g kali axetat (26,7 mmol) trong 35 mL DMF khan trong khí quyển Argon, sau đó bổ sung 652 mg [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,89 mmol) vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 85°C và khuấy cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế B1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (br s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 2,47 (d, 3H), 1,40 (s, 12H)

HRMS tính được cho C₁₅H₂₀NO₂B: 257,1587; phát hiện: 258,1665 (M+H).

Ví dụ điều chế B2: 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Bước A: (4-Bromo-2-clo-phenoxy)-trimetyl-silan

20,8 g 4-bromo-2-clo-phenol (100 mmol) được hòa tan trong 150 mL THF khan sau đó bổ sung 24,2 g HMDS (150 mmol) vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong khí quyển argon trong 1,5 giờ sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 0,26 (s, 9H)

Bước B: 4-Bromo-2-clo-3-metyl-phenol

Bổ sung từng giọt của 48 mL dung dịch ⁿBuLi (120 mmol, 2,5M trong hexan) vào dung dịch chứa 12,1 g DIPA khan (120 mmol) trong 250 mL THF khan ở -78°C trong khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ này sau đó bổ sung từng giọt của 28,0 g (4-bromo-2-clo-phenoxy)-trimetyl-silan (100 mmol) vào đó. Sau 2,5 giờ, bổ sung từng giọt của 21,3 g MeI (150 mmol) sau đó bề làm nguội được lấy ra và khuấy hỗn hợp qua đêm. Chấm dứt phản ứng bằng 100 mL dung dịch NH₄OH và 200 mL dung dịch NH₄Cl sau đó chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Khối sẫm màu thu được được

hồi lưu vài lần với hexan tinh khiết (các phân ước 150-150 mL) và được gạn ra để lại lắng sau chất dẻo dính màu đen. Các pha hữu cơ gom lại được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được 19,0 g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H)

Bước C: (4-Bromo-2-clo-3-metyl-phenoxy)-trimetyl-silan

20,8 g HMDS (129 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 19,0 g 4-bromo-2-clo-3-metyl-phenol (86,0 mmol) trong 150 mL THF khan. Khuấy hỗn hợp ở 85°C trong bóng khí argon trong 1,5 giờ và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H).

Bước D: Ví dụ điều chế B2

Dung dịch chứa 25,2 g (4-bromo-2-clo-3-metyl-phenoxy)-trimetyl-silan (86,0 mmol) trong 250 mL THF khan được làm lạnh đến -78°C trong khí quyển argon và sau đó bổ sung từng giọt của 38 mL dung dịch $^n\text{BuLi}$ (94,6 mmol, 2,5M trong hexan) vào đó. Sau 5 phút, bổ sung từng giọt của 19,2 g 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (103 mmol) vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được từ từ để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung hỗn hợp vào 200 mL dung dịch NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được cô trong điều kiện áp suất giảm và cho qua đệm silicagel sử dụng hexan và EtOAc làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thô được tái kết tinh ra khỏi hỗn hợp của EtOAc và hexan để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế B2. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H)

Ví dụ điều chế B3: [2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

Bước A: (4-Bromo-2-clo-phenoxy)-triisopropyl-silan

200 g 4-bromo-2-clo-phenol (0,97 mol) và 126 mL TIPSCl (1,18 mol) được hòa tan trong 1,6 L DCM. 167 g imidazol (2,45 mol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp

ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thu được được hòa tan trong 1,5 L EtOAc. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tạp chất triisopropylsilyl hydroxit được loại bỏ bằng cách cất (120°C ở 0,01 mmHg). Phần cặn thu được được lọc qua đệm silic oxit ngăn với hexan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm (dầu không màu) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,49 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 1,31 (septet, 3H), 1,14 (d, 18H)

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1, $[\text{M}^+]$).

Bước B: (4-Bromo-2-clo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan

76,0 mL DIPA khan (0,54 mol) được hòa tan trong 1,2 L THF khan trong khí quyển argon và 51,2 mL dung dịch $^n\text{BuLi}$ (0,512 mol, 10M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào đó ở -78°C . Khuấy hỗn hợp trong 45 phút ở nhiệt độ này. Sau đó bổ sung từng giọt của 178 g (4-bromo-2-clo-phenoxy)-triisopropyl-silan (0,488 mol) vào ở -78°C và khuấy huyền phù màu trắng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó bổ sung 36,5 mL MeI (0,586 mmol) ở nhiệt độ này và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm mà không có sự làm lạnh tiếp. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong 1,5 L EtOAc, rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được lọc qua đệm silic oxit ngăn sử dụng hexan làm dung môi rửa giải và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,32 (septet, 3H), 1,14 (d, 18H).

Bước C: Ví dụ điều chế B3

178 g (4-bromo-2-clo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (0,472 mol) được hòa tan trong 1,4 L THF khan trong khí quyển argon và 52 mL dung dịch $^n\text{BuLi}$ (0,52 mol, 10M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào đó ở -78°C . Khuấy hỗn hợp trong 5 phút ở nhiệt độ này. Sau đó 116 mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan (0,569 mol) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong 1,5 L EtOAc, rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tạp chất 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được loại bỏ bằng cách cất (80°C ở 0,01 mmHg). Sản phẩm thô được nghiền trong MeOH thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế B3 dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,53 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,32 (m, 3H), 1,12 (d, 18H).

Ví dụ điều chế B4: 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

10,0 g hợp chất theo Ví dụ điều chế B2 (37,2 mmol), 8,7 g 2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etanol (60,3 mmol) và 15,8 g PPh_3 (60,3 mmol) được hòa tan trong 100 mL toluen khan và sau đó 27 mL diethyl azodicarboxylat (60,3 mmol, dung dịch 40% trong toluen) được bổ sung từng giọt vào đó. Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong khí quyển argon cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và 100 mL Et_2O được bổ sung vào đó. Các tinh thể màu trắng kết tủa được lọc ra và rửa bằng Et_2O . Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng CHCl_3 và MeOH làm dung môi rửa giải. Dầu màu nâu nhạt thu được được kết tinh ra khỏi hexan để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế B4 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,29 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Ví dụ điều chế B5: 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

10,0 g hợp chất theo Ví dụ điều chế B2 (37,2 mmol), 5,366 g *N,N*-dimetyletanolamin (60,3 mmol) và 15,8 g PPh_3 (60,3 mmol) được hòa tan trong 100 mL toluen khan và sau đó 27 mL diethyl azodicarboxylat (60,3 mmol, dung dịch 40% trong toluen) được bổ sung từng giọt vào đó. Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong khí quyển argon cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và 100 mL Et_2O được bổ sung vào. Các tinh thể màu

trắng kết tủa được lọc ra và rửa bằng Et₂O. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng CHCl₃ và MeOH làm dung môi rửa giải. Dầu màu nâu nhạt thu được được kết tinh từ hexan để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế B5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,29 (s, 12H).

Ví dụ điều chế B6: [4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan

Bước A: 4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-metyl-phenol

4,675 g axit (4-hydroxy-2-metyl-phenyl)boronic (30,76 mmol), 3,204 neopentyl glycol (32,9 mmol), Amberlyst 15H⁺ và 150 mL 2-Me-THF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N₂ cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó hỗn hợp được lọc qua Celite và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-metyl-phenol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,23 (br s, 1H), 3,75 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,01 (s, 6H).

Bước B: Ví dụ điều chế B6

30,76 mmol 4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-metyl-phenol, 8,56 mL TIPSCl (40 mmol) và 4,19 g imidazol (61,52 mmol) được hòa tan trong 100 mL DCM và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N₂ cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Imidazol hydroclorua được loại bỏ bằng cách lọc, cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế B6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (d, 1H), 6,68-6,66 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,32-1,21 (m, 3H), 1,11 (d, 18H), 1,03 (s, 6H).

Ví dụ điều chế B7: 2-(3-bromo-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

2,362 g 2,6-dibromo-toluen (9,45 mmol) được hòa tan trong 10 mL THF khan trong khí quyển N₂ và làm nguội hỗn hợp đến -78°C. Sau đó 5,2 mL nBuLi (2,0M trong pentan, 10,4 mmol) được bổ sung từng giọt vào và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Sau đó 2,31 mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (11,3 mmol)

được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó chấm dứt phản ứng trong hỗn hợp bằng dung dịch nước NH_4Cl , sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế B7. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Ví dụ điều chế C1: (2-etoxy-pyrimidin-4-yl)metanol

Bước A: 4-(dimetoxymetyl)-2-etoxy-pyrimidin

1500 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 8b (6,46 mmol) được hòa tan trong 60 mL ethanol, sau đó 527 mg natri etoxit (7,75 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn còn lại bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-etoxy-pyrimidin. MS (M+H): 199,2.

Bước B: Ví dụ điều chế C1

Sử dụng Quy trình chung Va và 4-(dimetoxymetyl)-2-etoxy-pyrimidin làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C1. MS (M+H): 155,2.

Ví dụ điều chế C2: (1-Butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metanol

Sử dụng Quy trình chung Vb và 1-butylpyrazol làm alkyl pyrazol thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C2.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,30 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

MS (M+H): 155,2.

Ví dụ điều chế C3: [2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung Vc và muối 2-metoxymethyl-2-(2-metoxymethyl)-pyrimidin của axit axetic làm muối amidin thích hợp, thu được 4-(dimetoxymethyl)-2-(2-metoxymethyl)-pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,93 (d, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (s, 6H).

Bước B: Ví dụ điều chế C3

261 mg 4-(dimetoxymethyl)-2-(2-metoxymethyl)pyrimidin (1,0 mmol) được hòa tan trong 2 mL HCl trong dioxan (dung dịch 4M), sau đó 2 mL nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó 320 mg NaOH (8,0 mmol) được bổ sung từng phần vào đó. Điều chỉnh độ pH đến 8 bằng cách sử dụng dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó 76 mg natri bohydrua (2,0 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 5 mL nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,84 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,75 (s, 3H).

Ví dụ điều chế C4: (1-*tert*-Butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A: 1-*tert*-butyl-5-(dimetoxymethyl)-1*H*-pyrazol

Sử dụng Quy trình chung Vd và *tert*-butylhydrazin hydroclorua làm hydrazin hydroclorua thích hợp, thu được 1-*tert*-butyl-5-(dimetoxymethyl)-1*H*-pyrazol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,34 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,57 (s, 9H).

Lưu ý: 1-*tert*-butyl-3-(dimetoxymethyl)-1*H*-pyrazol cũng thu được. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,75 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

Bước B: Ví dụ điều chế C4

Sử dụng Quy trình chung Ve và 1-*tert*-butyl-5-(dimetoxymethyl)-1*H*-pyrazol làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,27 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 1,56 (s, 9H).

Ví dụ điều chế C5: [2-(2-metoxyletyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyletyl)pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung Vc và 3-metoxyletylpropanamidin hydroclorua làm amidin hydroclorua thích hợp, thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyletyl)-pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,78 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (t, 2H).

Lưu ý: 2-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]-*N,N*-dimetyl-etanamin cũng thu được. MS (M+H): 226,2.

Bước B: Ví dụ điều chế C5

Sử dụng Quy trình chung Va và 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyletyl)-pyrimidin làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (t, 2H).

Ví dụ điều chế C6: [1-(2,2,2-Trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A: 5-(dimetoxymetyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-ol

Sử dụng Quy trình chung Vd với sự vắng mặt của natri metoxit và sử dụng etanol thay cho metanol và 2,2,2-trifloetylhydrazin (70% trọng lượng/trọng lượng trong nước) làm hydrazin thích hợp, thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,83 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,40 (d, 6H), 2,88 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

Bước B: Ví dụ điều chế C6

Sử dụng Quy trình chung Ve và 5-(dimetoxymetyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-ol làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,48 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,46 (t, 1H), 5,08 (q, 2H), 4,56 (d, 2H).

Ví dụ điều chế C7: (2-(Morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol

Bước A: 4-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]morpholin

Hòa tan 25,0 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 8b (107,6 mmol) trong 161 mL morpholin và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó cô hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được 4-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]morpholin.

Bước B: Ví dụ điều chế C7

Sử dụng Quy trình chung Va và 4-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]morpholin làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,35 (d, 1H), 6,75 (dm, 1H), 5,431 (t, 1H), 4,36 (dm, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,63 (m, 4H).

Ví dụ điều chế C8: [2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: 4-(dimetoxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin

Hòa tan 5,00 g hợp chất theo Ví dụ điều chế 8b (21,5 mmol) trong 54 mL axetonitril khan, sau đó bổ sung 5,95 g K_2CO_3 (43,1 mmol) và 3,24 g 2,2,2-trifloetanol (32,3 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp ở 60°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, lọc, rửa chất rắn bằng EtOAc, sau đó cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetoxy) pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,74 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,05 (q, 2H), 3,34 (s, 6H).

Bước B: Ví dụ điều chế C8

Sử dụng Quy trình chung Va và 4-(dimetoxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetoxy) pyrimidin làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C8. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,69 (t, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,51 (d, 2H).

Ví dụ điều chế C9: [2-(2-Flophenyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: 2-Flo-*N'*-hydroxy-benzamidin

Khuấy hỗn hợp gồm 11,48 g hydroxylamin hydroclorua (165 mmol), 13,87 g NaHCO_3 (165 mmol) và 120 mL MeOH ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, bổ sung 10 g 2-flobenzonitril (82,6 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 75°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Bay hơi một phần dung môi trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn thu được được lọc, rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-flo-*N'*-hydroxy-benzamidin.

Bước B: 2-Flobenzamidin

Hòa tan 12,67 g 2-flo-*N'*-hydroxy-benzamidin (81,55 mmol) trong 300 mL AcOH ở 0°C và bổ sung 9,24 mL Ac_2O (97,86 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó bổ sung 630 mg 10% Pd/C vào và khuấy hỗn hợp trong khí quyển H_2 (4 bars) cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Lọc hỗn hợp qua celite và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-flobenzamidin axetat. MS (M(bazơ tự do)+H): 139,4.

Bước C: 4-(Dimetoxymetyl)-2-(2-flophenyl)pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung Vc và 2-flobenzamidin làm amidin thích hợp, thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-flophenyl)pyrimidin. MS (M+H): 249,2.

Bước D: Ví dụ điều chế C9

Sử dụng Quy trình chung Va và 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-flophenyl)pyrimidin làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế C9. MS (M+H): 205,2.

Ví dụ điều chế C10: [2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: *N'*-Hydroxy-2-metoxyetoxy-benzamidin

2 đương lượng hydroxylamin hydroclorua được hòa tan trong MeOH (1mL/mmol), sau đó 2 đương lượng NaHCO₃ được bổ sung vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, sau đó 1 đương lượng 2-metoxyetoxy-benzonitril được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở điều kiện hồi lưu cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. MeOH được bay hơi một phần, phần cặn thu được được lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. *N'*-hydroxy-2-(2-metoxyetoxy)benzamidin thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,48 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (td, 1H), 5,65 (br s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).

MS (M+H): 211,2.

Bước B: 2-metoxyetoxy-benzamidin

8,22 g *N'*-hydroxy-2-(2-metoxyetoxy)benzamidin (39,1 mmol) được hòa tan trong 80 mL AcOH ở 0°C, sau đó 4,43 mL Ac₂O (46,92 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. 575 mg 10% Pd/C được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp trong khí quyển H₂ (4 bars) cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Lọc hỗn hợp qua celite và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(2-metoxyetoxy)benzamidin axetat. MS (M+H): 195,2.

Bước C: 4-(Dimetoxymetyl)-2-[2-metoxyetoxy-phenyl]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung Vc và 2-(2-metoxyetoxy)benzamidin axetat làm muối amidin thích hợp, thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-[2-metoxyetoxy-phenyl]-pyrimidin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,20 (s, 3H).

MS (M+H): 305,0.

Bước D: Ví dụ điều chế C10

Sử dụng Quy trình chung Va và 4-(dimetoxymetyl)-2-[2-metoxymetoxymethyl]pyrimidin làm axetal thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế **C10**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,84 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (td, 1H), 5,64 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,21 (s, 3H).

MS (M+H): 261,0.

Ví dụ 1: *N*-[(5*Sa*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxymetyl-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 2: *N*-[(5*Ra*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxymetyl-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7a** làm dẫn xuất phenol thích hợp và metanol làm rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 1 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{S}$: 689,2240, phát hiện được: 345,6182 (M+2H).

Hợp chất theo Ví dụ 2 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{S}$: 689,2240, phát hiện được: 345,6185 (M+2H).

Ví dụ 3: *N*-[(5*Sa*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl) metoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7ad2** làm dẫn xuất phenol thích hợp và (2-metylpyrazol-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 3. HRMS tính được cho $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{ClFN}_7\text{O}_4\text{S}$: 769,2613, phát hiện được: 385,6378 (M+2H).

Ví dụ 4: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoxyprymidin-4-yl) metoxy]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 5: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoxyprymidin-4-yl) metoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7a** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C1** làm rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 4 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₄₂H₄₃ClFN₇O₅S: 811,2719, phát hiện được: 406,6417 (M+2H).

Hợp chất theo Ví dụ 5 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₄₂H₄₃ClFN₇O₅S: 811,2719, phát hiện được: 406,6436 (M+2H).

Ví dụ 6: 2-[(1-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methoxy]-*N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7ad2** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C2** làm rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 6. HRMS tính được cho C₄₃H₄₇ClFN₇O₄S: 811,3082, phát hiện được: 406,6616 (M+2H).

Ví dụ 7: *N*-[(5*Sa*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7ad2** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C3** làm rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 7. HRMS tính được cho $C_{47}H_{45}ClFN_7O_5S$: 873,2875, phát hiện được: 437,6498 (M+2H).

Ví dụ 8: *N*-[(5*Sa*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxy-*D*-phenylalanin
và

Ví dụ 9: *N*-[(5*Ra*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxy-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4b** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxyphe-nyl)-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 8 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{34}H_{36}ClN_5O_5S$: 661,2126, phát hiện được: 662,2203 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 9 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{34}H_{36}ClN_5O_5S$: 661,2126, phát hiện được: 662,2203 (M+H).

Ví dụ 10: 2-clo-*N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 1

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4b** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-clophenyl)-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, hợp chất theo Ví dụ 10 thu được dưới dạng chất

đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{33}H_{33}Cl_2N_5O_4S$: 665,1630, phát hiện được: 666,1670 (M+H).

Ví dụ 11: 2-carbamoyl-*N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Bước A: 5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-4-flo-6-(2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Hỗn hợp gồm 150 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 4b (0,3 mmol) và 380 mg bạc florua (3,0 mmol) trong 6 mL toluen được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau đó nó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và các thành phần vô cơ được lọc bỏ. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: Ví dụ 11

Hỗn hợp gồm 316 mg 5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-4-flo-6-(2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin (0,65 mmol), 271 mg axit (2*R*)-2-amino-3-(2-carbamoylphenyl)propanoic (1,30 mmol) và 424 mg CS_2CO_3 (1,30 mmol) trong 6 mL DMSO được khuấy ở 40°C trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, điều chỉnh độ pH đến 5 sử dụng dung dịch HCl 1M và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước được thu gom làm hợp chất theo Ví dụ 11, HRMS tính được cho $C_{34}H_{35}ClN_6O_5S$: 674,2078, phát hiện được: 675,2146 (M+H).

Ví dụ 12: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(pyridin-2-ylmetoxy)-*D*-phenylalanin và

Ví dụ 13: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(pyridin-2-ylmetoxy)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4b** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A5** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 12 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{39}H_{39}ClN_6O_5S$: 738,2391, phát hiện được: 370,1269 ($M+2H$).

Hợp chất theo Ví dụ 13 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{39}H_{39}ClN_6O_5S$: 738,2391, phát hiện được: 370,1263 ($M+2H$).

Ví dụ 14: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-hydroxy-*D*-phenylalanin

Bước A: axit (2*R*)-2-[[5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4a** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sắc ký HILIC. Axit (2*R*)-2-[[5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. MS ($M+H$): 708,0.

Bước B: Ví dụ 14

Sử dụng Quy trình chung IIIb và axit (2*R*)-2-[[5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxy phenyl)propanoic làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất este boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 14. HRMS tính được cho $C_{33}H_{33}ClFN_5O_5S$: 665,1875, phát hiện được: 333,6012 ($M+2H$).

Ví dụ 15: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metox-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 16: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxy-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4c** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxyphenyl)-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 15 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₃₄H₃₅ClFN₅O₅S: 679,2031, phát hiện được: 680,2100 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 16 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₃₄H₃₅ClFN₅O₅S: 679,2031, phát hiện được: 680,2092 (M+H).

Ví dụ 17: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2,2,2-trifloetoxy)-*D*-phenylalanin

Bước A: etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)]propanoat

Hòa tan 876 mg axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)]propanoic (1,24 mmol) trong 5 mL etanol sau đó bổ sung 0,05 mL axit sulfuric đậm đặc vào đó và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 2 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước, độ pH được điều chỉnh đến 5 bằng cách sử dụng dung dịch NaHCO₃ 1M và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)]propanoat. MS (M+H): 736,1.

Bước B: etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]]propanoat

Hòa tan 648 mg etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (0,88 mmol) trong 10 mL DMF sau đó bổ sung 415 mg K₂CO₃ (3,00 mmol) và 348 mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,50 mmol) vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Vật chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và metanol làm dung môi rửa giải để thu được etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]-phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat. MS (M+H): 818,1.

Bước C: Ví dụ 17

Thủy phân etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat theo Quy trình chung VII để thu được axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic. Hợp chất này được sử dụng làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và được chuyển hóa thành hợp chất theo Ví dụ 17 theo Quy trình chung IIIb, sử dụng 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp. HRMS tính được cho C₃₅H₃₄ClF₄N₅O₅S: 747,1905, phát hiện được: 374,6006 (M+2H).

Ví dụ 18: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(pyridin-2-ylmetoxy)-*D*-phenylalanin và

Ví dụ 19: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(pyridin-2-ylmetoxy)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4c** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A5** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 18 dưới dạng chất đồng phân không

đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{39}H_{38}ClFN_6O_5S$: 756,2296, phát hiện được: 379,1230 (M+2H).

Hợp chất theo Ví dụ 19 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{39}H_{38}ClFN_6O_5S$: 756,2296, phát hiện được: 379,1230 (M+2H).

Ví dụ 20: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **5b** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 20. HRMS tính được cho $C_{38}H_{39}ClFN_7O_5S$: 759,2406, phát hiện được: 380,6271 (M+2H).

Ví dụ 21: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **5c** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 21. HRMS tính được cho $C_{39}H_{41}ClFN_7O_5S$: 773,2562, phát hiện được: 387,6358 (M+2H).

Ví dụ 22: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoxyprymidin-4-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4c** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A2** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 22 dưới dạng chất đồng phân không

đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{40}H_{41}ClFN_7O_6S$: 801,2512, phát hiện được: 401,6326 (M+2H).

Ví dụ 23: 2-[(1-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methoxy]-*N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 24: 2-[(1-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methoxy]-*N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4c** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A3** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 23 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{41}H_{45}ClFN_7O_5S$: 801,2875, phát hiện được: 401,6502 (M+2H).

Hợp chất theo Ví dụ 24 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{41}H_{45}ClFN_7O_5S$: 801,2875, phát hiện được: 401,6505 (M+2H).

Ví dụ 25: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-triflo etoxy)pyrimidin-4-yl]methoxy}-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 26: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-triflo etoxy)pyrimidin-4-yl]methoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4c** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A8** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 25 dưới dạng chất đồng phân không

đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{40}H_{38}ClF_4N_7O_6S$: 855,2228, phát hiện được: 428,6181 (M+2H).

Hợp chất theo Ví dụ 26 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{40}H_{38}ClF_4N_7O_6S$: 855,2228, phát hiện được: 428,6193 (M+2H).

Ví dụ 27: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphephenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Bước A: etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Hòa tan 0,97 g hợp chất theo Ví dụ 14 (1,46 mmol) trong 15 mL dung dịch HCl (1,25M trong EtOH) và khuấy ở 40°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn còn lại bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl) etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,48 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,01 (td, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,56 (t, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,56 (br, 4H), 2,36 (dd, 1H), 2,32 (br, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

MS (M+H): 694,2.

Bước B: Ví dụ 27

Sử dụng Quy trình chung VI và etyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế C3 làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung

gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 27. HRMS tính được cho $C_{45}H_{43}ClFN_7O_6S$: 863,2668, phát hiện được: 432,6414 (M+2H).

Ví dụ 28: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-hydroxy-*D*-phenylalanin

Bước A: 2-[2-clo-4-[4-clo-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-metyl-phenoxy]-*N,N*-dimetyl-etanamin

Sử dụng Quy trình chung IIIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4e** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được 2-[2-clo-4-[4-clo-6-(5-flo-2-furyl) thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-metyl-phenoxy]-*N,N*-dimetyl-etanamin.

Bước B: Ví dụ 28

Sử dụng Quy trình chung Ib và 2-[2-clo-4-[4-clo-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-metyl-phenoxy]-*N,N*-dimetyl-etanamin làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 2-hydroxy-*D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 28 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{30}H_{28}ClFN_4O_5S$: 610,1453, phát hiện được: 611,1503 (M+H).

Ví dụ 29: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin
và

Ví dụ 30: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4g** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-pyridyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril

làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 29 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{32}H_{33}ClN_6O_3S_2$: 648,1744, phát hiện được: 649,1811 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 30 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{32}H_{33}ClN_6O_3S_2$: 648,1744, phát hiện được: 649,1816 (M+H).

Ví dụ 31: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-xyclohexyl-*D*-alanin

và

Ví dụ 32: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-xyclohexyl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4g** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-xyclohexyl-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 31 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{33}H_{40}ClN_5O_3S_2$: 653,2261, phát hiện được: 327,6194 (M+2H).

Hợp chất theo Ví dụ 32 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{33}H_{40}ClN_5O_3S_2$: 653,2261, phát hiện được: 327,6195 (M+2H).

Ví dụ 33: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-flo-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 34: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-flo-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4g** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-flophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 33 dưới dạng chất

đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{33}H_{33}ClFN_5O_3S_2$: 665,1697, phát hiện được: 666,1776 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 34 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{33}H_{33}ClFN_5O_3S_2$: 665,1697, phát hiện được: 666,1776 (M+H).

Ví dụ 35: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

và

Ví dụ 36: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4h** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-pyridyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 35 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{31}H_{30}ClN_5O_4S_2$: 635,1428, phát hiện được: 636,1499 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 36 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{31}H_{30}ClN_5O_4S_2$: 635,1428, phát hiện được: 636,1508 (M+H).

Ví dụ 37: 2-(aminometyl)-*N*-[(5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 38: 2-(aminometyl)-*N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4h** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-[2-(aminometyl)-phenyl]propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 37 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{33}H_{34}ClN_5O_4S_2$: 663,1741, phát hiện được: 664,1808 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 38 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{33}H_{34}ClN_5O_4S_2$: 663,1741, phát hiện được: 664,1825 (M+H).

Ví dụ 39: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxy-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7b** làm dẫn xuất phenol thích hợp và metanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 39. HRMS tính được cho $C_{33}H_{36}ClN_5O_4S$: 633,2176, phát hiện được: 317,6163 (M+2H).

Ví dụ 40: 2-[(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methoxy]-*N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7b** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C4** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 40. HRMS tính được cho $C_{40}H_{46}ClN_7O_4S$: 755,3021 phát hiện được: 378,6573 (M+2H).

Ví dụ 41: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyetyl) pyrimidin-4-yl]methoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7b** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C5** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 41. HRMS tính được cho $C_{40}H_{44}ClN_7O_5S$: 769,2813, phát hiện được: 385,6476 (M+2H).

Ví dụ 42: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7b** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C6** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 42. HRMS tính được cho C₃₈H₃₉ClF₃N₇O₄S: 781,2425, phát hiện được: 391,6300 (M+2H).

Ví dụ 43: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7b** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C7** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 43. HRMS tính được cho C₄₁H₄₅ClN₈O₅S: 796,2922, phát hiện được: 399,1546 (M+2H).

Ví dụ 44: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7b** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C8** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 44. HRMS tính được cho C₃₉H₃₉ClF₃N₇O₅S: 809,2374, phát hiện được: 405,6262 (M+2H).

Ví dụ 45: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxypheyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7b** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C3** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 45. HRMS tính được cho C₄₄H₄₄ClN₇O₅S: 817,2813, phát hiện được: 409,6494 (M+2H).

Ví dụ 46: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimetyl amino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7c** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C6** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 46. HRMS tính được cho C₃₅H₃₄ClF₃N₆O₄S: 726,2003, phát hiện được: 727,2092 (M+H).

Ví dụ 47: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimetyl amino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl] metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7c** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C7** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 47. HRMS tính được cho C₃₈H₄₀ClN₇O₅S: 741,2500, phát hiện được: 371,6331 (M+2H).

Ví dụ 48: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7c** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C8** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 48. HRMS tính được cho $C_{36}H_{34}ClF_3N_6O_5S$: 754,1952, phát hiện được: 755,1971 (M+H).

Ví dụ 49: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl] metoxy}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7c** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C3** làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 49. HRMS tính được cho $C_{41}H_{39}ClN_6O_5S$: 762,2391, phát hiện được: 371,6323 (M+2H).

Ví dụ 50: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl] metoxy}-*D*-phenylalanin

Bước A: etyl (2*R*)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7d** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C9** làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được etyl (2*R*)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,84 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95 (td, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,39-7,24

(m, 8H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,29-5,15 (m, 3H), 4,16 (q, 2H), 3,63 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 1,19 (t, 3H).

Bước B: ethyl (2*R*)-2-[[5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-methyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

1 đương lượng ethyl (2*R*)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat và 1,2 đương lượng hợp chất theo Ví dụ điều chế **B5** được hòa tan trong dioxan (5 mL/mmol), sau đó 5 mol% AtaPhos, 3 đương lượng Cs₂CO₃ và nước (5 mL/mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong khí quyển argon cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được ethyl (2*R*)-2-[[5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-methyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. MS (M+H): 834,6.

Bước C: Ví dụ 50

Sử dụng Quy trình chung VII và ethyl (2*R*)-2-[[5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-methyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat làm dẫn xuất este thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 50 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₄₃H₃₇ClF₂N₆O₄S: 806,2254, phát hiện được: 807,2343 (M+H).

Ví dụ 51: *N*-[(5*Sa*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2-methylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[2-(2-methoxyethoxy)phenyl] pyrimidin-4-yl}metoxy)-*D*-phenylalanin

Bước A: ethyl (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7d** làm dẫn xuất phenol thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **C10** làm dẫn xuất rượu thích hợp, thu được ethyl (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,80 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,46-7,23 (m, 7H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 5,19 (dd, 2H), 4,18-4,11 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 3H), 3,27 (dd, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Bước B: ethyl (2R)-2-[[5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

1 đương lượng ethyl (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat và 1,2 đương lượng hợp chất theo Ví dụ điều chế **B5** được hòa tan trong dioxan (5 mL/mmol), sau đó 5 mol% AtaPhos, 3 đương lượng Cs₂CO₃ và nước (5 mL/mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong khí quyển argon cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được ethyl (2R)-2-[[5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. MS (M+H): 890,6.

Bước C: Ví dụ 51

Sử dụng Quy trình chung VII và ethyl (2R)-2-[[5-[3-clo-4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat làm dẫn xuất este thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 51 dưới dạng chất đồng phân không đối quang

rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862,2716, phát hiện được: 432,1442 ($M+2H$).

Ví dụ 52: *N*-[(5*R_a*)-5-(3,5-diclo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 53: *N*-[(5*S_a*)-5-(3,5-diclo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VII và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7f** làm dẫn xuất este thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 52 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_3S$: 501,0681, phát hiện được: 502,0755 ($M+H$).

Hợp chất theo Ví dụ 53 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_3S$: 501,0681, phát hiện được: 502,0772 ($M+H$).

Ví dụ 54: *N*-((5*S_a*)-5-{3,5-diclo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 55: *N*-((5*R_a*)-5-{3,5-diclo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7f** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-(4-metylpipezazin-1-yl)etanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 54 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{31}H_{35}Cl_2N_5O_3S$: 627,1838, phát hiện được: 628,1935 ($M+H$).

Hợp chất theo Ví dụ 55 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{31}H_{35}Cl_2N_5O_3S$: 627,1838, phát hiện được: 628,1932 (M+H).

Ví dụ 56: *N*-{(5*S_a*)-5-[3-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-2-metylphenyl]-6-etyl thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7gd1** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 10 đương lượng etylen glycol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 56. HRMS tính được cho $C_{26}H_{26}ClN_3O_4S$: 511,1333, phát hiện được: 512,1390 (M+H).

Ví dụ 57: *N*-{(5*S_a*)-5-[4-(carboxymetoxy)-3-clo-2-metylphenyl]-6-etylthieno [2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7gd1** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-hydroxy-*N,N*-dimetylxetamit làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 57. HRMS tính được cho $C_{26}H_{24}ClN_3O_5S$: 525,1125, phát hiện được: 526,1217 (M+H).

Ví dụ 58: *N*-((5*R_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*L*-phenylalanin
và

Ví dụ 59: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*L*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7g** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-(dimetylamino)etanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách

sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 58 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 538,1805, phát hiện được: 539,1869 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 59 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 538,1805, phát hiện được: 539,1866 (M+H).

Ví dụ 60: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-metylphenyl}-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7gd1** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 3-(dimethylamino)propanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 60. HRMS tính được cho $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 552,1962, phát hiện được: 553,2036 (M+H).

Ví dụ 61: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7gd1** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-morpholinoetanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 61. HRMS tính được cho $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 580,1911, phát hiện được: 581,1981 (M+H).

Ví dụ 62: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 63 *N*-((5*R_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7g** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etanol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 62 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$: 593,2227, phát hiện được: 594,2313 (M+H). Hợp chất theo Ví dụ 63 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$: 593,2227, phát hiện được: 594,2304 (M+H).

Ví dụ 64: *N-((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy] phenyl}-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-D-phenylalanin*

Sử dụng Quy trình chung VI và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7gd1** làm dẫn xuất phenol thích hợp và 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-ol làm dẫn xuất rượu thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hợp chất theo Ví dụ 64. HRMS tính được cho $C_{32}H_{38}ClN_5O_3S$: 607,2384, phát hiện được: 608,2444 (M+H).

Ví dụ 65: *N-((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-[5-(metoxycarbonyl)-4-metylfuran-2-yl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-metoxy-D-phenylalanin*

và

Ví dụ 66: *N-((5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-[5-(metoxycarbonyl)-4-metylfuran-2-yl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-metoxy-D-phenylalanin*

Bước A: [4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-trimetyl-stannan

Hòa tan 1,97 g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]-phenyl]thieno [2,3-*d*]pyrimidin (4,50 mmol, từ Bước A của Ví dụ điều chế 4a) được hòa tan trong 40 mL THF khan trong khí quyển N_2 , và làm lạnh hỗn hợp đến $-78^\circ C$. Sau đó bổ sung 4,5 mL LDA (9 mmol, dung dịch 2M trong heptan, THF và etyl

benzen) vào và khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó bổ sung 13,5 mL dung dịch Me_3SnCl (13,5 mmol, 1M trong hexan) vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch NH_4Cl đặc và chiết bằng diethyl ete. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó hòa tan hỗn hợp trong 60 mL EtOAc , và bổ sung 40 mL dung dịch NaF bão hòa vào đó, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp, các pha của dịch lọc được phân ly. Pha nước được chiết bằng EtOAc . Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được [4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-trimetyl-stannan. HRMS tính được cho $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OSCl}_2\text{Sn}$: 600,0539, phát hiện được: 601,0584 ($\text{M}+\text{H}$).

Bước B: methyl 5-[4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-3-metyl-furan-2-carboxylat

900 mg [4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-trimetyl-stannan (1,50 mmol), 657 mg methyl 5-bromo-3-metyl-furan-2-carboxylat (3 mmol), 29 mg CuI (0,15 mmol), 29 mg $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (0,075 mmol), 46 mg Ph_3As (0,15 mmol) và 2 mL NMP được khuấy ở 100°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaF bão hòa. Pha nước được chiết bằng EtOAc . Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để thu được methyl 5-[4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-3-metyl-furan-2-carboxylat. HRMS tính được cho $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 574,1208, phát hiện được: 575,1263 ($\text{M}+\text{H}$).

Bước C: Ví dụ 65

Sử dụng Quy trình chung Ib và methyl 5-[4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-3-metyl-furan-2-carboxylat làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-

metoxyphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 65 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733,23369, phát hiện được: 367,6263 ($M+2H$).

Hợp chất theo Ví dụ 66 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733,23369, phát hiện được: 367,6223 ($M+2H$).

Ví dụ 67: *N*-[6-ethyl-5-(3-hydroxy-2-methylphenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IId và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 67 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{24}H_{23}N_3O_3S$: 433,1460, phát hiện được: 434,1545 và 434,1535 ($M+H$).

Ví dụ 68: *N*-[6-ethyl-5-(3-flo-2-methylphenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (3-flo-2-methyl-phenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 68 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$: 435,1417, phát hiện được: 436,1489 và 436,1484 ($M+H$).

Ví dụ 69: *N*-[6-ethyl-(5*S_a*)-5-(3-flo-2-methylphenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 70: *N*-[6-ethyl-(5*R_a*)-5-(3-flo-2-methylphenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Các chất đồng phân không đối quang theo Ví dụ 68 được phân tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 69 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: 435,1417, phát hiện được: 436,1481 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 70 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: 435,1417, phát hiện được: 436,1498 (M+H).

Ví dụ 71: *N*-[6-ethyl-5-(1*H*-indol-7-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 1

và

Ví dụ 72: *N*-[6-ethyl-5-(1*H*-indol-7-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 71 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 442,1463, phát hiện được: 443,1540 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 72 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 442,1463, phát hiện được: 443,1537 (M+H).

Ví dụ 73: *N*-[6-ethyl-(5*S_a*)-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 74: *N*-[6-ethyl-(5*R_a*)-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo Ví dụ điều chế 7h được phân tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 73 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{22}N_4O_2S$: 442,1463, phát hiện được: 443,1529 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 74 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{22}N_4O_2S$: 442,1463, phát hiện được: 443,1538 (M+H).

Ví dụ 75: *N*-[6-etyl-(5*S*_a)-5-(3-metoxi-2-metylphenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 76: *N*-[6-etyl-(5*R*_a)-5-(3-metoxi-2-metylphenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 2-(3-metoxi-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, sử dụng DME:nước 5:1 thay cho 2-Me-THF, và phân tách các chất đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 75 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{25}N_3O_3S$: 447,1617, phát hiện được: 448,1701 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 76 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{25}N_3O_3S$: 447,1617, phát hiện được: 448,1672 (M+H).

Ví dụ 77: *N*-[(5*R*_a)-5-(2-clo-3-metylpyridin-4-yl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 78 *N*-[(5*S*_a)-5-(2-clo-3-metylpyridin-4-yl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, sử dụng DME:nước 5:1 thay cho 2-Me-THF, và phân tách các chất đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 77 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$: 452,1074, phát hiện được: 453,1158 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 78 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$: 452,1074, phát hiện được: 453,1165 (M+H).

Ví dụ 79: *N*-[6-ethyl-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1-naphtyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp các chất đồng phân này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 79 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{27}H_{23}N_3O_2S$: 453,1511, phát hiện được: 454,1580 và 454,1580 (M+H).

Ví dụ 80: *N*-[6-ethyl-5-(quinolin-5-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolon làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 80 thu được dưới

dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454,1463, phát hiện được: 455,1554 và 455,1518 (M+H).

Ví dụ 81: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(isoquinolin-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 82: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(isoquinolin-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Bước A: 4-clo-6-etyl-5-(4-isoquinolyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế **2a** làm 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được 4-clo-6-etyl-5-(4-isoquinolyl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,46 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 2,65 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

HRMS tính được cho $C_{17}H_{12}ClN_3S$: 325,0440; phát hiện: 326,0502 (M+H).

Bước B: *N*-[6-etyl-5-(isoquinolin-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia, sản phẩm của Bước A làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được *N*-[6-etyl-5-(isoquinolin-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng nước và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 81 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454,1463, phát hiện được: 455,1526 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 82 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454,1463, phát hiện được: 455,1538 (M+H).

Ví dụ 83: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(1-metyl-1*H*-indol-7-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 84: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(1-metyl-1*H*-indol-7-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indole làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 83 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₆H₂₄N₄O₂S: 456,1620, phát hiện được: 457,1671 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 84 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₆H₂₂N₄O₂S: 456,1620, phát hiện được: 457,1701 (M+H).

Ví dụ 85: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(3-metyl-1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 86: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(3-metyl-1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. HRMS tính được cho C₂₆H₂₄N₄O₂S: 456,1620, phát hiện được: 457,1691 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 86 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₆H₂₄N₄O₂S: 456,1620, phát hiện được: 457,1688 (M+H).

Ví dụ 87: *N*-[6-etyl-5-(1-metyl-1*H*-indazol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indazol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 87 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₂₅H₂₃N₅O₂S: 457,1572, phát hiện được: 458,1646 và 458,1648 (M+H).

Ví dụ 88: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(1-metyl-1*H*-indazol-7-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 89: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(1-metyl-1*H*-indazol-7-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (1-metylinazol-7-yl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 88 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₅H₂₃N₅O₂S: 457,1572, phát hiện được: 458,1641 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 89 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₅H₂₃N₅O₂S: 457,1572, phát hiện được: 458,1634 (M+H).

Ví dụ 90: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 91: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

500 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế **7e** (1,12 mmol) và 157 mg NCS (1,173 mmol) được hòa tan trong 30 mL THF và khuấy hỗn hợp ở 60°C qua đêm. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế còn lại bằng cách sắc ký

nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được metyl 2-[[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoat dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (cùng với các chất đồng phân vùng khác). Hỗn hợp thô được thủy phân theo Quy trình chung VII. Các chất đồng phân không đối quang được tinh chế và phân tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 90 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 467,1070, phát hiện được: 468,1153 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 91 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 467,1070, phát hiện được: 468,1143 (M+H).

Ví dụ 92: *N*-[(5*R_a*)-5-(2,3-diclophenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 93: *N*-[(5*S_a*)-5-(2,3-diclophenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2,3-diclophenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, sử dụng Xantphos thay cho $^t\text{BuPAd}_2$, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 92 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 471,0575, phát hiện được: 472,0667 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 93 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 471,0575, phát hiện được: 472,0654 (M+H).

Ví dụ 94: *N*-[(5*R_a*)-5-(3,4-diclo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 95: *N*-[(5*S_a*)-5-(3,4-diclo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIb và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (3,4-diclo-2-metyl-phenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, sử dụng Xantphos làm phối tử thay cho Q-Phos và DME:nước 4:1 thay cho 2-Me-THF, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 94 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₂S: 485,0731, phát hiện được: 486,0816 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 95 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₂S: 485,0731, phát hiện được: 486,0797 (M+H).

Ví dụ 96: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 97: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **B7** làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 96 thu được dưới

dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{22}BrN_3O_2S$: 495,0616, phát hiện được: 496,0673 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 97 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{22}BrN_3O_2S$: 495,0616, phát hiện được: 496,0687 (M+H).

Ví dụ 98: *N*-[6-ethyl-5-(1*H*-indazol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit 1*H*-indazol-4-ylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, sau đó tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 98 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{24}H_{21}N_5O_2S$: 443,1416, phát hiện được: 444,1485 và 444,1481 (M+H).

Ví dụ 99: *N*-[6-ethyl-5-(quinolin-8-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit 8-quinolylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 99 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{26}H_{28}N_4O_2S$: 454,1463, phát hiện được: 455,1558 (M+H).

Ví dụ 100: *N*-[6-ethyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 101: *N*-[6-ethyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Phân tách các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo Ví dụ 79, bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA

0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất theo Ví dụ 100 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho HRMS tính được cho $C_{27}H_{23}N_3O_2S$: 453,1511, phát hiện được: 454,1596 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 101 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho HRMS tính được cho $C_{27}H_{23}N_3O_2S$: 453,1511, phát hiện được: 454,1577 (M+H).

Ví dụ 102: *N*-[6-etenyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 103: *N*-[6-etenyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4w** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 102 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{27}H_{21}N_3O_2S$: 451,1354, phát hiện được: 452,1411 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 103 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{27}H_{21}N_3O_2S$: 451,1354, phát hiện được: 452,1412 (M+H).

Ví dụ 104: *N*-[(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)-6-((1*Z*)-prop-1-en-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 105: *N*-[(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)-6-((1*Z*)-prop-1-en-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4x** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung

môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 104 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465,1511, phát hiện được: 466,1577 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 104 cũng chứa 55% hợp chất theo Ví dụ 108.

Hợp chất theo Ví dụ 105 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465,1511, phát hiện được: 466,1578 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 105 cũng chứa 55% hợp chất theo Ví dụ 109.

Ví dụ 106: *N*-[(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)-6-(prop-1-en-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 107: *N*-[(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)-6-(prop-1-en-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4y** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 106 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465,1511, phát hiện được: 466,1581 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 107 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465,1511, phát hiện được: 466,1597 (M+H).

Ví dụ 108: *N*-{(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)-6-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 109: *N*-{(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)-6-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4z** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 108 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₈H₂₃N₃O₂S: 465,1511, phát hiện được: 466,1593 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 109 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₈H₂₃N₃O₂S: 465,1511, phát hiện được: 466,1581 (M+H).

Ví dụ 110: *N*-[5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-(1*H*-pyrazol-1-yl)alanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và methyl 2-amino-3-pyrazol-1-yl-propanoat hydroclorua làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sau đó thủy phân hợp chất trung gian được tạo thành theo Quy trình chung VII, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải, và hợp chất theo Ví dụ 110 thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₂₁H₂₀ClN₅O₂S: 441,1026, phát hiện được: 442,1120 và 442,1123 (M+H).

Ví dụ 111: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-xyclopentyl-*D*-alanin

và

Ví dụ 112: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-xyclopentyl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-xyclopentyl-propanoic

làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 111 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{23}H_{26}ClN_3O_2S$: 443,1434, phát hiện được: 444,1519 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 112 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{23}H_{26}ClN_3O_2S$: 443,1434, phát hiện được: 444,1518 (M+H).

Ví dụ 113: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 114: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **3a** làm dẫn xuất 5-iodo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (3-clo-2-metyl-phenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 113 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$: 451,1121, phát hiện được: 452,1192 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 114 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$: 451,1121, phát hiện được: 452,1174 (M+H).

Ví dụ 115: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*L*-phenylalanin

và

Ví dụ 116: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*L*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *L*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 115 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$: 451,1121, phát hiện được: 452,1207 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 116 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$: 451,1121, phát hiện được: 452,1183 (M+H).

Ví dụ 117: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-xyclohexyl-*D*-alanin

và

Ví dụ 118: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-xyclohexyl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-xyclohexyl-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 117 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{28}ClN_3O_2S$: 457,1591, phát hiện được: 458,1672 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 118 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{28}ClN_3O_2S$: 457,1591, phát hiện được: 458,1663 (M+H).

Ví dụ 119: *N*-[5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-alpha-metyl-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-2-metyl-3-phenylpropanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 119 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465,1278, phát hiện được: 466,1372 và 466,1356 (M+H).

Ví dụ 120: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-hydroxy-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 121: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-hydroxy-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib, hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp, và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 120 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467,1070, phát hiện được: 468,1135 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 121 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467,1070, phát hiện được: 468,1162 (M+H).

Ví dụ 122: (β*S*)-*N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-beta-hydroxy-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 123: (βS)-*N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-beta-hydroxy-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và (2*R*,3*S*)-3-phenylserin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 122 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467,1070, phát hiện được: 468,1151 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 123 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467,1070, phát hiện được: 468,1133 (M+H).

Ví dụ 124: (βR)-*N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-beta-hydroxy-*L*-phenylalanin

và

Ví dụ 125: (βR)-*N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-beta-hydroxy-*L*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hydroxy-3-phenylpropionic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 124 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467,1070, phát hiện được: 468,1144 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 125 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467,1070, phát hiện được: 468,1153 (M+H).

Ví dụ 126: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-xyano-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 127 *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-xyano-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-xyanophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 126 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476,1074, phát hiện được: 477,1129 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 127 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476,1074, phát hiện được: 477,1134 (M+H).

Ví dụ 128: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxi-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 129: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxi-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ic và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxi-phenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 128 thu được dưới dạng chất đồng phân không

đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{24}ClN_3O_3S$: 481,1227, phát hiện được: 482,1320 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 129 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{24}ClN_3O_3S$: 481,1227, phát hiện được: 482,1319 (M+H).

Ví dụ 130: *N*-[(5*R*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,6-diflo-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 131: *N*-[(5*S*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,6-diflo-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2,6-diflophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 130 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{20}ClF_2N_3O_2S$: 487,0933, phát hiện được: 488,1009 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 131 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{20}ClF_2N_3O_2S$: 487,0933, phát hiện được: 488,1020 (M+H).

Ví dụ 132: axit (2*R*)-2-{[(5*R*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]amino}-3-(1*H*-indol-4-yl)propanoic

và

Ví dụ 133: axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]amino}-3-(1*H*-indol-4-yl)propanoic

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(1*H*-indol-4-

yl)propanoic hydroclorua làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 132 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{26}H_{23}ClN_4O_2S$: 490,1230, phát hiện được: 491,1289 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 133 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{26}H_{23}ClN_4O_2S$: 490,1230, phát hiện được: 491,1309 (M+H).

Ví dụ 134: 2-carbamoyl-*N*-[(5*S*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-carbamoylphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 134 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{23}ClN_4O_3S$: 494,1179, phát hiện được: 495,1255 (M+H).

Ví dụ 135: *N*-[(5*R*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-nitro-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 136: *N*-[(5*S*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-nitro-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-nitrophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách

bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 135 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{21}ClN_4O_4S$: 496,0972, phát hiện được: 497,1026 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 136 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{21}ClN_4O_4S$: 496,0972, phát hiện được: 497,1045 (M+H).

Ví dụ 137: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(triflometyl)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 138: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(triflometyl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-[2-(triflometyl)phenyl]propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 137 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{21}ClF_3N_3O_2S$: 519,0995, phát hiện được: 520,1068 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 138 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{21}ClF_3N_3O_2S$: 519,0995, phát hiện được: 520,1047 (M+H).

Ví dụ 139: 2-bromo-*N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 140: 2-bromo-*N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-[2-bromophenyl]propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 139 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₄H₂₁ClBrN₃O₂S: 529,0226, phát hiện được: 530,0312 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 140 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₄H₂₁ClBrN₃O₂S: 529,0226, phát hiện được: 530,0294 (M+H).

Ví dụ 141: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 142: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A9** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 141 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₈H₂₉ClN₄O₄S: 552,1598, phát hiện được: 553,1694 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 142 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₈H₂₉ClN₄O₄S: 552,1598, phát hiện được: 553,1673 (M+H).

Ví dụ 143: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2-xylopentyletoxy)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 144: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2-xycllopentyletoxy)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A10** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 143 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₃₁H₃₄ClN₃O₃S: 563,2009, phát hiện được: 564,2106 (M+H). Hợp chất theo Ví dụ 144 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₃₁H₃₄ClN₃O₃S: 563,2009, phát hiện được: 564,2101 (M+H).

Ví dụ 145: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2-phenyletoxy)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 146: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2-phenyletoxy)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A11** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 145 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₃₂H₃₀ClN₃O₃S: 571,1696, phát hiện được: 572,1769 (M+H). Hợp chất theo Ví dụ 146 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₃₂H₃₀ClN₃O₃S: 571,1696, phát hiện được: 572,1763 (M+H).

Ví dụ 147: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(3-phenylpropoxy)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 148: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(3-phenylpropoxy)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A12** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 147 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{33}H_{32}ClN_3O_3S$: 585,1853, phát hiện được: 586,1917 (M+H). Hợp chất theo Ví dụ 148 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{33}H_{32}ClN_3O_3S$: 585,1853, phát hiện được: 586,1906 (M+H).

Ví dụ 149: 2-[(3-clobenzyl)oxy]-*N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethyl thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 150: 2-[(3-clobenzyl)oxy]-*N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethyl thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A13** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 149 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{31}H_{27}Cl_2N_3O_3S$: 591,1150, phát hiện được: 592,1211 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 150 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{31}H_{27}Cl_2N_3O_3S$: 591,1150, phát hiện được: 592,1234 (M+H).

Ví dụ 151: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

và

Ví dụ 152: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-pyridyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 151 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$: 452,1074, phát hiện được: 453,1146 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 152 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$: 452,1074, phát hiện được: 453,1135 (M+H).

Ví dụ 153: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 154: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế A14 làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo

sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 153 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$: 593,2227, phát hiện được: 594,2297 (M+H). Hợp chất theo Ví dụ 154 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$: 593,2227, phát hiện được: 594,2289 (M+H).

Ví dụ 155: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-(dimethylamino)etoxy]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 156: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-(dimethylamino)etoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A15** làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 155 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{28}H_{31}ClN_4O_3S$: 538,1805, phát hiện được: 539,1890 (M+H). Hợp chất theo Ví dụ 156 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{28}H_{31}ClN_4O_3S$: 538,1805, phát hiện được: 539,1887 (M+H).

Ví dụ 157: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[3-(dimethylamino)propoxy]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 158: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[3-(dimethylamino)propoxy]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4j** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và hợp chất theo Ví dụ điều chế **A16** làm dẫn

xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 157 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$: 552,1962, phát hiện được: 553,2043 (M+H). Hợp chất theo Ví dụ 158 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$: 552,1962, phát hiện được: 553,2053 (M+H).

Ví dụ 159: 3-xyclopropyl-*N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4k làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-xyclopropyl-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 159 thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{24}H_{23}N_3O_2S$: 417,1511, phát hiện được: 418,1570 (M+H).

Ví dụ 160: axit (2*R*)-{[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino} (phenyl)etanoic, chất đồng phân không đối quang 1
và

Ví dụ 161: axit (2*R*)-{[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino} (phenyl)etanoic, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế 4k làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-2-phenyl-axetic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sử dụng DMA làm dung môi thay cho DMSO, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1%

và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 160 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{26}H_{21}N_3O_2S$: 439,1354, phát hiện được: 440,1428 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 161 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{26}H_{21}N_3O_2S$: 439,1354, phát hiện được: 440,1412 (M+H).

Ví dụ 162: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-3-yl-*D*-alanin

và

Ví dụ 163: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-3-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(3-pyridyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 162 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454,1463, phát hiện được: 455,1520 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 163 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454,1463, phát hiện được: 455,1536 (M+H).

Ví dụ 164: 3-xyclohexyl-*N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-xyclohexyl-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước $HCOOH$ 0,02% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ

164 thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{27}H_{29}N_3O_2S$: 459,1980, phát hiện được: 460,2042 (M+H).

Ví dụ 165: 3-xyclohexyl-*N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-alanin

và

Ví dụ 166: 3-xyclohexyl-*N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-alanin

Các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo Ví dụ 164 được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 165 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{27}H_{29}N_3O_2S$: 459,1980, phát hiện được: 460,2043 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 166 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{27}H_{29}N_3O_2S$: 459,1980, phát hiện được: 460,2058 (M+H).

Ví dụ 167: *N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metyl-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 1

và

Ví dụ 168: *N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metyl-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-2'-metylphenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 167 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{28}H_{25}N_3O_2S$: 467,1667, phát hiện được: 468,1747 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 168 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{28}H_{25}N_3O_2S$: 467,1667, phát hiện được: 468,1748 (M+H).

Ví dụ 169: axit (2*R*)-2-{[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino}-4-phenylbutanoic

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-4-phenyl-butanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước HCOOH 0,02% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 169 thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{28}H_{25}N_3O_2S$: 467,1667, phát hiện được: 468,1731 (M+H).

Ví dụ 170: axit (2*R*)-2-{[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino}-4-phenylbutanoic

và

Ví dụ 171: axit (2*R*)-2-{[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino}-4-phenylbutanoic

Các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo Ví dụ 169 được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 170 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{28}H_{25}N_3O_2S$: 467,1667, phát hiện được: 468,1733 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 171 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{28}H_{25}N_3O_2S$: 467,1667, phát hiện được: 468,1726 (M+H).

Ví dụ 172: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-tyrosin và

Ví dụ 173: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-tyrosin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sử dụng DMA làm dung môi thay cho DMSO, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 172 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₇H₂₃N₃O₃S: 469,1460, phát hiện được: 470,1539 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 173 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₇H₂₃N₃O₃S: 469,1460, phát hiện được: 470,1534 (M+H).

Ví dụ 174: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-hydroxy-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 175: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-hydroxy-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-d] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 174 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₇H₂₃N₃O₃S: 469,1460, phát hiện được: 470,1546 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 175 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₇H₂₃N₃O₃S: 469,1460, phát hiện được: 470,1520 (M+H).

Ví dụ 176: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-4-*flo-D*-phenylalanin

và

Ví dụ 177: *N*-[6-etyl-(5*S*_a)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-4-flo-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(4-flophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sử dụng DMA làm dung môi thay cho DMSO, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 176 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₇H₂₂FN₃O₂S: 471,1417, phát hiện được: 472,1493 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 177 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₇H₂₂FN₃O₂S: 471,1417, phát hiện được: 472,1494 (M+H).

Ví dụ 178: *N*-[6-etyl-(5*R*_a)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-flo-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 179: *N*-[6-etyl-(5*S*_a)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-flo-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(3-flophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 178 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₇H₂₂FN₃O₂S: 471,1417, phát hiện được: 472,1486 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 179 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₇H₂₂FN₃O₂S: 471,1417, phát hiện được: 472,1482 (M+H).

Ví dụ 180: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-flo-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 181: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-flo-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-flophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sử dụng DMA làm dung môi thay cho DMSO, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 180 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₇H₂₂FN₃O₂S: 471,1417, phát hiện được: 472,1501 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 181 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₇H₂₂FN₃O₂S: 471,1417, phát hiện được: 472,1492 (M+H).

Ví dụ 182: *N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoxy-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxyphenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 182 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₂₈H₂₅N₃O₃S: 483,1617, phát hiện được: 484,1682 và 484,1695 (M+H).

Ví dụ 183: 2-clo-*N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-clophenyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 183 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₂₇H₂₂ClN₃O₂S: 487,1121, phát hiện được: 488,1198 và 488,1199 (M+H).

Ví dụ 184: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-tryptophan

và

Ví dụ 185: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-tryptophan

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sử dụng DMA làm dung môi thay cho DMSO, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 184 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₉H₂₄N₄O₂S: 492,1620, phát hiện: 493,1693 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 185 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₉H₂₄N₄O₂S: 492,1620, phát hiện: 493,1690 (M+H).

Ví dụ 186: *N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-naphtalen-1-yl-*D*-alanin, chất đồng phân không đối quang 1
và

Ví dụ 187: *N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-naphtalen-1-yl-*D*-alanin, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(1-naphtyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sử dụng DMA làm dung môi thay cho DMSO, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 186 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₃₁H₂₅N₃O₂S: 503,1667, phát hiện được: 504,1754 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 187 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₃₁H₂₅N₃O₂S: 503,1667, phát hiện được: 504,1758 (M+H).

Ví dụ 188: axit (2*R*)-biphenyl-2-yl{[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino}etanoic, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (*R*)-amino-biphenyl-2-yl-axetic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 188 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₃₂H₂₅N₃O₂S: 515,1667, phát hiện được: 516,1747 (M+H).

Ví dụ 189: axit (2*R*)-biphenyl-3-yl{[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino}etanoic, chất đồng phân không đối quang 1

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (*R*)-amino-biphenyl-3-yl-axetic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM ($\text{pH} = 4$, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 189 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 515,1667, phát hiện được: 516,1743 ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ 190: *N*-[6-etyl-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-histidin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 190 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 443,1416, phát hiện được: 444,1462 và 444,1471 cho hai chất đồng phân không đối quang này ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ 191: *N*-[6-etyl-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-pyridyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 191 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 454,1463, phát hiện được: 455,1537 và 455,1558 cho hai chất đồng phân không đối quang này ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ 192: *N*-[6-etyl-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-3-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và 3-(3-pyridyl)-*D*-alanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 192 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454,1445, phát hiện được: 455,1545 và 455,1553 cho hai chất đồng phân không đối quang này ($M+H$).

Ví dụ 193: *N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-4-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(4-pyridyl)-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 193 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454,1440, phát hiện được: 455,1540 và 455,1545 cho hai chất đồng phân không đối quang này ($M+H$).

Ví dụ 194: *N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-metyl-*D*-histidin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(1-metylimidazol-4-yl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 194 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho $C_{25}H_{23}N_5O_2S$: 457,1572, phát hiện được: 458,1641 và 458,1654 cho hai chất đồng phân không đối quang này ($M+H$).

Ví dụ 195: 1-benzyl-*N*-[6-etyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-histidin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4k** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(1-benzylimidazol-4-yl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 195 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₃₁H₂₇N₅O₂S: 533,1885, phát hiện được: 534,1934 và 534,1934 cho hai chất đồng phân không đối quang này (M+H).

Ví dụ 196: *N*-[6-metyl-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4l** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất theo Ví dụ 196 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₂₆H₂₁N₃O₂S: 439,1354, phát hiện được: 440,1421 và 440,1429 (M+H).

Ví dụ 197: *N*-[6-(hydroxymetyl)-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 198: *N*-[6-(hydroxymetyl)-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4m** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng

phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 197 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{26}H_{21}N_3O_3S$: 455,1304, phát hiện được: 456,1356 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 198 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{26}H_{21}N_3O_3S$: 455,1304, phát hiện được: 456,1390 (M+H).

Ví dụ 199: *N*-[6-acetyl-(5*S_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 200: *N*-[6-acetyl-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4o** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 199 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{27}H_{21}N_3O_3S$: 467,1304, phát hiện được: 468,1379 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 200 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{27}H_{21}N_3O_3S$: 467,1304, phát hiện được: 468,1377 (M+H).

Ví dụ 201: *N*-[5-(naphtalen-1-yl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 1

và

Ví dụ 202: *N*-[5-(naphtalen-1-yl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4q** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích

hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 201 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 467,1667, phát hiện được: 468,1731 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 202 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 467,1667, phát hiện được: 468,1720 (M+H).

Ví dụ 203: *N*-[6-(1-hydroxyetyl)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 1
và

Ví dụ 204: *N*-[6-(1-hydroxyetyl)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4n1** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 203 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 469,1460, phát hiện được: 470,1511 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 204 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 469,1460, phát hiện được: 470,1536 (M+H).

Ví dụ 205: *N*-[6-(1-hydroxyetyl)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 3
và

Ví dụ 206: *N*-[6-(1-hydroxyetyl)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 4

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4n2** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 205 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469,1460, phát hiện được: 470,1539 ($M+H$).

Hợp chất theo Ví dụ 206 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{27}H_{33}N_3O_3S$: 469,1460, phát hiện được: 470,1534 ($M+H$).

Ví dụ 207: *N*-[6-(diflometyl)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 1

và

Ví dụ 208: *N*-[6-(diflometyl)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4r** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng $AcOH$) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 207 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{26}H_{19}F_2N_3O_2S$: 475,1166, phát hiện được: 476,1242 ($M+H$).

Hợp chất theo Ví dụ 208 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{26}H_{19}F_2N_3O_2S$: 475,1166, phát hiện được: 476,1244 ($M+H$).

Ví dụ 209: *N*-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-(5*R_a*)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 210: *N*-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-(5*S*_a)-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4p** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 209 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₈H₂₅N₃O₃S: 483,1617, phát hiện được: 484,1689 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 210 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₈H₂₅N₃O₃S: 483,1617, phát hiện được: 484,1704 (M+H).

Ví dụ 211: *N*-[6-iodo-5-(naphtalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4s** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, sử dụng DMA làm dung môi thay cho DMSO, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 211 thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. HRMS tính được cho C₂₅H₁₈IN₃O₂S: 551,0164, phát hiện được: 552,0258 (M+H).

Ví dụ 212: *N*-[(5*R*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etenyl-thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 213: *N*-[(5*S*_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-etenyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế **5a** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và este pinacol vinylboronat làm dẫn xuất axit

boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 212 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{20}ClN_3O_2S$: 449,0965, phát hiện được: 450,1038 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 213 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{20}ClN_3O_2S$: 449,0965, phát hiện được: 450,1050 (M+H).

Ví dụ 214: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 215: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIc và hợp chất theo Ví dụ điều chế **5a** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và 2-isopropenyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 214 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$: 463,1121, phát hiện được: 464,1178 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 215 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$: 463,1121, phát hiện được: 464,1179 (M+H).

Ví dụ 216: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-xyclopropyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 217: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-xyclopropyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung IIa và hợp chất theo Ví dụ điều chế **5a** làm dẫn xuất 6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và axit xyclopropylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, và Bu₄NOH thay cho K₂CO₃, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 216 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₅H₂₂ClN₃O₂S: 463,1121, phát hiện được: 464,1177 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 217 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₅H₂₂ClN₃O₂S: 463,1121, phát hiện được: 464,1182 (M+H).

Ví dụ 218: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*L*-phenylalanin

và

Ví dụ 219: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*L*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4u** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và *L*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 218 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465,1278, phát hiện được: 466,1371 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 219 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465,1278, phát hiện được: 466,1361 (M+H).

Ví dụ 220: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 221: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4u** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và *D*-phenylalanin làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 220 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$: 465,1278, phát hiện được: 466,1348 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 221 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$: 465,1278, phát hiện được: 466,1350 (M+H).

Ví dụ 222: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-2-metoxi-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 223: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(propan-2-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-2-metoxi-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung Ib và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4u** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxi-phenyl)-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 222 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$: 495,1383, phát hiện được: 496,1460 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 223 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$: 495,1383, phát hiện được: 496,1454 (M+H).

Ví dụ 224: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 225: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

522 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 7h (1 mmol), 164 mg NCS (1,2 mmol), 15 mL CCl₄ và 10 mL THF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N₂ trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp này được rót vào nước đá và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tạo thành được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 224 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476,1074, phát hiện được: 477,1133 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 225 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476,1074, phát hiện được: 477,1137 (M+H).

Ví dụ 226: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-bromo-1*H*-indol-4-yl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 227: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-bromo-1*H*-indol-4-yl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

522 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 7h (1 mmol), 216 mg NBS (1,2 mmol), 15 mL CCl₄ và 5 mL THF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N₂ trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp này được rót vào nước đá và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tạo thành được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH)

và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 226 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{21}BrN_4O_2S$: 520,0569, phát hiện được: 521,0653 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 227 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{21}BrN_4O_2S$: 520,0569, phát hiện được: 521,0629 (M+H).

Ví dụ 228: *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(3-iodo-1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 229: *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(3-iodo-1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

522 mg hợp chất theo Ví dụ điều chế 7h (1 mmol), 196 mg KOH (3,5 mmol), 15 mL DMF và 267 mg iod (1,05 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp này được rót vào nước đá và dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tạo thành được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 228 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{21}IN_4O_2S$: 568,043, phát hiện được: 569,0498 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 229 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{21}IN_4O_2S$: 568,043, phát hiện được: 569,0502 (M+H).

Ví dụ 230: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-1-[2-(dimethylamino)etyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 231: *N*-((5*R_a*)-5-{3-clo-1-[2-(dimethylamino)etyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VIII và hợp chất theo Ví dụ điều chế 7i làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-(*N,N*-dimethylamino)ethanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 230 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{29}H_{30}ClN_5O_2S$: 547,1809, phát hiện được: 548,1902 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 231 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{29}H_{30}ClN_5O_2S$: 547,1809, phát hiện được: 548,1889 (M+H).

Ví dụ 232: *N*-((5*R_a*)-5-{3-clo-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 233: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VIII và hợp chất theo Ví dụ điều chế 7i làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-pyrrolidin-1-ylethanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 232 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{31}H_{32}ClN_5O_2S$: 573,1965, phát hiện được: 574,2059 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 233 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{31}H_{32}ClN_5O_2S$: 573,1965, phát hiện được: 574,2060 (M+H).

Ví dụ 234: *N*-((5*R_a*)-5-{3-clo-1-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

và

Ví dụ 235: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-1-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VIII và hợp chất theo Ví dụ điều chế 7i làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-(1-piperidyl)ethanol làm rượu thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril

làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 234 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{32}H_{34}ClN_5O_2S$: 587,2122, phát hiện được: 588,2201 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 235 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{32}H_{34}ClN_5O_2S$: 587,2122, phát hiện được: 588,2199 (M+H).

Ví dụ 236: *N-((5R_a)-5-{3-clo-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-D-phenylalanin*

và

Ví dụ 237: *N-((5S_a)-5-{3-clo-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-D-phenylalanin*

Sử dụng Quy trình chung VIII và hợp chất theo Ví dụ điều chế 7i làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-morpholinoethanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 236 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{31}H_{32}ClN_5O_3S$: 589,1914, phát hiện được: 590,1998 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 237 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{31}H_{32}ClN_5O_3S$: 589,1914, phát hiện được: 590,1994 (M+H).

Ví dụ 238: *N-((5S_a)-5-{3-clo-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-D-phenylalanin*

và

Ví dụ 239: *N-((5R_a)-5-{3-clo-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-D-phenylalanin*

Sử dụng Quy trình chung VIII và hợp chất theo Ví dụ điều chế 7i làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 238 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{32}H_{35}ClN_6O_2S$: 602,2231, phát hiện được: 603,2312 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 239 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{32}H_{35}ClN_6O_2S$: 602,2231, phát hiện được: 603,2311 (M+H).

Ví dụ 240: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-1-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin
và

Ví dụ 241: *N*-((5*R_a*)-5-{3-clo-1-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-*D*-phenylalanin

Sử dụng Quy trình chung VIII và hợp chất theo Ví dụ điều chế **7i** làm dẫn xuất indol thích hợp và 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 240 dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{33}H_{37}ClN_6O_2S$: 616,2387, phát hiện được: 617,2466 (M+H).
Hợp chất theo Ví dụ 241 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{33}H_{37}ClN_6O_2S$: 616,2387, phát hiện được: 617,2473 (M+H).

Ví dụ 242: 3-xyclohexyl-*N*-[6-ethyl-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-alanin, chất đồng phân không đối quang 1
và

Ví dụ 243: 3-xyclohexyl-*N*-[6-ethyl-5-(1*H*-indol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-alanin, chất đồng phân không đối quang 2

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4v** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-xyclohexyl-propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 242 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{25}H_{28}N_4O_2S$: 448,1933, phát hiện được: 449,1994 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 243 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{25}H_{28}N_4O_2S$: 448,1933, phát hiện được: 449,2006 (M+H).

Ví dụ 244: *N*-[(5*S_a*)-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

và

Ví dụ 245: *N*-[(5*R_a*)-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế 7j làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-pyridyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 244 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho $C_{24}H_{20}ClN_5O_2S$: 477,1026, phát hiện được: 478,1087 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 245 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho $C_{24}H_{20}ClN_5O_2S$: 477,1026, phát hiện được: 478,1089 (M+H).

Ví dụ 246: *N*-((5*S_a*)-5-{3-clo-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Bước A: metyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat

Hòa tan 0,13 g hợp chất theo Ví dụ 244 (0,27 mmol) trong 13 mL MeOH, sau đó 0,3 mL bổ sung H_2SO_4 đậm đặc vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào và hỗn hợp được lắc. Thu gom kết tủa được tạo thành bằng cách lọc để thu được metyl (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat.

Bước B: Ví dụ 246

Sử dụng Quy trình chung VIII và methyl (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-morpholinoethanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 246. HRMS tính được cho C₃₀H₃₁ClN₆O₃S: 590,1867, phát hiện được: 591,1938 (M+H).

Ví dụ 247: N-((*5R_a*)-5-{3-clo-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-pyridin-2-yl-D-alanin

Bước A: methyl (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat

Hòa tan 0,157 g hợp chất theo Ví dụ 245 (0,33 mmol) trong 15 mL MeOH, sau đó bổ sung 0,3 mL H₂SO₄ đậm đặc vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa vào và lắc hỗn hợp. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được methyl (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-ethyl-thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat.

Bước B: Ví dụ 247

Sử dụng Quy trình chung VIII và methyl (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat làm amin thích hợp và 2-morpholinoethanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 247. HRMS tính được cho C₃₀H₃₁ClN₆O₃S: 590,1867, phát hiện được: 591,1918 (M+H).

Ví dụ 248: N-((*5S_a*)-5-{3-clo-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-pyridin-2-yl-D-alanin

Bước A: methyl (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-ethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat

Hòa tan 0,13 g hợp chất theo Ví dụ 244 (0,27 mmol) trong 13 mL MeOH, sau đó bổ sung 0,3 mL H₂SO₄ đậm đặc vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa vào và lắc hỗn hợp. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được methyl (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat.

Bước B: Ví dụ 248

Sử dụng Quy trình chung VIII và methyl (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 248. HRMS tính được cho C₃₁H₃₄ClN₇O₂S: 603,2183, phát hiện được: 302,6172 (M+2H).

Ví dụ 249: *N*-((*5R_a*)-5-{3-clo-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl]-1*H*-indol-4-yl}-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Bước A: methyl (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat

Hòa tan 0,157 g hợp chất theo Ví dụ 245 (0,33 mmol) trong 15 mL MeOH, sau đó bổ sung 0,3 mL H₂SO₄ đậm đặc vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa vào và lắc hỗn hợp. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được methyl (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat.

Bước B: Ví dụ 249

Sử dụng Quy trình chung VIII và methyl (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-clo-1*H*-indol-4-yl)-6-etylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-3-(2-pyridyl)propanoat làm dẫn xuất indol thích hợp và 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất theo Ví dụ 249. HRMS tính được cho C₃₁H₃₄ClN₇O₂S: 603,2183, phát hiện được: 302,6164 (M+2H).

Ví dụ 250: *N*-[6-(diflometyl)-(5*S_a*)-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

và

Ví dụ 251: *N*-[6-(diflometyl)-(5*R_a*)-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-pyridin-2-yl-*D*-alanin

Sử dụng Quy trình chung Ia và hợp chất theo Ví dụ điều chế **4r** làm dẫn xuất 4-clo-thieno[2,3-*d*] pyrimidin thích hợp và axit (2*R*)-2-amino-3-(2-pyridyl)propanoic làm dẫn xuất axit amin thích hợp, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải. Hợp chất theo Ví dụ 250 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải trước. HRMS tính được cho C₂₅H₁₈F₂N₄O₂S: 476,1119, phát hiện được: 477,1195 (M+H).

Hợp chất theo Ví dụ 251 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS tính được cho C₂₅H₁₈F₂N₄O₂S: 476,1119, phát hiện được: 477,1182 (M+H).

Ví dụ 252: *N*-[(5*S_a*)-5-(naphthalen-1-yl)-6-propylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Hòa tan 266 mg hợp chất theo Ví dụ 108 (0,57 mmol) trong 10 mL MeOH và 2 mL AcOH, sau đó bổ sung 61 mg 10 % Pd/C vào. Khuấy hỗn hợp trong khí quyển H₂ ở 40°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này qua Celite và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 252. HRMS tính được cho C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467,1667, phát hiện được: 468,1746 (M+H).

Ví dụ 253: *N*-[(5*R_a*)-5-(naphthalen-1-yl)-6-propylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin

Hòa tan 266 mg hợp chất theo Ví dụ 109 (0,57 mmol) trong 10 mL MeOH và 2 mL AcOH, sau đó bổ sung 61 mg 10 % Pd/C vào. Khuấy hỗn hợp trong khí quyển H₂ ở 40°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này qua Celite và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄OAc 40 mM (pH = 4, được điều chỉnh bằng AcOH) và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 253. HRMS tính được cho C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467,1667, phát hiện được: 468,1736 (M+H).

Ví dụ 254: methyl *N*-[6-etyl-(5*S_a*)-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalaninat

Hòa tan 102 mg Ví dụ 101 (0,225 mmol) trong 2 mL MeOH và làm nguội hỗn hợp đến 0°C trong khí quyển N₂. Sau đó bổ sung 135 µL dung dịch diazometyl(trimetyl)silan (2M trong Et₂O) vào và để ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 254. HRMS tính được cho C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467,1667, phát hiện được: 468,1746 (M+H).

Ví dụ 255: methyl *N*-[6-etyl-(5*R_a*)-5-(naphthalen-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalaninat

102 mg hợp chất theo Ví dụ 100 (0,225 mmol) được hòa tan trong 2 mL MeOH và làm nguội hỗn hợp đến 0°C trong khí quyển N₂. Sau đó bổ sung 135 µL dung dịch diazometyl(trimetyl)silan (2M trong Et₂O) vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 255. HRMS tính được cho C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467,1667, phát hiện được: 468,1737 (M+H).

Ví dụ 256: ethyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxi phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat

Hợp chất theo Ví dụ 7 được hòa tan trong dung dịch HCl (20 mL/mmol, 1,25M trong EtOH) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄HCO₃ 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 256. HRMS tính được cho C₄₉H₄₉ClFN₇O₅S: 901,3188, phát hiện được: 902,3225 (M+H).

Ví dụ 257: ethyl 2-[(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy]-*N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxi]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalaninat

Hợp chất theo Ví dụ 40 được hòa tan trong dung dịch HCl (20 mL/mmol, 1,25M trong EtOH) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄HCO₃ 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 257. HRMS tính được cho C₄₂H₅₀ClN₇O₄S: 783,3334, phát hiện được: 392,6744 (M+2H).

Ví dụ 258: ethyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxi phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat

Hợp chất theo Ví dụ 45 được hòa tan trong dung dịch HCl (20 mL/mmol, 1,25M trong EtOH) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ

được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 258. HRMS tính được cho $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$: 845,3126, phát hiện được: 423,6650 (M+H).

Ví dụ 259: ethyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metyl phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxypheyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat

Hợp chất theo Ví dụ 49 được hòa tan trong Dung dịch HCl (20 mL/mmol, 1,25M trong EtOH) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 259. HRMS tính được cho $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 790,2704, phát hiện được: 396,1425 (M+2H).

Ví dụ 260: ethyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metyl phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[2-(2-metoxyetoxy) phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-*D*-phenylalaninat

Hợp chất theo Ví dụ 51 được hòa tan trong dung dịch HCl (20 mL/mmol, 1,25M trong EtOH) và khuấy hỗn hợp ở 60°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 260. HRMS tính được cho $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 890,3029, phát hiện được: 891,3105 (M+H).

Ví dụ 261: (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-*D*-phenylalaninat

Hòa tan 1 đương lượng hợp chất theo Ví dụ 51 và 1,1 đương lượng 4-(clometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on trong DMF (10 mL/mmol), sau đó bổ sung 2 đương lượng NaI và 2 đương lượng Cs₂CO₃ vào và khuấy hỗn hợp cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó hỗn hợp này được trực tiếp bơm và tinh chế bằng cách sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄HCO₃ 25 mM và axetonitril làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 261. HRMS tính được cho C₅₁H₄₈ClFN₆O₉S: 974,2876, phát hiện được: 975,2949 (M+H).

Ví dụ 262: 1-[(etoxycarbonyl)oxy]etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat

Ví dụ 263: 1-[(dimetylcarbamoyl)oxy]etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat

Ví dụ 264: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-*D*-phenylalanin

Ví dụ 265: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-*D*-phenylalanin

Ví dụ 266: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[6-(hydroxymetyl)pyridazin-4-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-*D*-phenylalanin

làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3,78 (s, 3H), 2,49 (s, 6H).

Bước C: 2-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Hòa tan 10,0 g 1-bromo-3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-benzen (35,2 mmol) trong 360 mL THF khan trong khí quyển nitơ và làm lạnh đến -78°C bằng axeton-băng khan. 23,2 mL nBuLi (1,6M trong hexan) (37,0 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp trong 15 phút, sau đó 8,6 mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (42,24 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt phản ứng bằng nước muối, chiết bằng DCM, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được 2-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3,81 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 1,34 (s, 12H).

Bước D: etyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)thiophen-3-carboxylat

Hòa tan 3,92 g etyl 4-bromothiophen-3-carboxylat (16,68 mmol) và 9,9 g 2-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (30,0 mmol) trong 140 mL dioxan, sau đó bổ sung 10,87 g Cs_2CO_3 (33,36 mmol) đã được hòa tan trong 40 mL nước vào đó. Sau đó bổ sung 590 mg AtaPhos (0,83 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và nước muối. Sau khi tách pha, chiết pha nước bằng DCM. Các pha hữu cơ được gom lại và làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được etyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)thiophen-3-carboxylat.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,53 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,00 (t, 3H).

HRMS ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ = 376,0538.

Bước E: ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-2,5-diiodo-thiophen-3-carboxylat

Hòa tan 2,65 g 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)thiophen-3-carboxylat (7,38 mmol) trong 75 mL axetonitril, sau đó bổ sung 2,2 mL phức chất ete diethyl axit floboric (16,23 mmol) và 3,65 g N-iodosucinimit (16,23 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-2,5-diiodo-thiophen-3-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3,98 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 0,84 (t, 3H).

Bước F: ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-iodo-thiophen-3-carboxylat

Hòa tan 5,29 g 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-2,5-diiodo-thiophen-3-carboxylat (8,66 mmol) trong 90 mL THF khan, sau đó làm lạnh đến -78°C trong khí quyển argon. Bổ sung 6,7 mL phức chất isopropyl magie clorua, lithi clorua (1,3M trong THF) (8,66 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30 phút. Sau đó bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào và chiết hỗn hợp bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-iodo-thiophen-3-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,71 (s, 1H), 4,01 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 0,99 (t, 3H).

Bước G: ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)thiophen-3-carboxylat

Hòa tan 4,20 g ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-iodo-thiophen-3-carboxylat (8,66 mmol) và 1,82 g axit 4-flophenylboronic (13,0 mmol) trong 80 mL dioxan, sau đó bổ sung 5,64 g Cs_2CO_3 (17,32 mmol) đã hòa tan trong 20 mL nước vào đó. Sau đó bổ sung 500 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,43 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp trong khí quyển nitơ ở 80°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và nước muối. Sau khi phân tách pha, chiết pha nước bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại và làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và

cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)thiophen-3-carboxylat.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,58 (s, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 4,03 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,00 (t, 3H).

HRMS (M+H).⁺ = 453,0498.

Bước H: ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)-2-nitrothiophen-3-carboxylat

Hòa tan 1,97 g ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)thiophen-3-carboxylat (4,34 mmol) trong 40 mL axetonitril khan, sau đó bổ sung 576 mg nitronium tetraflorat (4,34 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng DCM và nước muối. Sau khi phân tách pha, pha nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại và làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)-2-nitrothiophen-3-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,37-7,33 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 0,88 (t, 3H).

Bước I: ethyl 2-amino-4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)thiophen-3-carboxylat

Hòa tan 1,85 g ethyl 4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)-2-nitrothiophen-3-carboxylat (3,71 mmol) trong hỗn hợp gồm 90 mL axit axetic và 18 mL nước, sau đó bổ sung từng phần của 2,43 g bột kẽm (37,1 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được ethyl 2-amino-4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)thiophen-3-carboxylat.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,73 (s, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 0,72 (t, 3H).

HRMS (M+H).⁺ = 456,0598.

Bước J: 5-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

Hòa tan 1,1 g etyl 2-amino-4-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-5-(4-flophenyl)thiophen-3-carboxylat (2,35 mmol) trong 20 mL formamit và khuấy hỗn hợp này ở 150°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào nước và thu gom sản phẩm kết tủa bằng cách lọc để thu được 5-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12,53 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).

HRMS (M+H).⁺ = 449,0289.

Bước K: 4-clo-5-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

Hòa tan 700 mg 5-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (1,56 mmol) trong 6 mL phospho oxyclorua và khuấy ở 90°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, sau đó bổ sung nước đá vào sản phẩm thô và nghiền sản phẩm này bằng song siêu âm trong 10 phút. Thu gom sản phẩm kết tủa bằng cách lọc để thu được 4-clo-5-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,02 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 1,99 (s, 6H).

HRMS (M+H).⁺ = 466,9954.

Bước L: 2,6-diclo-4-[4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-3,5-dimetyl-phenol và 4-[4-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2,6-diclo-3,5-dimetyl-phenol

Bổ sung 3,0 mL bô tribromua (1M trong DCM) (3,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 700 mg 4-clo-5-(3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (1,50 mmol) trong 15 mL DCM ở 0°C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy cho đến khi không còn thấy sự chuyển

hóa. Hỗn hợp được chấm dứt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn còn lại bằng cách sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được 2,6-diclo-4-[4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3,5-dimetyl-phenol và 4-[4-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-2,6-diclo-3,5-dimetyl-phenol dưới dạng hỗn hợp các sản phẩm 37:63.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,14 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 1,95 (s, 6H) và 10,14 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 1,93 (s, 6H).

HRMS ($\text{M}+\text{H}$). $^+$ = 452,9800 và 496,9287.

Bước M: 4-clo-5-[3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine và 4-bromo-5-[3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

300 mg hỗn hợp gồm 2,6-diclo-4-[4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3,5-dimetyl-phenol và 4-[4-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-2,6-diclo-3,5-dimetyl-phenol (0,62 mmol), 286 mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (1,98 mmol) và 520 mg triphenyl phosphin (1,98 mmol) được hòa tan trong 10 mL toluen khan, sau đó bổ sung 460 mg *di-tert*butyl azodicarboxylat (1,98 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong khí quyển nitơ cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế chất trung gian thô bằng cách sắc ký nhanh sử dụng EtOAc và metanol làm dung môi rửa giải để thu được 4-clo-5-[3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin và 4-bromo-5-[3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin dưới dạng hỗn hợp các sản phẩm 35:65.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,02 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,63-2,20 (m, 8H), 2,17 (br s, 3H), 1,98 (s, 6H) và 8,94 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,63-2,20 (m, 8H), 2,15 (br s, 3H), 1,98 (s, 6H).

HRMS ($\text{M}+\text{H}$). $^+$ = 579,0968 và 623,0455.

Ví dụ 267: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[6-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-D-phenylalanin

Ví dụ 268: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2'-(hydroxymetyl)-2,5'-bipyrimidin-4-yl}metoxy)-D-phenylalanin

Ví dụ 269: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[4-(phosphonooxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-D-phenylalanin

Ví dụ 270: *N*-[5-{3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-(2-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4-yl}metoxy)-D-phenylalanin

Bước A: 4-bromo-2,6-diclo-3,5-dimetyl-phenol

Hòa tan 30,16 g 4-bromo-3,5-dimetyl-phenol (150 mmol) trong hỗn hợp gồm 75 mL 1,2-dicloetan và 75 mL axetonitril, sau đó 40,06 g NCS (300 mmol) được bổ sung từng phần vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, phân cận thu được được hòa tan trong DCM, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong điều kiện áp suất giảm và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,10 (s, 1H), 2,46 (s, 6H).

Bước B: 1-bromo-3,5-diclo-4-metoxi-2,6-dimetyl-benzen

Bổ sung 6,6 mL MeI (105,9 mmol) vào dung dịch chứa 26,0 g 4-bromo-2,6-diclo-3,5-dimetyl-phenol (96,3 mmol) và 26,6 g K₂CO₃ (192,6 mmol) trong 300 mL MeCN và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Các chất rắn được lọc ra và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được

Bước N: Ví dụ 270

250 mg hỗn hợp gồm 4-clo-5-[3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin và 4-bromo-5-[3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin (0,41 mmol), 327 mg axit (2*R*)-2-amino-3-[2-[[2-(2-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoic (Ví dụ điều chế A4, 0,86 mmol) và 280 mg Cs₂CO₃ (0,86 mmol) được hòa tan trong 5 mL *tert*-butanol và khuấy hỗn hợp ở 70°C cho đến khi không còn thấy sự chuyển hóa. Các chất rắn được lọc ra và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế pha đảo sử dụng dung dịch nước NH₄HCO₃ 25 mM và MeCN, thu được hợp chất theo Ví dụ 270. HRMS tính được cho C₄₈H₄₆N₇O₅FSCl₂: 921,2642, phát hiện được: 461,6398 (M+2H).

Ví dụ 271: *N*-[5-{2,6-dimetyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-D-phenylalanin

Ví dụ 272: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-β-(hydroxymetyl)-2-{[2-(2-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenylalanin

Ví dụ 273: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-β-hydroxy-2-{[2-(2-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenylalanin

Ví dụ 274: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-β-(2-hydroxyetyl)-2-{[2-(2-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenylalanin

NGHIÊN CỨU DƯỢC LÝ

Ví dụ A: Ức chế Mcl-1 theo phương pháp phân cực phát huỳnh quang

Khả năng liên kết tương đối của mỗi hợp chất được xác định bằng phương pháp phân cực phát huỳnh quang (FP - Fluorescence Polarisation). Phương pháp này sử dụng phối tử được đánh dấu Fluorescein (Fluorescein - β Ala-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; mw 2,765), phối tử này liên kết với protein Mcl-1 (sao cho Mcl-1 tương ứng với số truy cập gốc UniProtKB®: Q07820), dẫn đến tăng tính dị hướng như xác định được ở các đơn vị phân cực mili (mP - milli-polarisation) bằng thiết bị đọc. Việc bổ sung hợp chất mà liên kết cạnh tranh với cùng một vị trí với phối tử này sẽ dẫn đến tỷ lệ phối tử không liên kết cao hơn trong hệ thống như được minh chứng bởi sự giảm đơn vị mP.

Phương pháp 1: Chuẩn bị dịch pha loãng theo chuỗi 11 điểm của mỗi hợp chất trong DMSO và chuyển 2 μ l vào đĩa 384 lỗ, liên kết yếu, đáy phẳng (nồng độ DMSO cuối là 5%). Sau đó, cho 38 μ l dung dịch đệm (axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic [HEPES] 10mM, NaCl 150mM, 0,05% Tween 20, pH 7,4), chứa phối tử được đánh dấu Fluorescein (nồng độ cuối là 1nM) và protein Mcl-1 (nồng độ cuối là 5nM) vào đó.

Ủ các đĩa thử nghiệm trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi xác định FP bằng thiết bị đọc Biomek Synergy2 (Kích thích 528 nm, Phát xạ 640 nm, Ngưỡng 510 nm) và tính toán các đơn vị mP. Sự liên kết khi tăng liều lượng hợp chất thử nghiệm được biểu thị dạng mức giảm phần trăm mP so với khoảng được thiết lập giữa 'chỉ 5% DMSO' và các đối chứng 'ức chế 100%'. Đường cong đáp ứng liều 11 điểm được vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình logistic 4 thông số (Sigmoidal Dose-Response Model) và xác định nồng độ ức chế mà tại nồng độ này mP (IC_{50}) giảm 50%. Kết quả thu được bằng cách sử dụng Phương pháp 1 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây; IC_{50} đối với ức chế Mcl-1 thu được bằng cách sử dụng Phương pháp 1 không được gạch chân.

Phương pháp 2: Chuẩn bị dịch pha loãng theo chuỗi 11 điểm của mỗi hợp chất trong DMSO và chuyển 2 μ l vào đĩa 384 lỗ, liên kết yếu, đáy phẳng (nồng độ DMSO cuối là

5%). Sau đó, bổ sung 38 μ l dung dịch đệm (Na_2HPO_4 20mM, EDTA 1mM, NaCl 50mM, pH 7,4), chứa phôi tử được đánh dấu Fluorescein (nồng độ cuối là 10nM) và protein Mcl-1 (nồng độ cuối là 10 nM) vào đó.

Ủ các đĩa thử nghiệm trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi xác định FP bằng thiết bị đọc Biomek Synergy2 (Kích thích 528 nm, Phát xạ 640 nm, Ngưỡng 510 nm) và tính toán các đơn vị mP. Sự liên kết khi tăng liều lượng hợp chất thử nghiệm được biểu thị dưới dạng mức giảm phần trăm mP so với khoảng được thiết lập giữa 'chi 5% DMSO' và các đối chứng 'ức chế 100%' (phôi tử không được đánh dấu 50 μ M). Đường cong đáp ứng liều 11 điểm được vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình logistic 4 thông số (Sigmoidal Dose-Response Model) và xác định nồng độ ức chế mà tại nồng độ này mP (IC_{50}) giảm 50 %. Kết quả thu được bằng cách sử dụng Phương pháp 2 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây; IC_{50} ức chế Mcl-1 thu được bằng cách sử dụng Phương pháp 2 được gạch chân.

Các kết quả này cho thấy các hợp chất của sáng chế ức chế sự tương tác giữa protein Mcl-1 và peptit phát huỳnh quang được mô tả trên đây.

Ví dụ B: Tính độc hại tế bào in vitro

Các thử nghiệm về tính độc hại tế bào được thực hiện trên dòng tế bào đa u tủy H929.

Các tế bào này được phân phối vào các vi đĩa và được cho tiếp xúc với các hợp chất thử nghiệm trong 48 giờ. Sau đó, khả năng sống sót của tế bào được định lượng bằng thử nghiệm so màu, thử nghiệm vi cấy tetrazoli (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Các kết quả được biểu thị bằng IC_{50} (nồng độ của hợp chất mà ức chế khả năng sống sót của tế bào khoảng 50%) và được nêu trong Bảng 1 dưới đây.

Các kết quả cho thấy các hợp chất của sáng chế là các chất gây độc hại tế bào.

Bảng 1: IC₅₀ đối với thử nghiệm ức chế Mcl-1 (thử nghiệm phân cực huỳnh quang) và đối với thử nghiệm gây độc hại tế bào đối với các tế bào H929

Lưu ý: IC₅₀ đối với thử nghiệm ức chế Mcl-1 thu được bằng cách sử dụng Phương pháp 2 được gạch chân.

Hợp chất theo Ví dụ số	IC ₅₀ (μM) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929		IC ₅₀ (μM) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929
Ví dụ 1	<u>0,127</u>	>6,0E-07	Ví dụ 29	<u>0,063</u>	2,52E-06
Ví dụ 2	<u>56,9% ở 10 μM</u>	>6,0E-07	Ví dụ 30	<u>68,2% ở 10 μM</u>	>3,75E-06
Ví dụ 3	<u>0,114</u>	3,18E-07	Ví dụ 31	<u>16,7% ở 10 μM</u>	>3,75E-06
Ví dụ 4	<u>0,005</u>	2,15E-07	Ví dụ 32	0,007	>3,75E-06
Ví dụ 5	ND	ND	Ví dụ 33	54,9% ở 10 μM	ND
Ví dụ 6	<u>0,013</u>	>6,0E-07	Ví dụ 34	<u>0,726</u>	4,27E-06
Ví dụ 7	<u>0,008</u>	1,38E-08	Ví dụ 35	<u>24,78% ở 10 μM</u>	>3,0E-05
Ví dụ 8	<u>0,054</u>	2,58E-07	Ví dụ 36	<u>0,086</u>	>7,50E-06
Ví dụ 9	<u>2,697</u>	>3,75E-06	Ví dụ 37	<u>18,7% ở 10 μM</u>	>3,75E-06
Ví dụ 10	<u>72,75% ở 3,3 μM</u>	>3,75E-06	Ví dụ 38	<u>1,871</u>	>3,75E-06
Ví dụ 11	<u>35,55% ở 10 μM</u>	>3,75E-06	Ví dụ 39	<u>0,025</u>	4,01E-07
Ví dụ 12	<u>0,014</u>	6,47E-07	Ví dụ 40	<u>0,006</u>	3,28E-08
Ví dụ 13	<u>58% ở 10 μM</u>	>3,75E-06	Ví dụ 41	<u>0,006</u>	7,38E-09
Ví dụ 14	<u>0,038</u>	7,21E-07	Ví dụ 42	<u>0,010</u>	6,1E-08
Ví dụ 15	<u>40,05% ở 10 μM</u>	>3,75E-06	Ví dụ 43	<u>0,006</u>	1,25E-08
Ví dụ 16	<u>0,006</u>	9,93E-08	Ví dụ 44	<u>0,007</u>	3,44E-09
Ví dụ 17	<u>0,057</u>	2,94E-07	Ví dụ 45	<u>0,005</u>	8,96E-10
Ví dụ 18	<u>1,821</u>	≥1,14E-07	Ví dụ 46	<u>0,024</u>	1,66E-07
Ví dụ 19	<u>0,020</u>	1,75E-07	Ví dụ 47	<u>0,008</u>	8,39E-08
Ví dụ 20	<u>0,026</u>	7,86E-08	Ví dụ 48	<u>0,007</u>	1,61E-08
Ví dụ 21	<u>0,006</u>	3,97E-08	Ví dụ 49	<u>0,003</u>	4,12E-09
Ví dụ 22	<u>0,002</u>	8,59E-09	Ví dụ 50	<u>0,007</u>	>1,50E-07
Ví dụ 23	<u>41,27% ở 1 μM</u>	>6,0E-07	Ví dụ 51	<u>0,005</u>	2,33E-08
Ví dụ 24	<u>0,008</u>	4,73E-08	Ví dụ 52	0,301	ND

Ví dụ 25	<u>55,5% ở 10 μM</u>	>6,0E-07	Ví dụ 53	0,020	ND
Ví dụ 26	<u>0,012</u>	6,36E-09	Ví dụ 54	0,541	ND
Ví dụ 27	<u>0,011</u>	2,09E-09	Ví dụ 55	8,839	ND
Ví dụ 28	<u>0,116</u>	>1,88E-06	Ví dụ 56	0,019	ND
	IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929		IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929
Ví dụ 57	<u>0,106</u>	ND	Ví dụ 88	1,225	ND
Ví dụ 58	52,8% ở 10 μ M	ND	Ví dụ 89	72,13% ở 200 μ M	ND
Ví dụ 59	0,127	ND	Ví dụ 90	0,023	ND
Ví dụ 60	0,092	ND	Ví dụ 91	6,372	ND
Ví dụ 61	0,036	ND	Ví dụ 92	12,887	ND
Ví dụ 62	0,060	ND	Ví dụ 93	0,080	ND
Ví dụ 63	<u>12,18% ở 10 μM</u>	ND	Ví dụ 94	6,901	ND
Ví dụ 64	0,025	ND	Ví dụ 95	0,077	ND
Ví dụ 65	0,345	$\geq 2,78E-06$	Ví dụ 96	1,628	ND
Ví dụ 66	36,9% ở 10 μ M	>3,75E-06	Ví dụ 97	0,073	ND
Ví dụ 67	2,079	ND	Ví dụ 98	2,873	ND
Ví dụ 68	0,142	ND	Ví dụ 99	28,3% ở 200 μ M	ND
Ví dụ 69	0,109	ND	Ví dụ 100	4,747	ND
Ví dụ 70	0,974	ND	Ví dụ 101	0,462	ND
Ví dụ 71	39,015	ND	Ví dụ 102	0,073	ND
Ví dụ 72	12,007	ND	Ví dụ 103	0,715	ND
Ví dụ 73	0,276	ND	Ví dụ 104	0,046	ND
Ví dụ 74	0,621	ND	Ví dụ 105	0,704	ND
Ví dụ 75	0,280	ND	Ví dụ 106	0,065	ND
Ví dụ 76	3,177	ND	Ví dụ 107	0,544	ND
Ví dụ 77	75,45% ở 200 μ M	ND	Ví dụ 108	0,079	ND
Ví dụ 78	0,135	ND	Ví dụ 109	1,858	ND
Ví dụ 79	0,429	ND	Ví dụ 110	0,839	ND
Ví dụ 80	0,487	ND	Ví dụ 111	4,452	ND
Ví dụ 81	20,241	ND	Ví dụ 112	0,104	ND
Ví dụ 82	1,109	ND	Ví dụ 113	0,045	ND

Ví dụ 83	0,258	ND	Ví dụ 114	0,981	ND
Ví dụ 84	4,022	ND	Ví dụ 115	1,753	ND
Ví dụ 85	0,228	ND	Ví dụ 116	1,059	ND
Ví dụ 86	9,976	ND	Ví dụ 117	2,603	ND
Ví dụ 87	62,6 % ở 7,4 μ M	ND	Ví dụ 118	0,056	ND
	IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929		IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929
Ví dụ 119	1,456	ND	Ví dụ 150	0,528	ND
Ví dụ 120	9,445	ND	Ví dụ 151	71,3% ở 66,7 μ M	ND
Ví dụ 121	0,167	ND	Ví dụ 152	0,047	ND
Ví dụ 122	10,215	ND	Ví dụ 153	75,7 % ở 50 μ M	ND
Ví dụ 123	0,152	ND	Ví dụ 154	<u>2,316</u>	2,03E-05
Ví dụ 124	75,7 % ở 50 μ M	ND	Ví dụ 155	63,15 % ở 50 μ M	ND
Ví dụ 125	13,710	ND	Ví dụ 156	0,309	ND
Ví dụ 126	41,2 % ở 50 μ M	ND	Ví dụ 157	62,05 % ở 50 μ M	ND
Ví dụ 127	0,913	ND	Ví dụ 158	0,104	ND
Ví dụ 128	10,722	ND	Ví dụ 159	1,770	ND
Ví dụ 129	0,053	ND	Ví dụ 160	11,725	ND
Ví dụ 130	67,4 % ở 50 μ M	ND	Ví dụ 161	12,579	ND
Ví dụ 131	0,495	ND	Ví dụ 162	0,597	ND
Ví dụ 132	9,844	ND	Ví dụ 163	8,375	ND
Ví dụ 133	0,079	ND	Ví dụ 164	0,227	ND
Ví dụ 134	0,176	ND	Ví dụ 165	0,315	ND
Ví dụ 135	75,25% ở 50 μ M	ND	Ví dụ 166	0,064	ND
Ví dụ 136	0,146	ND	Ví dụ 167	1,146	ND
Ví dụ 137	71,05% ở 50 μ M	ND	Ví dụ 168	4,775	ND
Ví dụ 138	0,664	ND	Ví dụ 169	2,105	ND
Ví dụ 139	32,75% ở 10 μ M	ND	Ví dụ 170	0,955	ND
Ví dụ 140	0,208	ND	Ví dụ 171	2,775	ND
Ví dụ 141	<u>26,78% ở 10 μM</u>	ND	Ví dụ 172	28,849	ND

Ví dụ 142	0,335	ND	Ví dụ 173	6,794	ND
Ví dụ 143	68,85% ở 50 μ M	ND	Ví dụ 174	0,466	ND
Ví dụ 144	0,154	ND	Ví dụ 175	3,856	ND
Ví dụ 145	3,888	ND	Ví dụ 176	8,409	ND
Ví dụ 146	0,071	ND	Ví dụ 177	0,957	ND
Ví dụ 147	14,236	ND	Ví dụ 178	3,232	ND
Ví dụ 148	0,416	ND	Ví dụ 179	0,881	ND
Ví dụ 149	14,001	ND	Ví dụ 180	2,104	ND
	IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929		IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929
Ví dụ 181	0,299	ND	Ví dụ 212	12,674	ND
Ví dụ 182	0,407	ND	Ví dụ 213	0,111	ND
Ví dụ 183	2,044	ND	Ví dụ 214	1,911	ND
Ví dụ 184	76,8% ở 200 μ M	ND	Ví dụ 215	0,015	ND
Ví dụ 185	2,533	ND	Ví dụ 216	58,95% ở 10 μ M	ND
Ví dụ 186	7,880	ND	Ví dụ 217	0,065	ND
Ví dụ 187	1,385	ND	Ví dụ 218	71,5% ở 50 μ M	ND
Ví dụ 188	21,302	ND	Ví dụ 219	10,940	ND
Ví dụ 189	8,327	ND	Ví dụ 220	31,7% ở 10 μ M	ND
Ví dụ 190	34,602	ND	Ví dụ 221	0,097	ND
Ví dụ 191	0,171	ND	Ví dụ 222	70% ở 50 μ M	ND
Ví dụ 192	2,082	ND	Ví dụ 223	0,086	ND
Ví dụ 193	36,522	ND	Ví dụ 224	8,607	ND
Ví dụ 194	1,752	ND	Ví dụ 225	0,053	ND
Ví dụ 195	14,228	ND	Ví dụ 226	0,069	ND
Ví dụ 196	2,908	ND	Ví dụ 227	3,312	ND
Ví dụ 197	54,1% ở 200 μ M	ND	Ví dụ 228	0,025	ND
Ví dụ 198	9,862	ND	Ví dụ 229	6,325	ND
Ví dụ 199	0,298	ND	Ví dụ 230	3,236	ND
Ví dụ 200	5,440	ND	Ví dụ 231	56,75% ở 50 μ M	ND
Ví dụ 201	0,136	ND	Ví dụ 232	62,2% ở 50 μ M	ND

Ví dụ 202	0,751	ND	Ví dụ 233	3,408	ND
Ví dụ 203	71,85% ở 100 μ M	ND	Ví dụ 234	68,7% ở 50 μ M	ND
Ví dụ 204	44,8% ở 100 μ M	ND	Ví dụ 235	1,393	ND
Ví dụ 205	26,2% ở 100 μ M	ND	Ví dụ 236	13,498	ND
Ví dụ 206	8,844	ND	Ví dụ 237	0,569	ND
Ví dụ 207	0,136	ND	Ví dụ 238	2,785	ND
Ví dụ 208	0,632	ND	Ví dụ 239	20,328	ND
Ví dụ 209	56,85% ở 200 μ M	ND	Ví dụ 240	0,958	ND
Ví dụ 210	8,363	ND	Ví dụ 241	14,334	ND
Ví dụ 211	0,668	ND	Ví dụ 242	0,091	ND
	IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929		IC ₅₀ (μ M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929
Ví dụ 243	0,073	ND	Ví dụ 259	<u>1,347</u>	>6,0E-07
Ví dụ 244	0,120	ND	Ví dụ 260	<u>1,982</u>	ND
Ví dụ 245	11,367	ND	Ví dụ 261	ND	ND
Ví dụ 246	0,293	>1,50E-05	Ví dụ 262	ND	ND
Ví dụ 247	11,826	ND	Ví dụ 263	ND	ND
Ví dụ 248	2,176	ND	Ví dụ 264	ND	ND
Ví dụ 249	36,761	ND	Ví dụ 265	ND	ND
Ví dụ 250	0,617	ND	Ví dụ 266	ND	ND
Ví dụ 251	12,053	ND	Ví dụ 267	ND	ND
Ví dụ 252	0,223	ND	Ví dụ 268	ND	ND
Ví dụ 253	1,363	ND	Ví dụ 269	ND	ND
Ví dụ 254	22,08% ở 200 μ M	ND	Ví dụ 270	0,055	5,22E-07
Ví dụ 255	41,08% ở 200 μ M	ND	Ví dụ 271	ND	ND
Ví dụ 256	<u>1,606</u>	>6,0E-07	Ví dụ 272	ND	ND
Ví dụ 257	<u>57,15% ở 10 μM</u>	ND	Ví dụ 273	ND	ND
Ví dụ 258	<u>1,070</u>	4,28E-07	Ví dụ 274	ND	ND

ND: không xác định

Đối với các chất ức chế một phần, phần trăm ức chế phân cực huỳnh quang đối với nồng độ nhất định của hợp chất được thể hiện. Do đó, 45,1% tại 10 μ M có nghĩa là mức ức chế phân cực huỳnh quang 45,1% được quan sát đối với nồng độ của hợp chất thử nghiệm bằng 10 μ M.

VÍ DỤ C: Định lượng dạng phân cắt của PARP *in vivo*

Khả năng của các hợp chất của sáng chế trong việc gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình, được xác định bằng cách xác định mức PARP được phân cắt, được đánh giá trên mô hình ghép khác loại các tế bào đa u tủy AMO-1.

1.10^7 tế bào AMO-1 được ghép dưới da vào chuột được ức chế miễn dịch (giống SCID). Từ 12 đến 14 ngày sau khi ghép, xử lý những con vật này bằng cách cho dùng các hợp chất khác nhau theo đường tĩnh mạch hoặc đường miệng. Sau khi xử lý, khối u được thu hồi và phân giải, và dạng được phân cắt của PARP được định lượng trong các sản phẩm phân giải khối u.

Việc định lượng được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", thử nghiệm này dành riêng để xác định dạng phân cắt của PARP. Nó được biểu thị ở dạng yếu tố hoạt hóa tương ứng với tỷ lệ giữa lượng PARP được phân cắt ở chuột được xử lý chia cho lượng PARP được phân cắt ở chuột đối chứng.

Kết quả (được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây) thể hiện rằng các hợp chất theo sáng chế là có khả năng gây ra sự chết tế bào theo chương trình cho các tế bào khối u AMO-1 *in vivo*.

Bảng 2: Định lượng dạng phân cắt của PARP *in vivo*

Hợp chất theo ví dụ số	Khúc cuộn PARP		Khúc cuộn PARP		Khúc cuộn PARP
Ví dụ 7	81,4	Ví dụ 43	114,6	Ví dụ 51	52,2
Ví dụ 22	222,2	Ví dụ 44	85,8	Ví dụ 256	99,5
Ví dụ 24	164,5	Ví dụ 45	103,7	Ví dụ 258	132,3
Ví dụ 40	114,3	Ví dụ 49	138,8	Ví dụ 259	134,4

Ví dụ D: Hoạt tính chống khối u *in vivo*

Hoạt tính chống khối u của các hợp chất của sáng chế được đánh giá bằng mẫu ghép khác loại của các tế bào đa u tủy AMO-1.

1×10^7 tế bào AMO-1 được ghép dưới da vào chuột được ức chế miễn dịch (giống SCID).

Từ 6 đến 8 ngày sau khi ghép, khi khối u đạt khoảng 150 mm^3 , chuột được xử lý bằng cách cho dùng các hợp chất khác nhau hàng ngày (5 ngày xử lý). Khối lượng khối u được xác định hai lần một tuần từ khi bắt đầu xử lý.

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống khối u (làm giảm khối u) ở mô hình đa u tủy AMO-1 với $\Delta T/C$ (thông số định tính về hoạt tính của sản phẩm, mà được đo bằng cách lấy thể tích khối u trung bình vào ngày xử lý cuối cùng trừ đi thể tích khối u trung bình vào ngày xử lý đầu tiên / thể tích khối u của của nhóm đối chứng không được xử lý vào ngày xử lý cuối cùng) nằm trong khoảng từ -1,5 đến -24,5%. Các kết quả thu được thể hiện rằng các hợp chất theo sáng chế làm giảm đáng kể khối u trong giai đoạn xử lý.

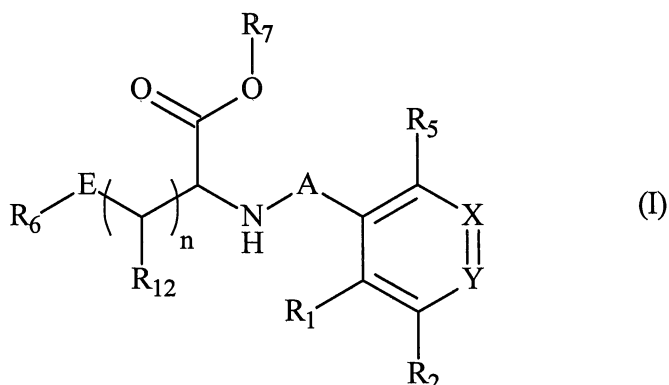
VÍ DỤ E: Dược phẩm: viên nén

1000 viên nén chứa liều 5 mg hợp chất được chọn từ hợp chất

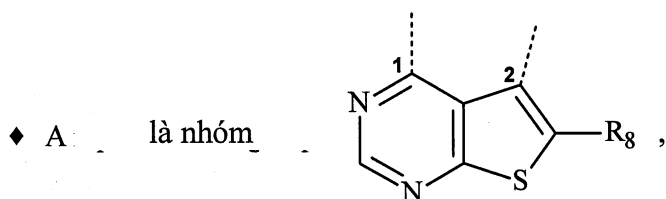
theo các Ví dụ 1 đến 274...	5 g
Tinh bột mỳ	20 g
Tinh bột ngô	20 g
Lactosa	30 g
Magie stearat	2 g
Silic oxit	1 g
Hydroxypropylxenluloza	2 g

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:



trong đó 1 được liên kết với nhóm -NH- và 2 được liên kết với vòng thơm,

- ♦ E là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- ♦ X là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₄,
- ♦ Y là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₃,
- ♦ R₁ là nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
- ♦ R₂, R₃, R₄ và R₅ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm

(C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

hoặc các cặp nhóm thế (R₁, R₂) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -NR₁₁R₁₁', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, hoặc oxo,

- ♦ R₆ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-Cy₁, -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
- ♦ R₇ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -CHR_aR_b, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C₁-C₆), hoặc nhóm heteroarylalkyl(C₁-C₆),
- ♦ R₈ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy₂, nguyên tử halogen, nhóm xyano, -C(O)-R₁₁, hoặc -C(O)-NR₁₁R₁₁',
- ♦ R₉ và R₉' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc các cặp nhóm thế (R₉, R₉') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa

ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm gồm nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

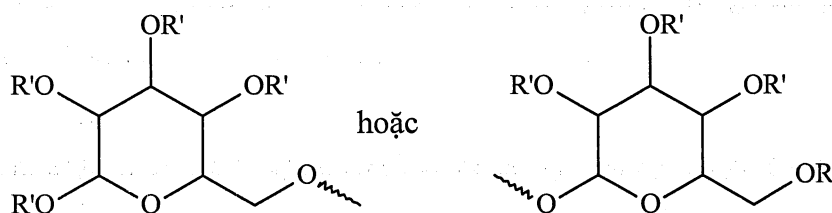
- ♦ R₁₀ là -Cy₃, -Cy₃-alkyl(C₀-C₆)-Cy₄, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉R₉', -OR₉, -NR₉-C(O)-R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-OR₉, -SO₂-R₉, -C(O)-OR₉, hoặc -NH-C(O)-NH-R₉,
- ♦ R₁₁ và R₁₁' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế,
- ♦ R₁₂ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,
- ♦ R_a là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_b là nhóm -O-C(O)-O-R_c, nhóm -O-C(O)-NR_cR_c', hoặc nhóm -O-P(O)(OR_c)₂,
- ♦ R_c và R_c' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, hoặc các cặp nhóm thế (R_c, R_c') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm gồm nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃ và Cy₄ độc lập với nhau là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- ♦ n là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2,

cần hiểu rằng:

- “aryl” có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl,
- “heteroaryl” có nghĩa là nhóm một hoặc hai vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 nguyên tử tạo vòng, có ít nhất một gốc thơm và có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- “xycloalkyl” có nghĩa là nhóm carboxyclic một hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử tạo vòng,
- “heteroxycloalkyl” có nghĩa là nhóm carboxyclic một hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử tạo vòng, và có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại

được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, mà có thể gồm hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng có liên kết cầu hoặc hệ vòng spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được xác định trên đây và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, oxo (hoặc *N*-oxit nếu thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, halogen, hoặc aldohexoza có công thức:



trong đó mỗi R' là một nhóm độc lập;

cần hiểu rằng R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế và M⁺ là cation hóa trị một được dùng,

các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân cân quay, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

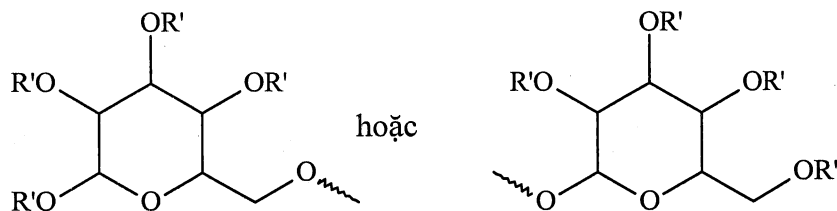
- ♦ R₁ và R₂ độc lập với nhau là nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc các cặp nhóm thế (R₁, R₂) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo

thành vòng thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, cần hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉' ,

- ♦ R₃ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉' ,
- ♦ R₄ và R₅ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₆ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉' , -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, hoặc -C(O)-NR₉R₉' ,
- ♦ R₇ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -CHR_aR_b, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C₁-C₆),
- ♦ R₈ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy₂, nguyên tử halogen, hoặc -C(O)-R₁₁,
- ♦ R₉ và R₉' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
hoặc các cặp nhóm thế (R₉, R₉') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm gồm nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₁₀ là -Cy₃ hoặc -Cy₃-alkyl(C₀-C₆)-Cy₄,
- ♦ R₁₁ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được xác định ở đây và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm

được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit nếu thích hợp), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, hoặc aldohexosa có công thức:

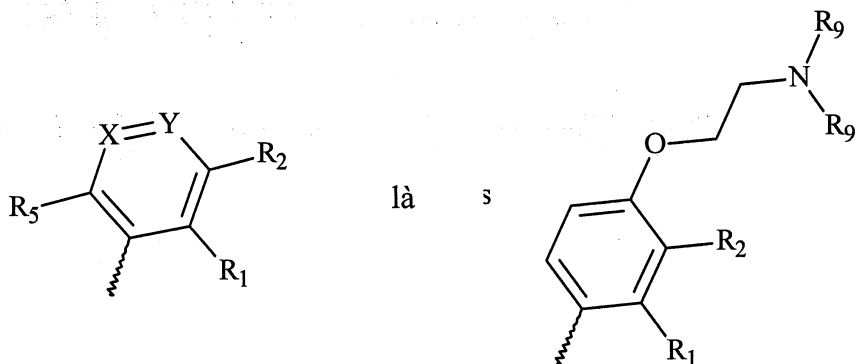


trong đó mỗi R' là một nhóm độc lập; cần hiểu rằng R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế và M⁺ là cation hóa trị một được dùng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là số nguyên bằng 1.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong các nhóm được chọn từ R₂, R₃, R₄ và R₅ không là nguyên tử hydro.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁₂ là nguyên tử hydro.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nguyên tử halogen.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₂ là nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy hoặc nguyên tử halogen.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là nhóm C-R₄.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là nhóm C-R₃.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₄ và R₅ là nguyên tử hydro.

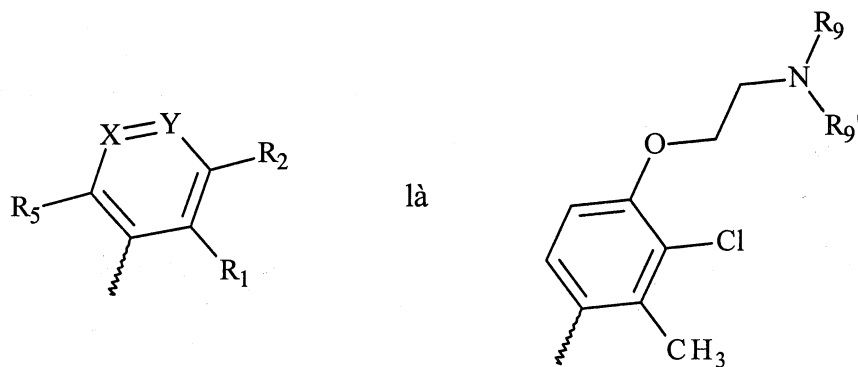
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó các nhóm thế của cặp (R_1 , R_5) là giống nhau và các nhóm thế của cặp (R_2 , R_4) là giống nhau.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:



trong đó R_1 , R_2 , R_9 và R_9' là như được xác định trong điểm 1.

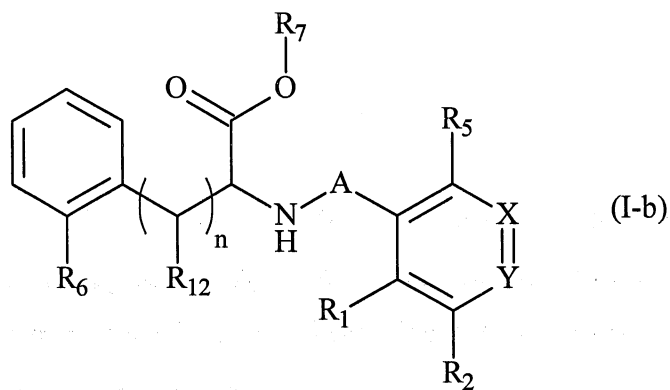
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó :



trong đó R_9 và R_9' là như được xác định trong điểm 1,

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó E là nhóm phenyl, nhóm pyridin-2-yl, nhóm xyclohexyl, nhóm pyrazol-1-yl, nhóm xyclopentyl, nhóm indol-4-yl, nhóm xyclopropyl, nhóm pyridin-3-yl, nhóm indol-3-yl, nhóm napht-1-yl, nhóm imidazol-4-yl hoặc nhóm pyridin-4-yl.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (I-b):



trong đó R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , X , Y , A và n là như được xác định cho công thức (I).

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_6 là nguyên tử hydro; nguyên tử flo; nguyên tử clo; nguyên tử brom; nhóm metyl; nhóm triflometyl; nhóm hydroxy; nhóm metoxy; nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng được thế bằng các nguyên tử halogen, nhóm $-C(O)-NR'R''$ hoặc nhóm $-NR'R''$; xyano; nhóm nitro; nhóm aminometyl; nhóm benzyl; $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{10}$; $-C(O)-NR_9R_9'$.
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_7 là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm $-CHR_aR_b$, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6).
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_8 là nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl.
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_9 và R_9' độc lập với nhau là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc các nhóm thế của cặp (R_9, R_9') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng, mà có thể chứa ngoài nguyên tử nitơ này từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng nguyên tử nitơ ở đây có thể được thế bằng nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{10} là $-Cy_3$ hoặc

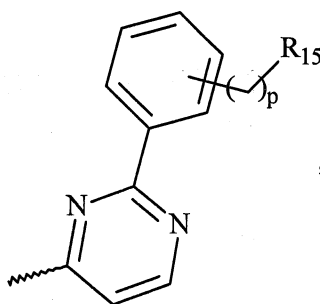
-Cy₃-alkyl(C₀-C₆)-Cy₄.

21. Hợp chất theo điểm 20, trong đó Cy₃ là nhóm xycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl.

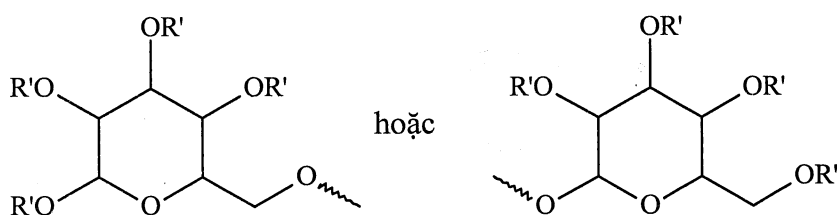
22. Hợp chất theo điểm 20, trong đó Cy₄ là nhóm phenyl hoặc nhóm morpholinyl.

23. Hợp chất theo điểm 20, trong đó

R₁₀ là



trong đó p là số nguyên bằng 0 hoặc 1 và R₁₅ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -O-(CHR₁₆-CHR₁₇-O)_q-R', nhóm -O-P(O)(OR')₂, nhóm -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, nhóm -O-C(O)-NR₁₈R₁₉, nhóm di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkoxy, nguyên tử halogen, hoặc aldohexosa có công thức:



trong đó mỗi R' là một nhóm độc lập;

cần hiểu rằng:

- ♦ R' là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₁₆ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl,
- ♦ R₁₇ là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,
- ♦ R₁₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl,

- ♦ R_{19} là nhóm $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, nhóm $-(CH_2)_r-NR_9R_9'$ hoặc nhóm $-(CH_2)_r-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$,
- ♦ q là số nguyên bằng 1, 2 hoặc 3 và r là số nguyên bằng 0 hoặc 1,
- ♦ M^+ là cation hóa trị một được dùng.

24. Hợp chất theo điểm 23, trong đó aldexozơ là D-manoza.

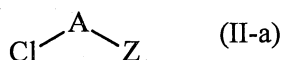
25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl) metoxy]-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoxy pyrimidin-4-yl)metoxy]-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphe nyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metox y-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metox y-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2,2,2-trifloetoxy)-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(pyridin-2-ylmetoxy)-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl) metoxy]-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl) metoxy]-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-

- 2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoxy)pyrimidin-4-yl] metoxy]-*D*-phenylalanin,
- 2-[(1-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methoxy]-*N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy) pyrimidin-4-yl]methoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphehyl)pyrimidin-4-yl]methoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-methoxy-*D*-phenylalanin,
- 2-[(1-tert-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methoxy]-*N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxetyl)pyrimidin-4-yl] methoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl] methoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl] methoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl] methoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxyphehyl)pyrimidin-4-yl] methoxy}-*D*-phenylalanin,
- *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimetyl amino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)

thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl] metoxy}-*D*-phenylalanin,
 - *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin,
 - *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl] metoxy}-*D*-phenylalanin,
 - *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxypheyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin,
 - *N*-[5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)-*D*-phenylalanin;
 - etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxypheyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat;
 - etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxypheyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat;
 - etyl *N*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-4-[2-(dimethylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxypheyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalaninat;
 - *N*-[5-{3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoxypheyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}-*D*-phenylalanin.

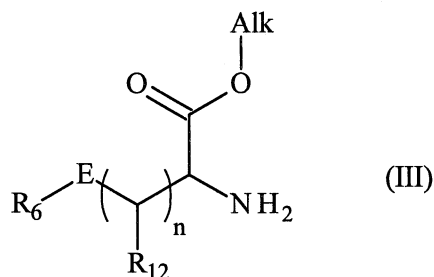
26. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ sử dụng nguyên liệu ban đầu là hợp chất có công thức (II-a):



trong đó Z là brom hoặc iot và A là như được xác định cho công thức (I) trong đó

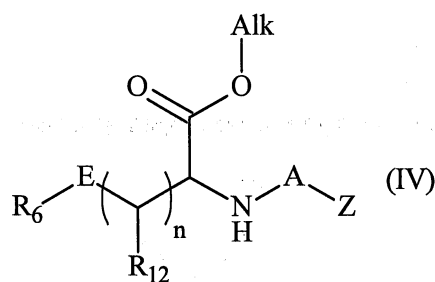
1 được liên kết với nguyên tử clo và **2** được liên kết với nhóm Z,

hợp chất có công thức (II-a) này được cho kết hợp với hợp chất có công thức (III):



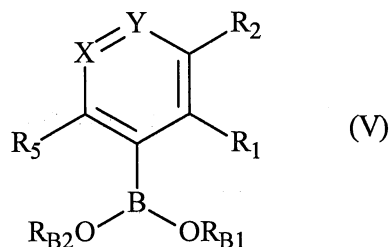
trong đó R₆, R₁₂, E và n là như được xác định cho công thức (I), và Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để tạo thành hợp chất có công thức (IV):



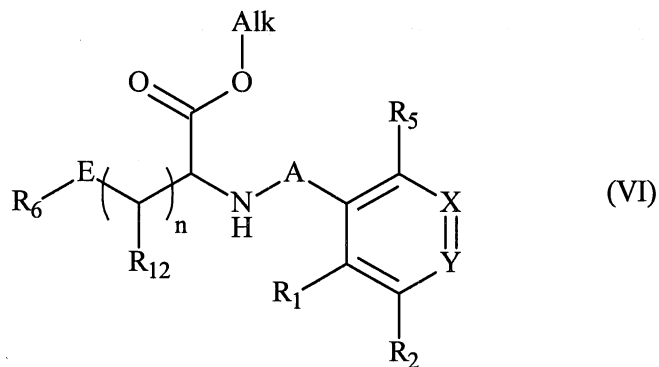
trong đó R₆, R₁₂, A, E và n là như được xác định cho công thức (I) và, Z và Alk là như được xác định trên đây,

hợp chất có công thức (IV) này được cho kết hợp với hợp chất có công thức (V):



trong đó R₁, R₂, R₅, X và Y là như được xác định cho công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} cùng với nguyên tử oxy mang chúng tạo thành vòng tùy ý được metyl hóa,

để tạo thành hợp chất có công thức (VI):



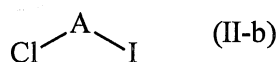
trong đó R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X , Y , A , E và n là như được xác định cho công thức (I) và Alk là như được xác định trên đây,

nhóm chức este $Alk-O-C(O)-$ của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức $R_7'-OH$ hoặc hợp chất clo hóa có công thức $R_7'-Cl$ trong đó R_7' là nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-CHR_aR_b$, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6), R_a và R_b là như được xác định cho công thức (I),

để tạo thành hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này được chuyển hóa, nếu muốn, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và hợp chất này tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

cần hiểu rằng tại thời điểm bất kỳ được xem là thích hợp trong quy trình nêu trên, một số nhóm (hydroxy, amino...) của các chất phản ứng ban đầu hoặc của các hợp chất trung gian tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được khử bảo vệ và được tạo nhóm chức, như yêu cầu của quy trình tổng hợp.

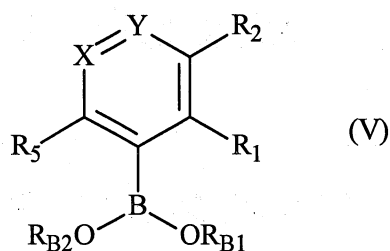
27. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ sử dụng nguyên liệu ban đầu là hợp chất có công thức (II-b):



trong đó A là như được xác định trong công thức (I) trong đó 1 được liên kết với

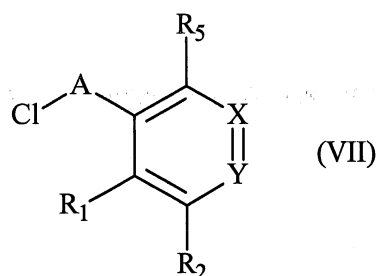
nguyên tử clo và **2** được liên kết với nguyên tử iot,

hợp chất có công thức (II-b) này được cho kết hợp với hợp chất có công thức (V):



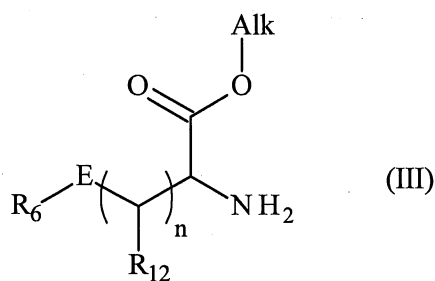
trong đó R₁, R₂, R₅, X và Y là như được xác định cho công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} cùng với nguyên tử oxy mang chúng tạo thành vòng tùy ý được metyl hóa,

để tạo thành hợp chất có công thức (VII):



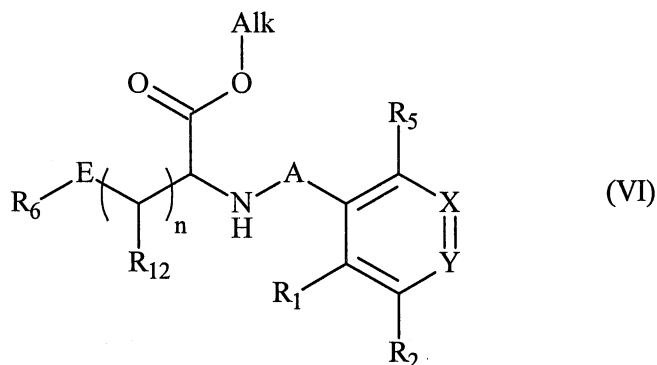
trong đó R₁, R₂, R₅, A, X và Y là như được xác định trong công thức (I),

hợp chất có công thức (VII) này được cho kết hợp với hợp chất có công thức (III):



trong đó R₆, R₁₂, E và n là như được xác định cho công thức (I), và Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để tạo thành hợp chất có công thức (VI):



trong đó R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X , Y , A , E và n là như được xác định cho công thức (I) và Alk là như được xác định trên đây,

nhóm chức este $Alk-O-C(O)-$ của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức $R_7'-OH$ hoặc hợp chất clo hóa có công thức $R_7'-Cl$ trong đó R_7' là nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-CHR_aR_b$, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6), R_a và R_b là như được xác định cho công thức (I),

để tạo thành hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này được chuyển hóa, nếu muốn, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng và hợp chất này tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

cần hiểu rằng tại thời điểm bất kỳ được xem là thích hợp trong quy trình nêu trên, một số nhóm (hydroxy, amino...) của các chất phản ứng ban đầu hoặc của các hợp chất trung gian tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được khử bảo vệ và được tạo nhóm chức, như yêu cầu của quy trình tổng hợp.

28. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.
29. Chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 với tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây độc

gen, các chất độc gián phân, các chất chống chuyển hóa, các chất ức chế proteasom, các chất ức chế kinaza và các kháng thể.

30. Dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp theo điểm 29 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.