



(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)



1-0033203

(51)⁸ C07D 403/12; A61K 31/506; C07D (13) B
487/04; C07D 471/04; A23L 1/30; A61K
31/519

-
- (21) 1-2017-04208 (22) 01/06/2016
(86) PCT/KR2016/005798 01/06/2016 (87) WO2016/204429 22/12/2016
(30) 10-2015-0086372 18/06/2015 KR; 10-2016-0067210 31/05/2016 KR
(45) 25/09/2022 414 (43) 26/03/2018 360A
(73) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (KR)
141, Gajeong-ro, Yuseong-gu Daejeon 34114, Republic of Korea
(72) LEE, Ge Hyeong (KR); LIM, Hee-Jong (KR); CHO, Heeyeong (KR); PARK, Woo
Kyu (KR); KIM, Seong Hwan (KR); CHOI, Jung Hwan (KR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL HOẶC MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ, PHƯƠNG
PHÁP ĐIỀU CHẾ NÓ, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY LÀM HOẠT
CHẤT ĐỂ NGĂN NGỪA HOẶC ĐIỀU TRỊ BỆNH LIÊN QUAN ĐẾN PI3
KINAZA

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryl hoặc muối dược dụng của nó, phương pháp điều chế nó, và dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, chứa hợp chất này làm hoạt chất. Hợp chất heteroaryl theo sáng chế có tác dụng tuyệt vời để ức chế một cách chọn lọc PI3 kinaza, nhờ đó chúng là hữu hiệu trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị Các bệnh PI3 kinaza như: các bệnh ung thư như tình trạng huyết ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư di căn trong màng bụng, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, sácôm xương, xơ hóa khối u, và khối u não; bệnh tự miễn như viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường, tăng năng tuyến giáp, chứng nhược cơ, bệnh Crohn, viêm loét ruột dạng thấp, thiếu máu ác tính tự miễn, và hội chứng Sjogren; và bệnh hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh viêm mũi, bệnh hen, viêm phế quản mạn tính, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh bụi silic phổi, bệnh sácôm phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, viêm ống mật, chứng trướng khí, bệnh viêm phổi, và giãn phế quản.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryl hoặc muối được dụng của nó, phương pháp điều chế nó, và dược phẩm chứa nó làm hoạt chất để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Như được chỉ ra trong các mô hình khám lổng, màng tế bào có nhân điển hình là không bằng phẳng và được nổi lên hoặc được neo vào để tạo ra một khoang đặc biệt, khoang này được gọi là mảng lipit. Mảng lipit này rất giàu cholesterol sao cho ngăn ngừa được sự phân giải màng từ chất làm sạch. Một số protein ưa thích sự gắn bám vào lipit này hơn là màng kỵ nước được neo vào đó. Phosphatidyl inositol là protein nội bào được tìm thấy ở mảng lipit trên màng tế bào, nó được bám dính vào màng tế bào bởi axit béo hoặc liên kết prenyl. Mảng lipit này rất năng động và có thể kết tụ protein để làm cho chúng trở nên có hoạt tính.

Tình trạng phosphoryl hóa protein gây ra qua trung gian kinaza là con đường quan trọng đối với tế bào để điều hòa các hoạt tính sinh lý. Hoạt tính của nhiều enzym được điều hòa bởi quá trình phosphoryl hóa gây ra qua trung gian kinaza. Vai trò quan trọng khác của quá trình phosphoryl hóa gây ra qua trung gian kinaza là tạo ra vị trí gắn kết protein. Tức là, các protein khác sẽ tập hợp cùng nhau lại tại vị trí gắn kết của khu vực phosphoryl hóa và liên kết vào nhau mà không làm thay đổi các đặc tính vốn có của protein đã được phosphoryl hóa. Nhiều kinaza có liên quan đến quá trình tải nạp tín hiệu được tìm thấy ở mảng lipit trên bề mặt nội bào của màng tế bào. Khi protein bám vào mảng được phosphoryl hóa bằng cách kích hoạt thụ thể bề mặt tế bào, khu vực đã được phosphoryl hóa này sẽ trở thành vị trí gắn kết đối với các protein mà nổi lên riêng rẽ. Các protein đích này không có hoạt tính khi chúng chỉ nổi lên riêng rẽ mà không được liên kết vào bào chất nhưng sẽ được phosphoryl hóa và có hoạt tính khi chúng tụ tập lại cùng nhau ở vị trí gắn kết để làm tăng nồng độ của chúng tại đó.

kết vào bào chất nhưng sẽ được phosphoryla hóa và có hoạt tính khi chúng tụ tập lại cùng nhau ở vị trí gắn kết để làm tăng nồng độ của chúng tại đó.

Phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3 kinaza; PI3K) là lipid kinaza mà có khả năng phosphoryl hóa phân tử lipid thay vì protein, nó đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sống sót tế bào, tải nạp tín hiệu và kiểm soát lưu thông màng. Ngay khi có một vấn đề ở bất kỳ quá trình nào trong các quá trình điều hòa này, các bệnh như bệnh ung thư, bệnh viêm, và bệnh tự miễn sẽ phát triển.

Quá trình tải nạp tín hiệu ở tế bào thông qua phosphoinositit được phosphoryl hóa ở vị trí 3' được kết hợp với các quá trình tế bào khác như quá trình biến nạp ác tính, truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng, quá trình viêm và miễn dịch. PI3 kinaza đóng 1 vai trò trong việc tạo ra sản phẩm biến nạp tín hiệu được phosphoryl hóa được nhận dạng lần đầu tiên trong quá trình nghiên cứu tương tác giữa oncoprotein (một loại protein được mã hóa bằng gen gây ung thư) của virus mà gây ra quá trình phosphoryl hóa phosphatidylinositol (PI) và dẫn xuất phosphorylat hóa của nó ở vị trí 3-OH của vòng inositol và tyrosin kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng.

Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat (PIP3), sản phẩm chính của quá trình hoạt hóa PI3 kinaza, được làm điều hòa tăng bằng cách xử lý tế bào bằng nhiều kích thích khác nhau mà được biểu hiện bằng yếu tố tăng trưởng và các kích thích viêm, hormon, yếu tố dẫn truyền thần kinh và quá trình tải nạp tín hiệu gây ra qua trung gian thụ thể kháng gen v.v.. Như thế, quá trình hoạt hóa PI3 kinaza, cho dù là không nổi bật, vẫn là một trong số các quá trình hoạt hóa thụ thể bề mặt tế bào liên quan đến sự tải nạp tín hiệu ở động vật có vú. Do đó, quá trình hoạt hóa PI3 kinaza được cho là có liên quan đến một loạt đáp ứng tế bào bao gồm tăng trưởng tế bào, di trú tế bào, biệt hóa tế bào, và sự gây chết theo chương trình của tế bào.

PI3 kinaza là enzym để phosphoryl hóa vị trí thứ 3 (3-OH) của vòng inositol của phosphatidylinositol bằng cách sử dụng ATP (adenosin triphosphat). Chính xác hơn là, PI3 kinaza sẽ phosphorylat hóa vị trí 3'-OH của vòng inositol của phosphatidylinositit để làm thay đổi PIP2 thành PIP3. Tiếp đó, PIP3 này sẽ được chức năng hóa ở vị trí gắn kết đối với protein kinaza chứa pleckstrin tương đồng. Các protein kinaza này sẽ điều hòa các chức năng tế bào quan trọng lẫn nhau. Trong số các protein kinaza gắn kết PIP3, protein quan trọng nhất là serin/threonin kinaza mà là AKT hoặc PKB (protein kinaza B),

protein này sẽ điều hòa quá trình tăng trưởng tế bào, sống sót tế bào, và phân chia tế bào thông qua dòng xuôi của nó mTOR, GSK3 β , Foxo 3a, p70S6K, và NF- κ B.

Đã chứng minh được nhờ việc tinh chế ban đầu và việc tách dòng vô tính phân tử cho PI3 kinaza rằng, PI3 kinaza là dị dime được kết hợp từ các đơn vị phụ p85 và p110. Việc xem xét tính tương đồng của trình tự và độ đặc hiệu của chất nền phụ thuộc vào nhóm I và nhóm II cũng được phân chia thành nhóm IA và nhóm IB.

Nhóm IA bao gồm PI3K α , PI3K β , và PI3K δ , và nhóm IA là nhóm xuôi dòng của RTK (*receptor tyrosine kinase*: Thụ thể tyrosin kinaza). Nhóm IB là PI3K γ , và nó là nhóm xuôi dòng của thụ thể được liên hợp protein G. Mỗi nhóm này bao gồm đơn vị phụ xúc tác 110kDa catalytic và đơn vị phụ kiểm soát.

Cụ thể hơn, 3 đơn vị phụ xúc tác, p110 α , p110 β , và p110 δ , chứa vùng gắn kết ATP và tương tác với đơn vị phụ kiểm soát p85 một cách cân bằng và cũng được hoạt hóa bằng thụ thể tyrosine kinaza. Tại cùng thời điểm này, PI3K γ sẽ tương tác với đơn vị phụ kiểm soát p101 khác và được hoạt hóa bằng heterotrimer G-protein. Vùng kiểm soát bao gồm vùng để neo vào thụ thể bề mặt tế bào.

Khi gắn kết ATP bị ức chế, quá trình phosphoryl hóa PIP2 bị ức chế và do đó PIP3 không được tạo ra. Kết quả là, protein điều hòa quan trọng như AKT không thể được chức năng hóa để neo lên màng tế bào. Do đó, mục tiêu quan trọng của việc phát triển được chất là ức chế đơn vị phụ xúc tác này và vị trí gắn kết ATP của nó.

Như sẽ được giải thích sau đây, mô hình biểu hiện của mỗi PI3K là khác nhau ở các tế bào và mô của người. PI3K α và PI3K β thể hiện sự phân phối mô rộng, trong khi PI3K γ được tìm thấy chủ yếu trong các tế bào máu trắng và cũng được tìm thấy trong cơ xương, gan, tuyến tụy và tim. PI3K δ chỉ được biểu hiện trong lá lách, tuyến ức và lympho bào máu ngoại vi. Mô hình biểu hiện trên chỉ ra rằng, PI3K α và PI3K β có liên quan sâu sắc đến bệnh ung thư, trong khi PI3K γ và PI3K δ có liên quan đến hệ miễn dịch có khả năng thích nghi như viêm đa khớp dạng thấp (RA), luput ban đỏ toàn thân (SLE), và tình trạng huyết ác tính.

Cụ thể, thể đột biến p110 α được thấy ở một vài khối u rắn. Ví dụ, việc khuếch đại α được khẳng định là có liên quan đến 50% bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư phổi, và bệnh ung thư vú, và tình trạng tăng hoạt động được khẳng định là có liên quan đến ít nhất 50% bệnh ung thư kết tràng và ít nhất 25% bệnh ung thư vú.

P110 β được khẳng định là có liên quan đến sự tạo tiểu cầu và hợp chất liên quan đến p110 γ được phát triển làm chất ức chế miễn dịch đối với bệnh tự miễn. Bệnh tự miễn ở đây bao gồm viêm đa khớp dạng thấp và luput ban đỏ toàn thân.

P110 δ đóng 1 vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa tế bào B và T. Ngoài ra, δ còn có liên quan một phần đến sự di chuyển của bạch cầu trung tính và sự gia tăng đột ngột của đường hô hấp. Còn khẳng định được rằng, δ có thể làm phá vỡ một phần quá trình mất hạt nhỏ (của tiểu cầu) của tế bào bôn gây ra qua trung gian kháng nguyên IgE. P110 δ thu hút sự chú ý vì nó là chất tác động trung gian không chỉ đối với bệnh tự miễn và phản ứng dị ứng mà còn đối với cả các phản ứng đa viêm chủ đạo bao gồm cả các bệnh viêm bất thường. Dữ liệu đánh giá đích đối với p110 δ được hoàn thiện từ những nghiên cứu sử dụng công cụ di truyền và chất chủ vận được lý, các công cụ này sẽ hỗ trợ cho việc khẳng định nêu trên. Việc ức chế δ sẽ dẫn đến sự cải thiện đáng kể tình trạng viêm và bệnh liên quan, được khẳng định trên mẫu hen do viêm đường khí ở chuột gây ra bởi ovalbumin. Rituximab và Belimumab, các kháng thể đơn dòng vô tính PI3K δ là hữu hiệu ở bệnh RA và SLE.

Gần đây, người ta còn bộc lộ rằng PI3K là có liên quan đến tình trạng viêm ở phổi và tai. Cơ chế liên quan không được giải thích một cách đầy đủ ở đây nhưng con đường p110 δ -AKT-mTOR được biểu hiện quá mức làm gia tăng sự thủy phân glucoza hiệu khí nhưng lại làm giảm chức năng và sự sống sót của các lympho bào dẫn đến làm giảm đáp ứng miễn dịch.

Tình trạng viêm mạn tính không chỉ là duy nhất ở bệnh tự miễn, mà PI3K δ và AKT được phosphoryl hóa còn được điều hòa tăng một cách đặc trưng ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Việc biểu hiện quá mức của PI3K δ và AKT được phosphoryl hóa không chỉ liên quan đến bệnh miễn dịch mà còn liên quan đến tình trạng viêm.

Do đó, có gợi ý rằng, việc ức chế PI3K δ có thể là hữu hiệu không chỉ trong việc điều trị bệnh tự miễn như viêm đa khớp dạng thấp (RA) và luput ban đỏ toàn thân (SLE) mà còn hữu hiệu trong việc điều trị bệnh không tự miễn mạn tính như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Đã có báo cáo gần đây cho rằng, hợp chất mới có cấu trúc mới để ức chế một cách chọn lọc PI3 kinaza đã được phát triển. Chính xác là, tài liệu patent 1 thể hiện hợp chất hữu hiệu trong việc điều trị bệnh ung thư, hợp chất này thể hiện hoạt tính ức chế

PI3K enzym. Tài liệu patent 2 mô tả rằng, hợp chất heteroaryl hai vòng được thể 4-morpholino có tác dụng ức chế hoạt tính PI3K.

Do đó, các Tác giả sáng chế đã nỗ lực phát triển một hợp chất mới có cấu trúc mới, hợp chất này là hữu hiệu trong việc ức chế PI3 kinaza một cách chọn lọc. Trong quá trình nghiên cứu, các Tác giả sáng chế đã khẳng định rằng dẫn xuất heteroaryl với cấu trúc cụ thể có hoạt tính ức chế PI3K α , β , δ , và γ một cách chọn lọc và đặc biệt là, chúng là hữu hiệu hơn trong việc ức chế PI3K δ và γ . Do đó, các Tác giả sáng chế khẳng định rằng dẫn xuất heteroaryl có thể được sử dụng một cách hữu hiệu làm dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, dẫn đến việc hoàn thành sáng chế này.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu Patent tham khảo

(Tài liệu patent 1) Công bố đơn quốc tế số 2004/048365

(Tài liệu patent 2) Patent châu Âu số 1,277,738

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất heteroaryl, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

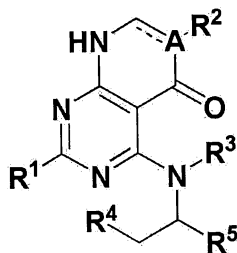
Mục đích nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế dẫn xuất heteroaryl này, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích nữa của sáng chế là đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, dược phẩm này chứa dẫn xuất heteroaryl này, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất sản phẩm thực phẩm hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm cải thiện bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, sản phẩm này chứa dẫn xuất heteroaryl này, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

Để đạt được các mục đích trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó:

Công thức 1



Trong công thức 1,

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

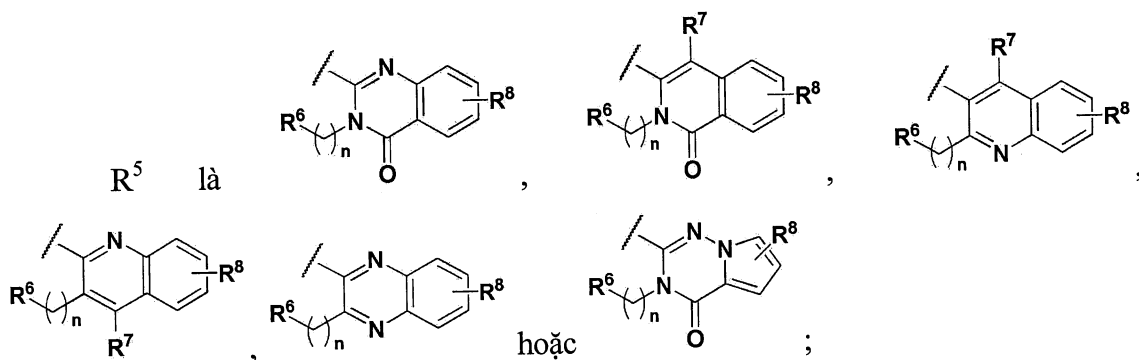
A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nitơ (N);

R¹ nguyên tử hydro (H), -NH₂, hoặc C₁₋₅ alkylthio mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R² là H, -CN, C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc halogen;

R³ và R⁴ độc lập là H hoặc C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; hoặc

R³ và R⁴ có thể tạo ra heteroxycloalkyl không được thế có từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của N cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 ~ 3,

R⁶ là C₆₋₁₀ aryl không được thế hoặc được thế hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Trong nhóm aryl và heteroaryl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và C₁₋₅ alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế,

R^7 và R^8 độc lập là H, halogen, -CN, -OH, C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkyloxyalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkylthio mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc $-NR^9R^{10}$, trong đó R^9 và R^{10} độc lập là H, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Trong các nhóm C_{6-10} aryl được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế, và heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh được thế này, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 2A bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 5 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 4 (bước 2);

điều chế hợp chất có công thức 7 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 5 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 6 (bước 3);

điều chế hợp chất có công thức 8 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 7 được điều chế trong bước 3 và hợp chất có công thức 2B trong điều kiện bazơ (bước 4);

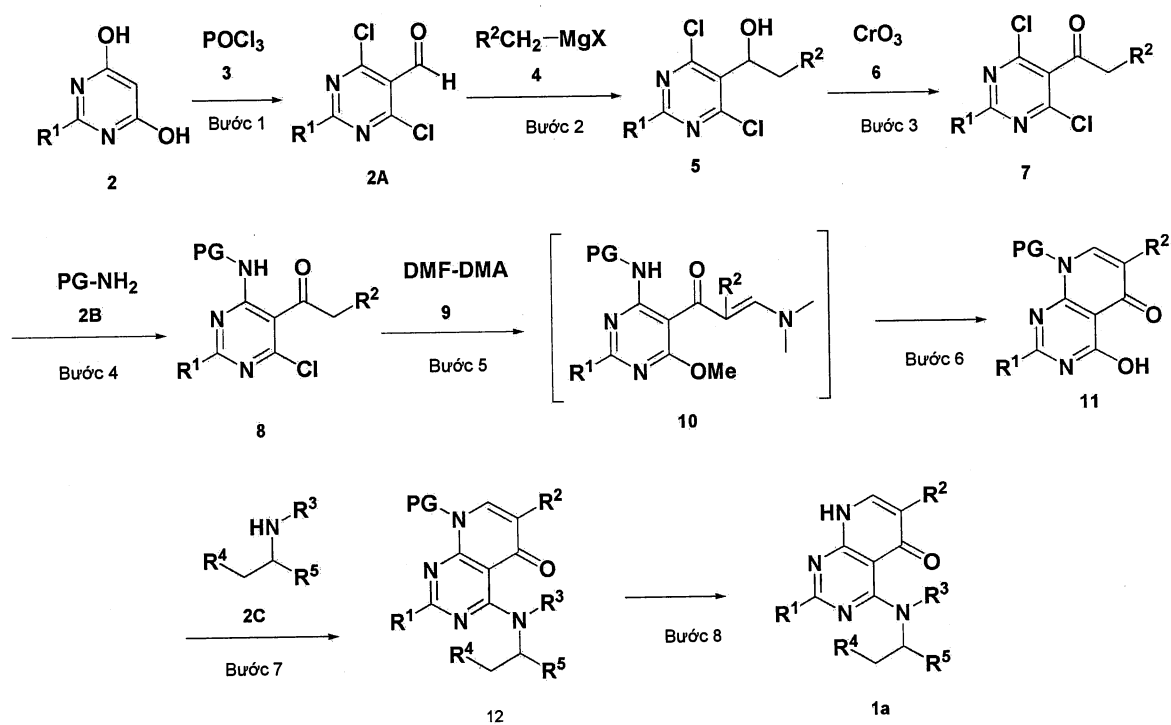
điều chế hợp chất có công thức 10 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 8 được điều chế trong bước 4 và hợp chất có công thức 9 (bước 5);

điều chế hợp chất có công thức 11 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 10 được điều chế trong bước 5 trong điều kiện axit (bước 6);

điều chế hợp chất có công thức 12 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 11 được điều chế trong bước 6 và hợp chất có công thức 2C (bước 7); và

điều chế hợp chất có công thức 1a bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 12 được điều chế trong bước 7 trong điều kiện axit (bước 8):

Sơ đồ phản ứng 1



Trong sơ đồ phản ứng 1,

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1a là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó ---- là liên kết đơn và A là cacbon, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 2 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 15 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A và hợp chất có công thức 14 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 17 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 15 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 16 (bước 2);

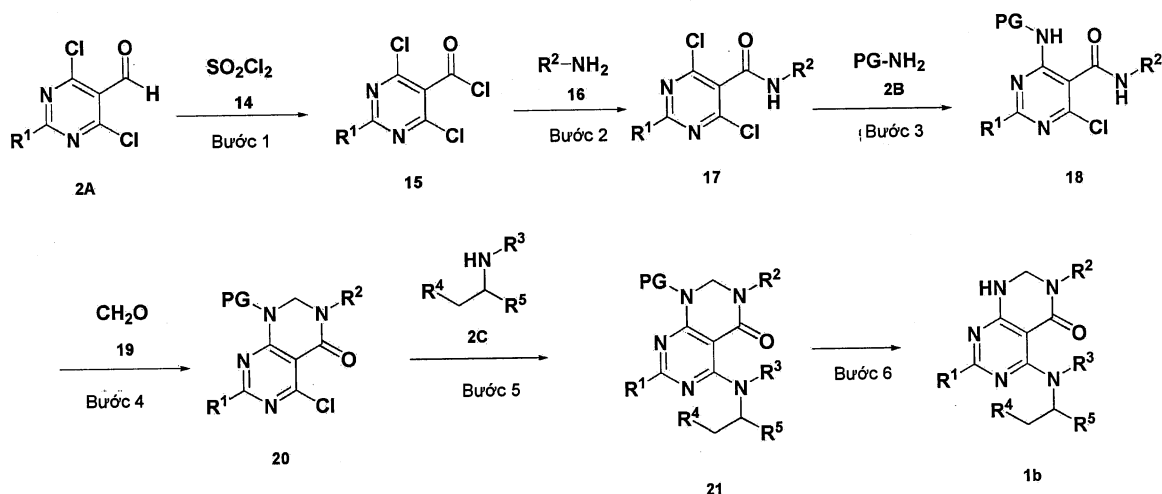
điều chế hợp chất có công thức 18 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 17 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 2B (bước 3);

điều chế hợp chất có công thức 20 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 18 được điều chế trong bước 3 và hợp chất có công thức 19 (bước 4);

điều chế hợp chất có công thức 21 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 20 được điều chế trong bước 4 và hợp chất có công thức 2C trong điều kiện bazơ (bước 5); và

điều chế hợp chất có công thức 1b bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 21 được điều chế trong bước 5 trong điều kiện axit (bước 6):

Sơ đồ phản ứng 2



Trong sơ đồ phản ứng 2,

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1b là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó --- là liên kết đơn và A là nitơ, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

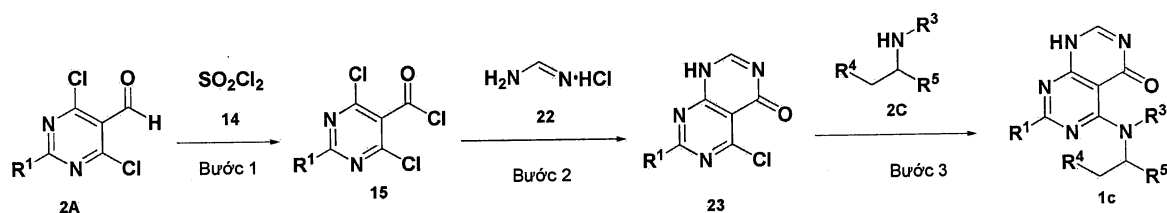
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 15 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A và hợp chất có công thức 14 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 23 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 15 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 22 (bước 2); và

điều chế hợp chất có công thức 1c bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 23 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 2C trong điều kiện bazơ (bước 3):

Sơ đồ phản ứng 3



Trong sơ đồ phản ứng 3,

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1c là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó ---- là liên kết đơn và A là nito, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, dược phẩm này chứa dẫn xuất heteroaryl này, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất sản phẩm thực phẩm hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm cải thiện bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, dược phẩm này chứa dẫn xuất heteroaryl này, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

Hiệu quả của sáng chế

Dẫn xuất heteroaryl theo sáng chế là tuyệt vời trong việc ức chế PI3 kinaza một cách chọn lọc, sao cho nó có thể được sử dụng một cách hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza bao gồm bệnh ung thư như tình trạng huyết ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư kết tràng, u ác tính màng bụng, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư

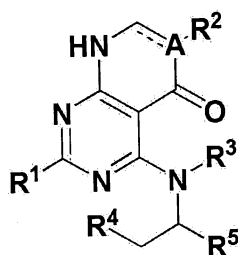
tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, sácôm xương, xơ hóa khối u, và khối u não; bệnh tự miễn như viêm đa khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ 1, tăng năng tuyến giáp, chứng nhược cơ, bệnh Crohn, viêm loét ruột dạng thấp, bệnh vẩy nến, thiếu máu ác tính tự miễn, và hội chứng Sjogren; và bệnh hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh viêm mũi, bệnh hen, viêm phế quản mạn tính, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh bụi silic phổi, bệnh sácôm phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, viêm mạch, tràn khí, bệnh viêm phổi, và giãn phế quản.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức 1



Trong công thức 1,

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nitơ (N);

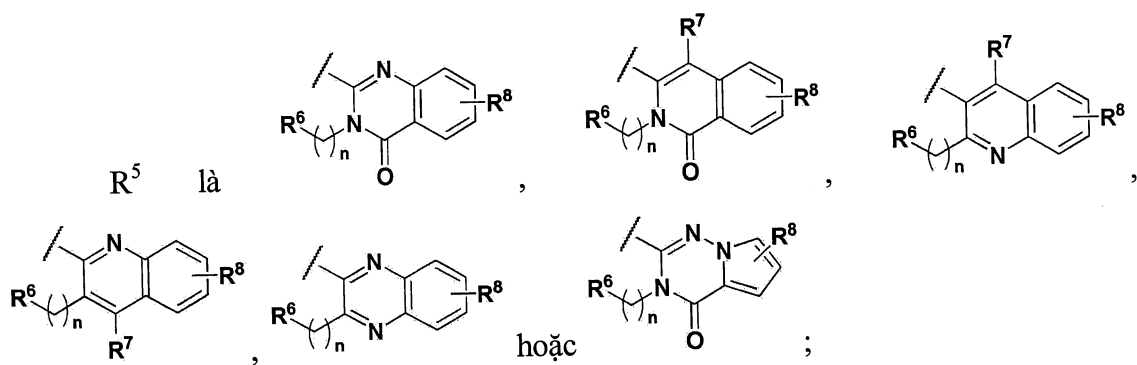
R¹ nguyên tử hydro (H), -NH₂, hoặc C₁₋₅ alkylthio mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R² là H, -CN, C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc halogen;

khi ---- là liên kết đơn và A là N, R² không tồn tại,

R³ và R⁴ độc lập là H hoặc C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; hoặc

R³ và R⁴ có thể tạo ra heteroxycloalkyl không được thế có từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của N cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số $0 \sim 3$,

R^6 là C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Trong nhóm aryl và heteroaryl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và C_{1-5} alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế,

R^7 và R^8 độc lập là H, halogen, -CN, -OH, C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkyloxyalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkylthio mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc $-NR^9R^{10}$, trong đó R^9 và R^{10} độc lập là H, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-5} alkylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Trong các nhóm C_{6-10} aryl được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế, và heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh được thế này, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế.

Tốt hơn là,

Trong công thức 1,

----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

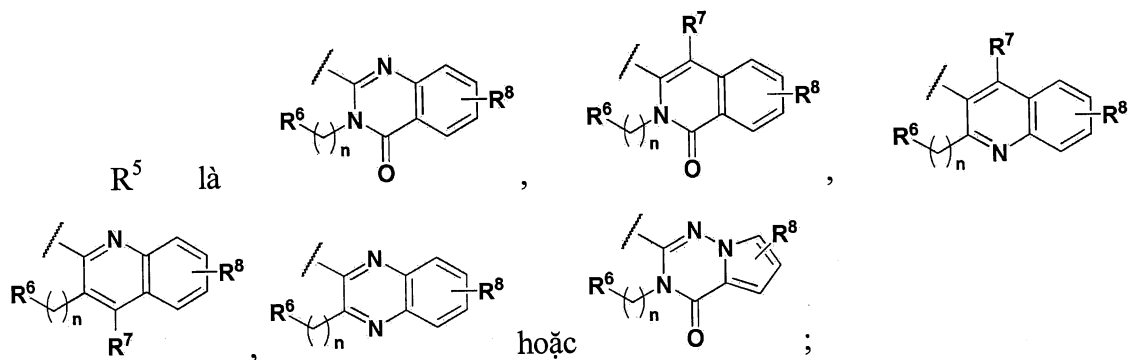
A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nito (N);

R^1 là H, $-NH_2$, hoặc metylthio;

R^2 là H, $-CN$, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{3-5} xycloalkyl không được thế hoặc halogen;

R^3 và R^4 độc lập là H hoặc C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; hoặc

R^3 và R^4 có thể tạo ra heteroxycloalkyl không được thế có từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của N cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 hoặc 1,

R^6 là C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Trong nhóm aryl và heteroaryl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế,

R^7 là H, halogen, C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Trong nhóm aryl và heteroaryl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế, và

R^8 là H, halogen, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-3} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Tốt hơn nữa là,

Trong công thức 1,

--- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nito (N);

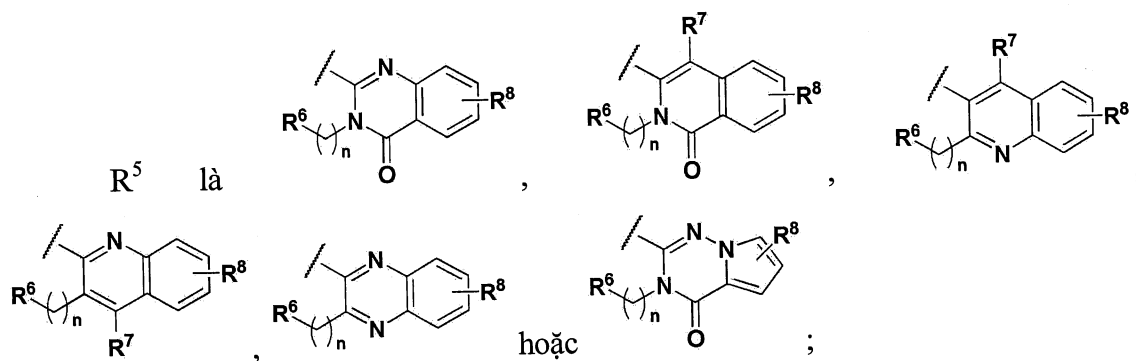
R^1 là H, $-NH_2$, hoặc metylthio;

R^2 là H, $-CN$, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{3-5} xycloalkyl không được thế hoặc halogen;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; hoặc

R^3 và R^4 có thể tạo ra heteroxycloalkyl không được thế có từ 5 đến 7 cạnh chứa một nguyên tử N cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 hoặc 1,

R^6 là phenyl hoặc pyridinyl không được thế hoặc được thế,

trong nhóm phenyl và pyridinyl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế;

R^7 là H, halogen, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của N. Trong nhóm aryl và heteroaryl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thế, và

R^8 là H, halogen, hoặc C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Tốt hơn nữa là,

Trong công thức 1,

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nito (N);

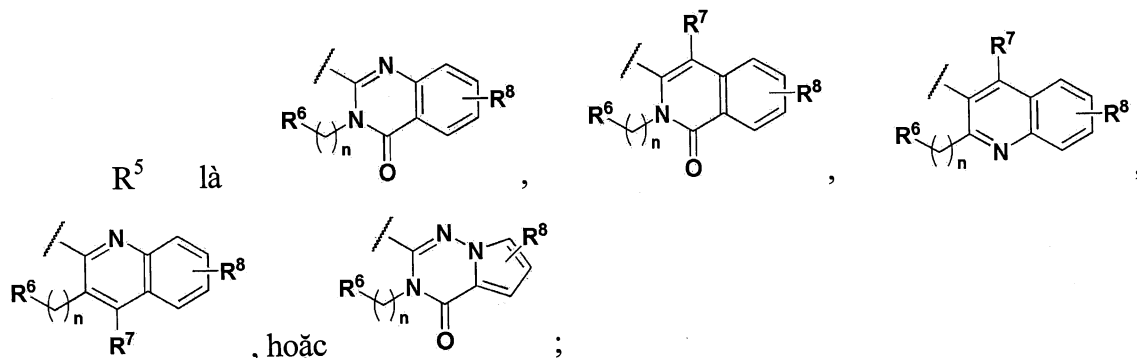
R^1 là H hoặc $-NH_2$;

R^2 là H, -F, -Cl, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, hoặc xyclopentyl;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc metyl; hoặc

R^3 và R^4 có thể tạo ra pyrrolidin cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 hoặc 1,

R^6 là phenyl hoặc pyridinyl không được thế hoặc được thế,

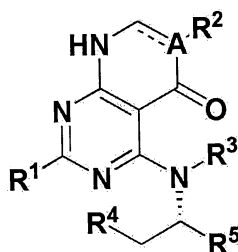
trong nhóm phenyl và pyridinyl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, và metyl là có thể được thế;

R^7 là H, -F, -Cl, hoặc pyridinyl; và

R^8 là H, -F, hoặc -Cl.

Hợp chất có công thức 1 ở đây có thể là hợp chất có công thức 1A, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Công thức 1A

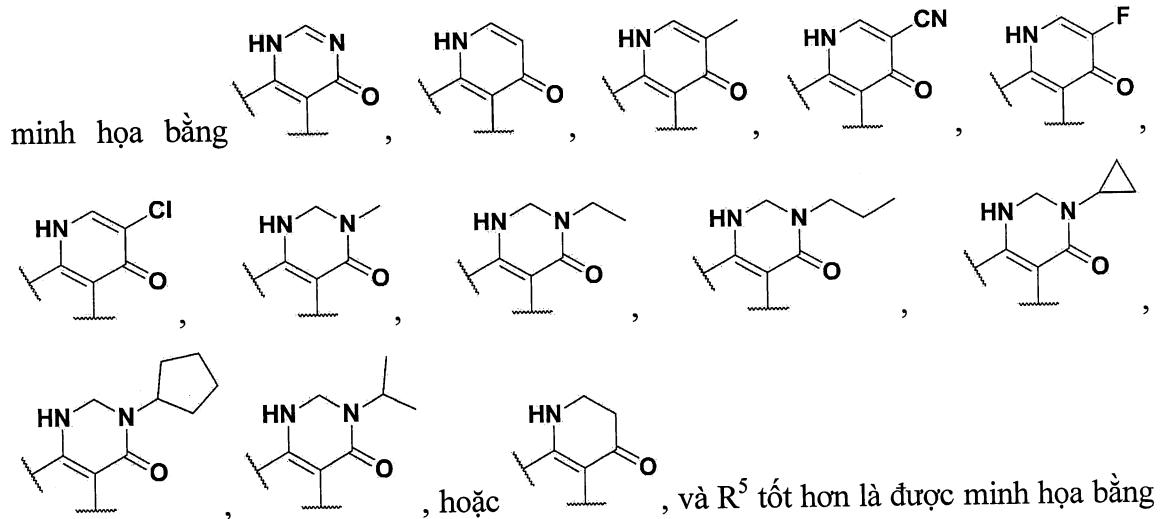


Trong công thức 1A,

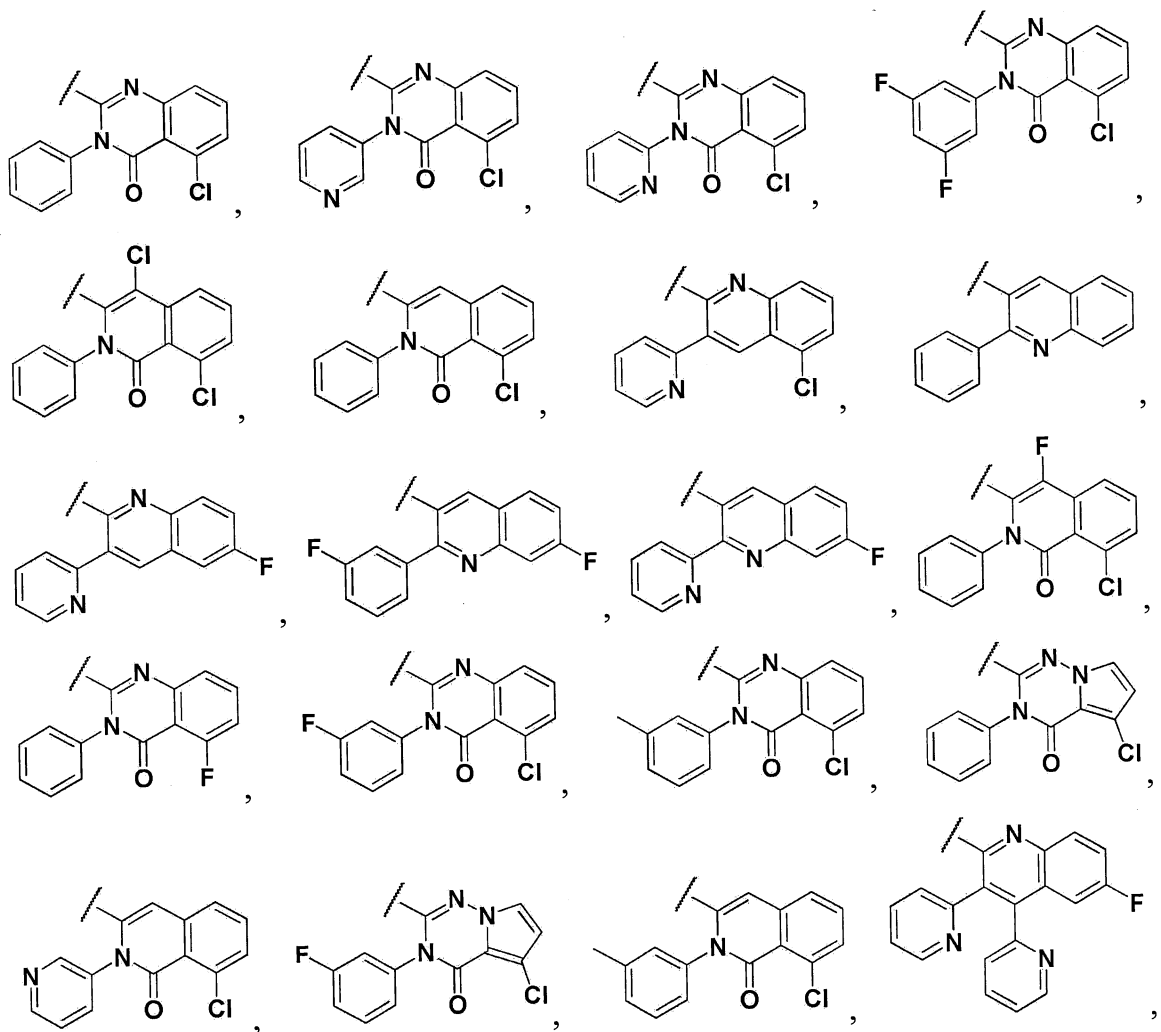
---, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

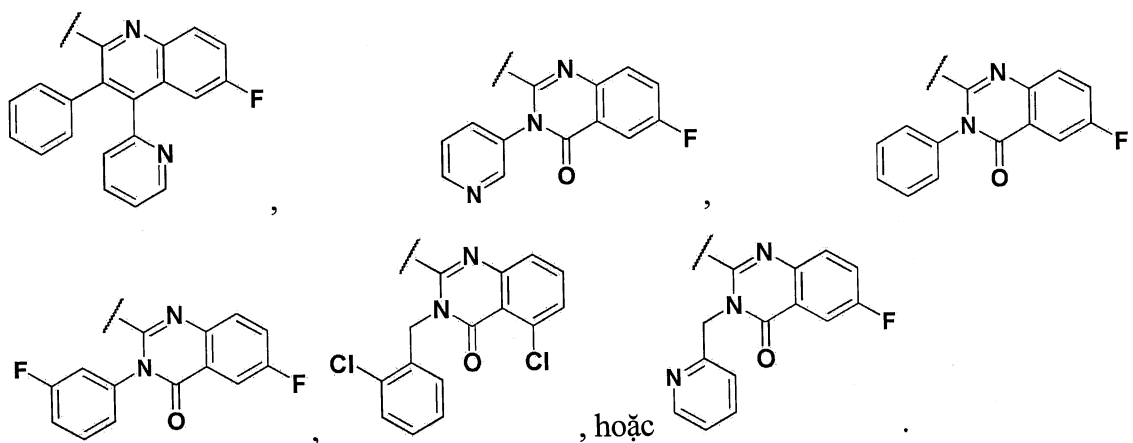
Trong hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, vòng chứa A và R² tốt hơn là được

minh họa bằng



, và R^5 tốt hơn là được minh họa bằng





Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được minh họa bằng các hợp chất sau:

- <1> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <2> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <3> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <4> 4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <5> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <6> 4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <7> 4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <8> 4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <9> 4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)ethylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <10> 4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <11> 4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <12> 4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <13> 4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <14> 4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <15> 2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <16> 2-amino-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <17> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <18> 2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <19> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;
- <20> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <21> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <22> 6-clo-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <23> 6-clo-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <24> 6-clo-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <25> 2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <26> 4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <27> 4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <28> 4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <29> 4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <30> 4-((1-(6-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <31> 4-((1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <32> 4-((1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <33> 4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)methyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <34> 4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <35> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <36> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <37> 5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <38> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <39> 5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <40> 3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <41> 3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <42> 5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <43> 5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <44> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <45> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <46> 5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <47> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <48> 5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <49> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <50> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <51> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <52> 7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <53> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <54> 7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <55> 7-amino-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <56> 7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <57> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <58> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <59> 7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <60> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <61> 7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <62> 5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-ethyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <63> 5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <64> 5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <65> 5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <66> 5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <67> 5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <68> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <69> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <70> 5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <71> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <72> 5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <73> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <74> 5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <75> 5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <76> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <77> 5-(2-(8-clo-1-oxo-2-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <78> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <79> 5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <80> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <81> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <82> 5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <83> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <84> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <85> 7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <86> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <87> 7-amino-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <88> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <89> 7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <90> 7-amino-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <91> 7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <92> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <93> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<94> 7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<95> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<96> 7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<97> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<98> 7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<99> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on;

<100> 4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được minh họa bằng hợp chất đồng phân quay quang sau đây:

<1> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<2> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<3> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<4> (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<5> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<6> (S)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <7> (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <8> (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <9> (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)ethylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <10> (S)-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <11> (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <12> (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <13> (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <14> (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <15> (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <16> (S)-2-amino-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <17> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <18> (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <19> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril;
- <20> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <21> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <22> (S)-6-clo-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <23> (S)-6-clo-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <24> (S)-6-clo-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <25> (S)-2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <26> (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <27> (S)-4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <28> (S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <29> (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <30> (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <31> (S)-4-((1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <32> (S)-4-((1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <33> (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)methyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <34> (S)-4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <35> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <36> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <37> (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <38> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <39> (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <40> (S)-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <41> (S)-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <42> (S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <43> (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <44> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <45> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <46> (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <47> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <48> (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <49> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <50> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <51> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <52> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <53> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <54> (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <55> (S)-7-amino-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <56> (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <57> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <58> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <59> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <60> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <61> (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <62> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

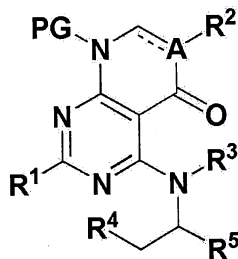
- <63> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <64> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <65> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <66> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <67> (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <68> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <69> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <70> (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <71> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <72> (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <73> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <74> (S)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <75> (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <76> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <77> (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <78> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <79> (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <80> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <81> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <82> (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <83> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <84> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <85> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <86> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <87> (S)-7-amino-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <88> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <89> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <90> (S)-7-amino-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <91> (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <92> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <93> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <94> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <95> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <96> (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <97> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <98> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <99> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on;
- <100> (S)-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất trung gian có công thức 1B của hợp chất có công thức 1, hoặc chất đồng phân quay quang của nó.

Công thức 1B



Trong công thức 1B,

---, A, R¹, R², R³, R⁴, và R⁵ là như được xác định trong công thức 1; và

PG là nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm t-butyloxycarbonyl (Boc), carbobenzyloxy (Cbz), 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc), acetyl (Ac), benzoyl (Bz), benzyl (Bn), p-methoxybenzyl (PMB), 3,4-dimethoxybenzyl (DMPM), p-methoxyphenyl (PMP), tosyl (Ts), 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc), 2-trimethylsilyloxyethyl (Teoc), và aryloxycarbonyl (Alloc).

Hợp chất có công thức 1B là chất trung gian của hợp chất có công thức 1, hợp chất này có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin PG.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng muối được dụng, trong đó muối này tốt hơn là muối cộng axit được tạo thành từ muối tự do được dụng. Muối cộng axit ở đây có thể thu được từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit bromhydric, axit hydriodic, axit nitơ, và axit phosphor; các axit hữu cơ không độc như mono/dicarboxylat béo, alkanoat được thế phenyl, hydroxy alkanoat, alkandioat, các axit thơm, và axit sulfonic béo/thơm; hoặc các axit hữu cơ như axit axetic, axit benzoic, axit xitric, axit lactic, axit maleic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit tartaric, và axit fumaric. Muối không độc được dụng được minh họa bằng sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, nitrat, phosphat, monohydro phosphat, dihydro phosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, florua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutylat, caprat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexan-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phthalat, terephthalat, benzensulfonat, toluensulfonat, clobenzensulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutylat, xitrat, lactat, hydroxybutylat, glycolat, malat, tartrat, metansulfonat, propansulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, và mandelat.

Muối cộng axit theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, hợp chất có công thức 1 được hòa tan trong dung môi hữu cơ như metanol, etanol, axeton, metylenclorua, hoặc axetonitril, mà axit hữu cơ hoặc axit vô cơ được thêm vào đó để tạo ra kết tủa. Tiếp theo, chất kết tủa được lọc và làm khô để thu được muối, hoặc dung môi

và lượng dư axit được cất dưới áp suất giảm, và làm khô để thu được muối, hoặc chất kết tủa được kết tinh trong dung môi hữu cơ để thu được chất tương tự.

Muối kim loại được dụng có thể được điều chế bằng cách sử dụng bazơ. Muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ có thể thu bằng các quy trình sau: Hòa tan hợp chất trong dung dịch hydroxit kim loại kiềm hoặc dung dịch hydroxit kimloại kiềm thổ dư; lọc hợp chất muối không hòa tan; làm bay hơi dung dịch còn lại và làm khô chúng. Tại thời điểm này, tốt hơn là muối kim loại được điều chế ở dạng muối natri, kali, hoặc canxi thích hợp được dụng. Và muối bạc tương ứng được điều chế bằng cách cho muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ phản ứng với muối bạc thích hợp (ví dụ, bạc nitrat).

Sáng chế không chỉ bao gồm hợp chất có công thức 1 mà còn bao gồm cả muối được dụng của nó, và solvat, chất đồng phân quay quang, hoặc hydrat được tạo ra từ các hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 2A bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 5 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 4 (bước 2);

điều chế hợp chất có công thức 7 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 5 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 6 (bước 3);

điều chế hợp chất có công thức 8 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 7 được điều chế trong bước 3 và hợp chất có công thức 2B trong điều kiện bazơ (bước 4);

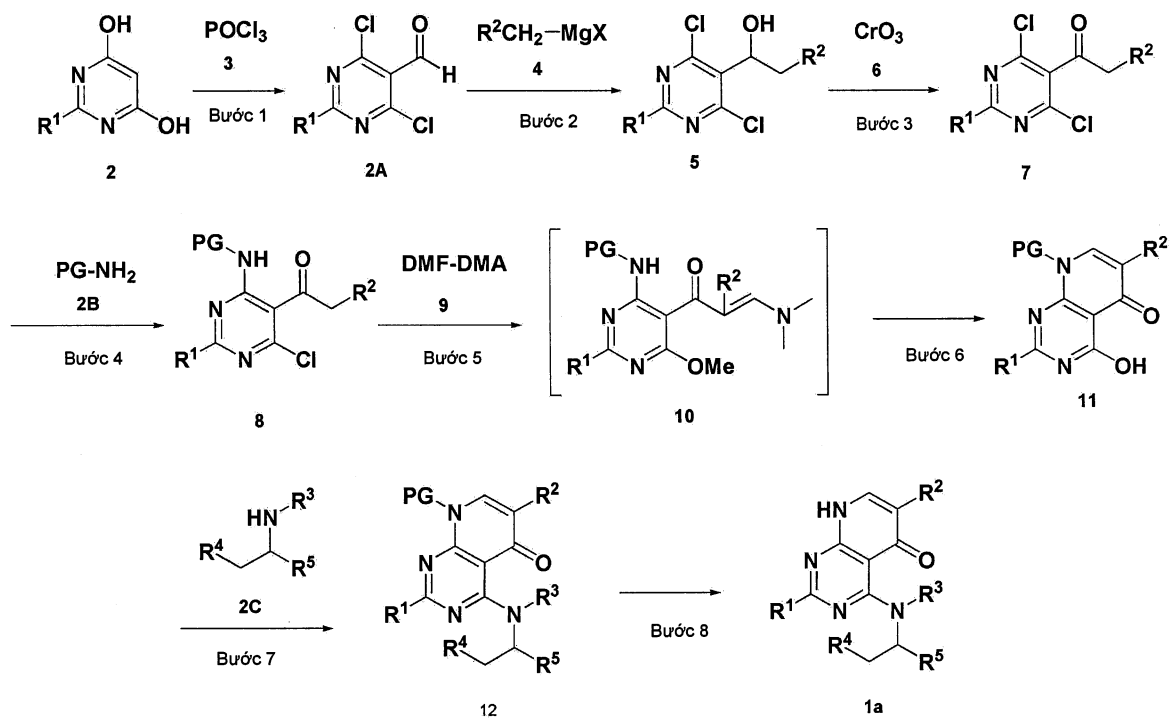
điều chế hợp chất có công thức 10 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 8 được điều chế trong bước 4 và hợp chất có công thức 9 (bước 5);

điều chế hợp chất có công thức 11 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 10 được điều chế trong bước 5 trong điều kiện axit (bước 6);

điều chế hợp chất có công thức 12 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 11 được điều chế trong bước 6 và hợp chất có công thức 2C (bước 7); và

điều chế hợp chất có công thức 1a bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 12 được điều chế trong bước 7 trong điều kiện axit (bước 8):

Sơ đồ phản ứng 1



Trong sơ đồ phản ứng 1,

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1a là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó ---- là liên kết đơn và A là cacbon, và R¹, R², R³, R⁴, và R⁵ là như được xác định trong công thức 1.

Sau đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 1 là để tạo ra hợp chất có công thức 2A bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2 với hợp chất có công thức 3.

Tại thời điểm này, hợp chất có công thức 3 được biểu thị bằng ZnCl_2 , SnCl_2 , SnCl_4 , FeCl_2 , FeCl_3 , và POCl_3 , mà có thể được sử dụng dưới dạng đương lượng hoặc lượng dư. Trong số các hợp chất này, POCl_3 là được ưu tiên hơn.

Trong bước 1, hợp chất có khả năng tạo ra cacbon để tạo thành aldehyt của hợp chất có công thức 2A được sử dụng. Hợp chất mà có thể tạo ra cacbon ở đây không bị giới hạn, nhưng dimethylformamit là được ưu tiên.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 2 là để tạo ra hợp chất có công thức 5 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2 được điều chế trong bước 1 với hợp chất có công thức 4, chất phản ứng Grignard.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 3 là để tạo ra hợp chất có công thức 7 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 5 được điều chế trong bước 2 với hợp chất có công thức 6.

Cụ thể, bước 3 là để điều chế hợp chất aldehyt có công thức 7 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất rượu có công thức 5 với chất oxy hóa có công thức 6. Tại thời điểm này, chất oxy hóa có công thức 6 được biểu thị bằng PCC (pyridini clocromat), PDC (pyridini dicromat), và CrO_3 , mà có thể được sử dụng dưới dạng đương lượng hoặc lượng dư. Trong số các hợp chất này, CrO_3 là được ưu tiên hơn.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 4 là để tạo ra hợp chất có công thức 8 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 7 được điều chế trong bước 3 với hợp chất có công thức 2B.

Tại thời điểm này, PG trong hợp chất có công thức 2B là nhóm bảo vệ amin và là nhóm bảo vệ amin được biểu thị bằng t-butyloxycarbonyl (Boc), carbobenzyloxy (Cbz), 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc), axetyl (Ac), benzoyl (Bz), benzyl (Bn), p-metoxycarbonyl (PMB), 3,4-dimetoxycarbonyl (DMPM), p-metoxyphenyl (PMP), tosyl (Ts), 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc), 2-trimetylsilyletoxycarbonyl (Teoc), hoặc aryloxycarbonyl (Alloc), và p-metoxycarbonyl (PMB) là được ưu tiên hơn.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 5 là để tạo ra hợp chất có công thức 10 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có

công thức 8 được điều chế trong bước 4 với DMF-DMA (dimethylformamit-dimetylaxetal), hợp chất có công thức 9.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 6 là để tạo ra hợp chất có công thức 11 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 10 được điều chế trong bước 5 trong điều kiện axit.

Tại thời điểm này, axit được biểu thị bằng HCl, H₂SO₄, axit bromic, và axit axetic, mà có thể được sử dụng dưới dạng đương lượng hoặc lượng dư. Trong số các hợp chất này, axit axetic là được ưu tiên hơn.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 7 là để tạo ra hợp chất có công thức 12 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 11 được điều chế trong bước 6 với hợp chất có công thức 2C.

Cụ thể, bước 3 là để điều chế hợp chất có công thức 1 bằng cách loại nước-ngưng tụ hợp chất có công thức 11 và hợp chất có công thức 2C với sự có mặt của (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflorophosphat (BOP) và bazơ.

Tại thời điểm này, bazơ ở đây được biểu thị bằng bazơ hữu cơ như pyridin, triethylamin, N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU) hoặc bazơ vô cơ như natrihydroxit, natricacbonat, kalicacbonat, xesicacbonat, và natrihydrua, mà có thể được sử dụng dưới dạng đương lượng hoặc lượng dư độc lập hoặc được trộn cùng nhau. Trong số các hợp chất này, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU) là được ưu tiên hơn.

Hoạt tính lập thể của hợp chất có công thức 1 được xác định bằng hoạt tính lập thể của hợp chất có công thức 2C được sử dụng trong bước 7. Do đó, chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức 2C.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, bước 8 là để tạo ra hợp chất có công thức 1a bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin hợp chất có công thức 12 được điều chế trong bước 7 trong điều kiện axit.

Tại thời điểm này, axit được biểu thị bằng HCl, H₂SO₄, axit axetic, và axit trifloaxetic, mà có thể được sử dụng dưới dạng đương lượng hoặc lượng dư. Trong số các hợp chất này, axit trifloaxetic là được ưu tiên hơn.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, mỗi bước trong sơ đồ phản ứng 1 có thể được thực hiện bằng phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và tại thời điểm này bazơ có khả năng sử dụng được được biểu thị bằng các bazơ hữu cơ như pyridin, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU); hoặc các bazơ vô cơ như natri hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và natri hydrua, mà có thể được sử dụng dưới dạng đương lượng hoặc lượng dư độc lập hoặc dưới dạng hỗn hợp. Dung môi phản ứng chấp nhận được được biểu thị bằng tetrahydrofuran (TFH); dioxan; dung môi ete như etylete và 1,2-dimetoxyetan; rượu thấp như metanol, etanol, propanol, và butanol; dimetylformamit (DMF), dimetylsulfoxit (DMSO), diclometan (DCM), dicloetan, nước, axetonagensulfonat, toluensulfonat, clobenzensulfonat, xylensulfonat, etylaxetat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutylat, xitrat, lactat, hydroxybutylat, glycolat, malat, tartrat, metansulfonat, propansulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, và mandelat. Dung môi phản ứng có thể được thêm vào độc lập hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất này.

Như đã được giải thích trên đây, phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 1 theo sáng chế không chỉ là phương pháp mới để điều chế một cách dễ dàng hợp chất có công thức 11, một trong số các hợp chất trung gian của hợp chất có công thức 1 mà còn là phương pháp hữu hiệu để điều chế các dẫn xuất pyrido-pyrimidin khác nhau từ hợp chất có công thức 1 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 11 với hợp chất phản ứng với nhóm hydroxyl (-OH), nhóm thế của hợp chất có công thức 11.

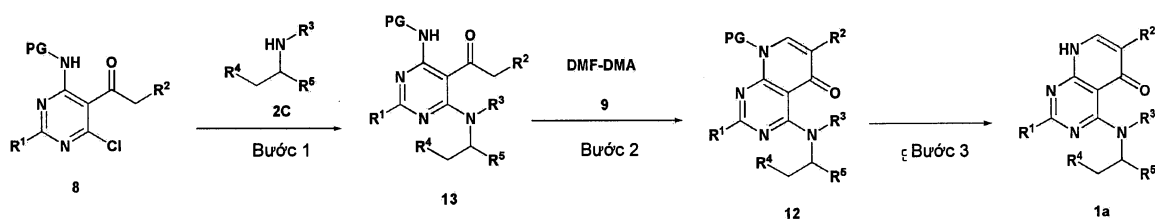
Trong phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 1 của sáng chế, hợp chất có công thức 1a có thể được điều chế bằng phương pháp, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1-a:

điều chế hợp chất có công thức 13 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 8 được điều chế trong bước 4 của sơ đồ phản ứng 1 và hợp chất có công thức 2C (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 12 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 13 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 9 (bước 2); và

điều chế hợp chất có công thức 1a bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 12 được điều chế trong bước 2 trong điều kiện axit (bước 3):

Sơ đồ phản ứng 1-a



Trong sơ đồ phản ứng 1-a,

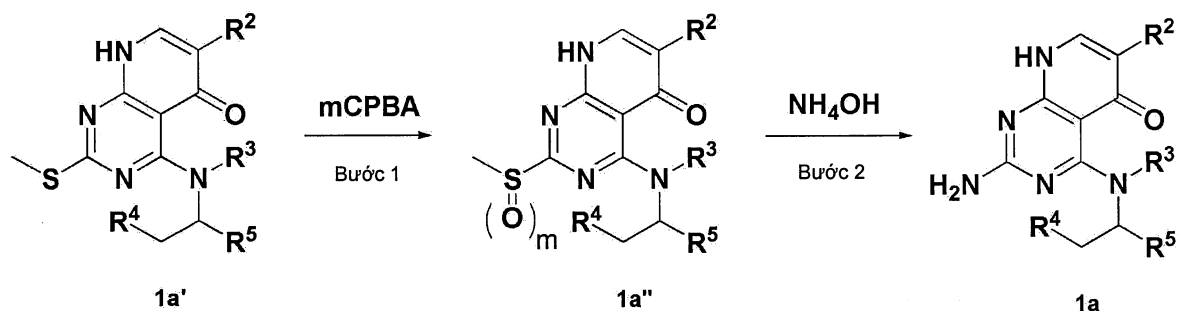
hợp chất có công thức 1a là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó ---- là liên kết đơn và A là cacbon, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

Ngoài ra, trong phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 1, các bước sau đây có thể được thêm vào phương pháp để điều chế được hợp chất có nhóm thế R^1 ($-SCH_3 \rightarrow -NH_2$), như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1-b:

điều chế hợp chất có công thức 1a'' bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 1a' với mCPBA (axit 3-clobenzoic) (bước 1); và

điều chế hợp chất có công thức 1a trong đó R^1 là $-NH_2$ bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 1a'' được điều chế trong bước 1 với sự có mặt của NH_4OH (bước 2):

Sơ đồ phản ứng 1-b



Trong sơ đồ phản ứng 1-b,

hợp chất có công thức 1a là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó --- là liên kết đơn và A là cacbon, và R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1. m is 1 hoặc 2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 2 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 15 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A và hợp chất có công thức 14 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 17 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 15 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 16 (bước 2);

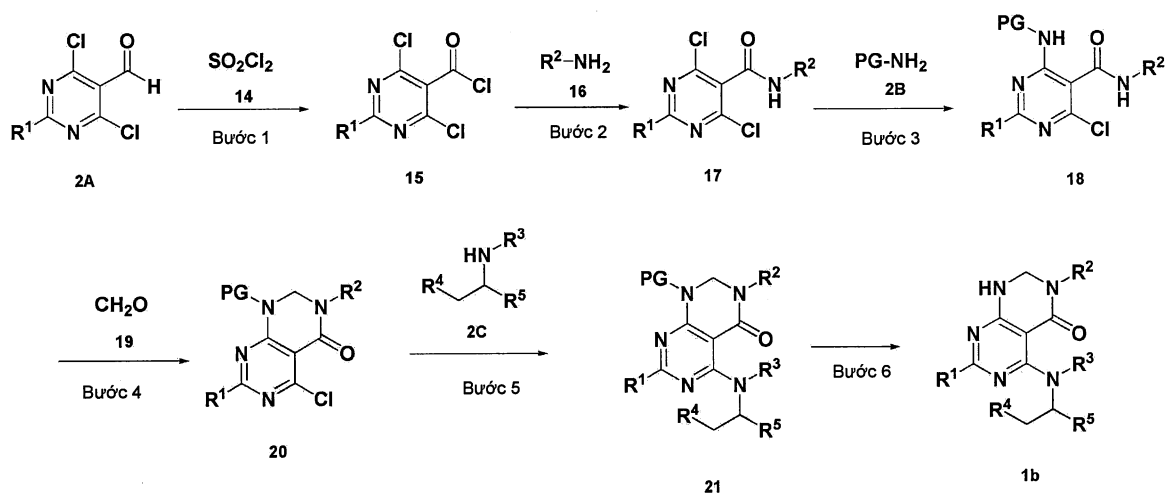
điều chế hợp chất có công thức 18 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 17 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 2B (bước 3);

điều chế hợp chất có công thức 20 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 18 được điều chế trong bước 3 và hợp chất có công thức 19 (bước 4);

điều chế hợp chất có công thức 21 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 20 được điều chế trong bước 4 và hợp chất có công thức 2C trong điều kiện bazơ (bước 5); và

điều chế hợp chất có công thức 1b bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 21 được điều chế trong bước 5 trong điều kiện axit (bước 6):

Sơ đồ phản ứng 2



Trong sơ đồ phản ứng 2,

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1b là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó --- là liên kết đơn và A là nitơ, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

Mỗi bước của phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 is được thực hiện bằng phương pháp giống hoặc tương tự với phương pháp của sơ đồ phản ứng 1 trên đây hoặc phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Do đó, phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 theo sáng chế không chỉ là phương pháp mới để điều chế dễ dàng hợp chất có công thức 20, một trong số các hợp chất trung gian của hợp chất có công thức 1 mà còn là phương pháp hữu hiệu để điều chế dẫn xuất dihydro pyrimido-pyrimidin nghịch đảo từ hợp chất có công thức 1 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 20 với hợp chất phản ứng với clorua (-Cl), nhóm thế của hợp chất.

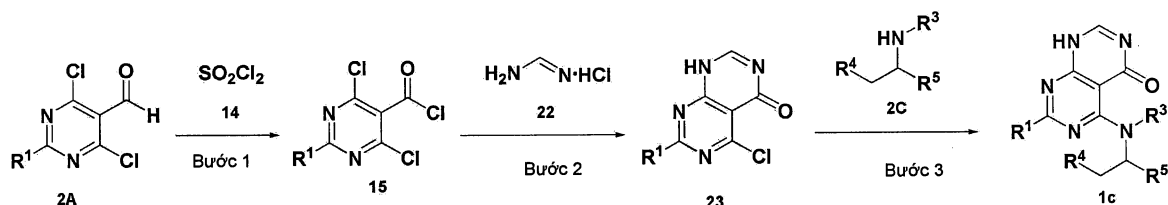
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 15 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A và hợp chất có công thức 14 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 23 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 15 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 22 (bước 2); và

điều chế hợp chất có công thức 1c bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 23 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 2C trong điều kiện bazơ (bước 3):

Sơ đồ phản ứng 3



Trong sơ đồ phản ứng 3,

hợp chất có công thức 1c là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó ---- là liên kết đơn và A là nitơ, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

Mỗi bước của phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 3 được thực hiện bằng phương pháp giống hoặc tương tự với phương pháp của sơ đồ phản ứng 1 trên đây hoặc phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Do đó, phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 3 theo sáng chế không chỉ là phương pháp mới để điều chế dễ dàng hợp chất có công thức 23, một trong số các hợp chất trung gian của hợp chất có công thức 1 mà còn là phương pháp hữu hiệu để điều chế dẫn xuất pyrimido-pyrimidin nghịch đảo từ hợp chất có công thức 1 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 23 với hợp chất phản ứng với clorua (-Cl), nhóm thế của hợp chất.

Trong phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 3, hợp chất có công thức 1c có thể được điều chế bằng phương pháp, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3-a:

điều chế hợp chất có công thức 25 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 15 được điều chế trong bước 1 của sơ đồ phản ứng 3 và hợp chất có công thức 24 (bước 1);

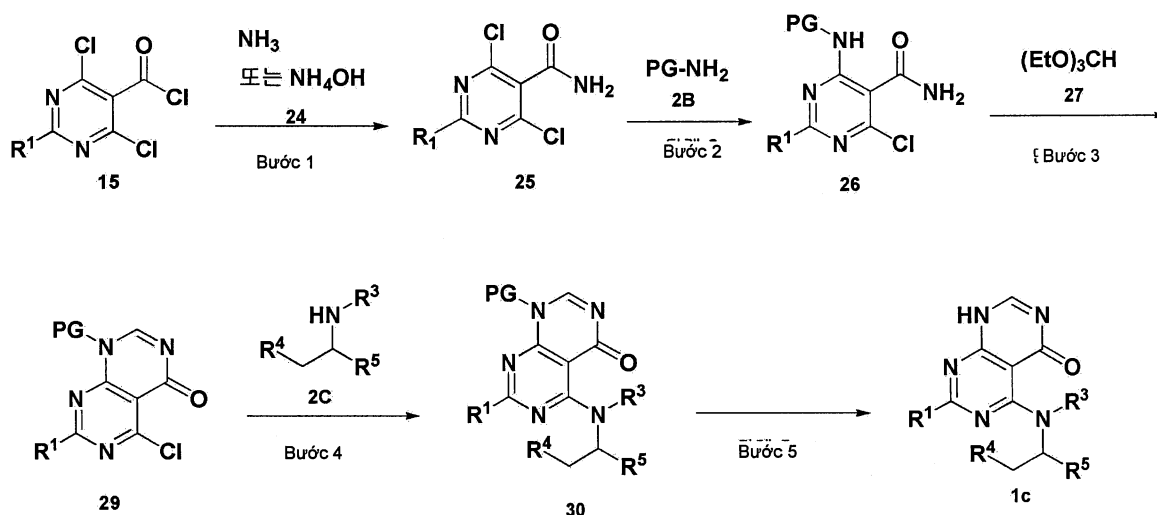
điều chế hợp chất có công thức 26 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 25 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 2B (bước 2);

điều chế hợp chất có công thức 29 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 26 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 27 (bước 3);

điều chế hợp chất có công thức 30 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 29 được điều chế trong bước 3 và hợp chất có công thức 2C (bước 4);
và

điều chế hợp chất có công thức 1b bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 30 được điều chế trong bước 4 trong điều kiện axit (bước 5):

Sơ đồ phản ứng 3-a



Trong sơ đồ phản ứng 3-a,

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1c là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó --- là liên kết đơn và A là nitơ, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định trong công thức 1.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, được phẩm này chứa dẫn xuất heteroaryl này, chất đồng phân quang của nó, hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Dẫn xuất heteroaryl, chất đồng phân quang của nó, hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế khác biệt ở chỗ việc ức chế chọn lọc PI3 kinaza được chọn từ nhóm bao gồm PI3K α , PI3K β , PI3K δ , và PI3K γ .

Cụ thể, bệnh có liên quan đến PI3 kinaza bao gồm bệnh ung thư, bệnh tự miễn, và bệnh hô hấp.

Bệnh ung thư ở đây được biểu thị bằng tình trạng huyết ác tính như dị sản tủy xương, bệnh bạch cầu đơn nhân to tủy xương cấp, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu cấp, bệnh Hodgikin/không phải Hodgikin, ung thư mô bạch huyết tế bào B, bệnh bạch cầu tế bào T cấp, hội chứng loạn sản tủy, loạn chức năng tế bào huyết tương, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh sacom Kaposi, và ung thư mô bạch huyết, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung

thư kết tràng, u ác tính màng bụng, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, sacom xương, xơ hóa khối u, và khối u não.

Bệnh tự miễn ở đây bao gồm viêm đa khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ 1, tăng năng tuyến giáp, chứng nhược cơ, bệnh Crohn, viêm loét ruột dạng thấp, bệnh vẩy nến, thiếu máu ác tính tự miễn, và hội chứng Sjogren.

Bệnh hô hấp ở đây bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính(COPD), bệnh viêm mũi, bệnh hen, viêm phế quản mạn tính, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh bụi silic phổi, bệnh sacoit phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, viêm mạch, tràn khí, bệnh viêm phổi, và giãn phế quản.

Các tác giả sáng chế phát hiện ra tác dụng ức chế của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế lên PI3K α , β , γ , và δ . Kết quả là, đã chứng minh được rằng, hợp chất theo sáng chế là tuyệt vời trong việc ức chế PI3K α , β , γ , và δ . Cụ thể, tác dụng ức chế lên PI3 kinaza γ hoặc δ là rất đặc biệt thậm chí ở nồng độ thấp (xem Ví dụ thử nghiệm 1 ~ 4).

Do đó, hợp chất theo sáng chế đóng 1 vai trò quan trọng làm chất ức chế PI3 kinaza, sao cho nó có thể được sử dụng một cách hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza bao gồm bệnh ung thư như tình trạng huyết ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư kết tràng, u ác tính màng bụng, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, sacom xương, xơ hóa khối u, và khối u não; bệnh tự miễn như viêm đa khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ 1, tăng năng tuyến giáp, chứng nhược cơ, bệnh Crohn, viêm loét ruột dạng thấp, bệnh vẩy nến, thiếu máu ác tính tự miễn, và hội chứng Sjogren; và bệnh hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính(COPD), bệnh viêm mũi, bệnh hen, viêm phế quản mạn tính, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh bụi silic phổi, bệnh sacoit phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, viêm mạch, tràn khí, bệnh viêm phổi, và giãn phế quản.

Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có thể được điều chế để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa bằng cách trộn với các chất pha loãng thường được sử dụng như chất độn, tá dược, chất gắn kết, chất làm ẩm, chất gây phân tán và chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm để dùng qua đường miệng được trình bày ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang cứng/mềm, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, xiro, viên cốm, và còn ngọt, v.v.. Các chế phẩm này có thể chứa cả chất pha loãng (ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, và/hoặc glyxin) và các chất làm trơn (ví dụ, silic oxit, bột đá talc, stearat và muối magie hoặc canxi của nó, và/hoặc polyetylen glycol) ngoài hoạt chất. Viên nén có thể bao gồm các tác nhân gắn kết như magie nhôm silicat, bột tinh bột, gelatin, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon, và nếu cần là các tác nhân phân tán như tinh bột, agarosa, axit alginic hoặc muối natri của nó hoặc hỗn hợp đồng sôi và/hoặc chất hấp thụ, chất tạo màu, chất điều vị, và chất tạo ngọt có thể được thêm vào đó.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất có thể được dùng bằng cách dùng ngoài đường tiêu hóa và cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ hoặc tiêm trong ngực.

Để bào chế chế phẩm làm dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó được trộn với chất làm ổn định hoặc tác nhân tạo đệm trong nước để tạo ra dung dịch hoặc hỗn dịch, tiếp theo nó được bào chế thành ống tiêm hoặc lọ nhỏ. Chế phẩm ở đây có thể được vô trùng và còn chứa thêm các chất bảo quản, chất làm ổn định, bột ẩm hoặc chất nhũ hóa, muối và/hoặc dung dịch đệm để điều hòa áp suất thẩm thấu, và các chất có tác dụng trị liệu khác, và chế phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp trộn, tạo viên hoặc bao viên thông thường.

Mức liều hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất theo sáng chế có thể được xác định theo tuổi, thể trọng, giới tính, phương pháp dùng thuốc, điều kiện sức khỏe toàn trạng, và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Mức liều là khoảng 0,1 ~ 1000 mg/ngày đối với người lớn (70kg), tốt hơn là 1 ~ 500mg/ngày, mức liều này có thể được dùng làm nhiều lần trong ngày hoặc tốt hơn là 1 lần 1 ngày hoặc vài lần 1 ngày.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất theo sáng chế có thể được dùng riêng lẻ hoặc được điều trị cùng với liệu pháp phẫu thuật, liệu pháp hormon, hóa liệu pháp và chất điều hòa sinh học.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất sản phẩm thực phẩm hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm cải thiện bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, dược phẩm này chứa dẫn xuất heteroaryl này, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

Bệnh có liên quan đến PI3 kinaza ở đây bao gồm bệnh ung thư như tình trạng huyết ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư kết tràng, u ác tính màng bụng, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, sácôm xương, xơ hóa khối u, và khối u não, bệnh tự miễn như viêm đa khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ 1, tăng năng tuyến giáp, chứng nhược cơ, bệnh Crohn, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh vẩy nến, thiếu máu ác tính tự miễn, và hội chứng Sjogren, và bệnh hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính(COPD), bệnh viêm mũi, bệnh hen, viêm phế quản mạn tính, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh bụi silic phổi, bệnh sácôm phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, viêm mạch, tràn khí, bệnh viêm phổi, và giãn phế quản.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế đóng vai trò làm chất ức chế PI3 kinaza, sao cho nó có thể được thêm vào làm thành phần bổ sung cho sức khỏe bao gồm thực phẩm và đồ uống như sản phẩm thực phẩm hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm cải thiện bệnh có liên quan đến PI3 kinaza.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất phụ trợ thực phẩm. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể được thêm vào riêng rẽ hoặc được trộn với các thành phần thực phẩm khác theo phương pháp thông thường. Tỷ lệ trộn của các hoạt chất có thể được điều chỉnh theo mục đích sử dụng (ngăn ngừa hay làm cải thiện). Nói chung, để tạo ra thực phẩm hoặc đồ uống cho sức khỏe, tốt hơn là hợp chất theo sáng chế được thêm vào ở lượng 0,1 ~ 90 phần trọng lượng. Tuy nhiên, nếu cần thời hạn sử dụng dài để đảm bảo tình trạng sức khỏe và an toàn hoặc để điều chỉnh tình

trạng sức khỏe, hàm lượng này có thể thấp hơn hàm lượng trên nhưng hàm lượng cao hơn chỉ có thể được chấp nhận nếu hợp chất theo sáng chế được cho là rất an toàn.

Chế phẩm để làm đồ uống phục vụ sức khỏe theo sáng chế có thể còn bao gồm các chất điều vị hoặc hydrat cacbon tự nhiên khác nhau, v.v.. như đồ uống. Hydrat cacbon tự nhiên trên đây có thể là một trong số các đường monosaccarit như glucoza và fructoza, disaccarit như maltoza và sucroza, polysaccarit như dextrin và xyclodextrin, và rượu glucoza như xylitol, sorbitol và erythritol. Ngoài ra, các chất tạo ngọt tự nhiên (thaumatin, dịch chiết cỏ ngọt stevia, ví dụ rebaudiosit A, glyxyrrhizin, v.v..) và chất tạo ngọt tổng hợp (saccarin, aspartam, v.v..) cũng có thể được thêm vào làm chất tạo ngọt. Hàm lượng hydrat cacbon tự nhiên tốt hơn là 1 ~ 20g và tốt hơn nữa là 5 ~ 12g trong 100g chế phẩm.

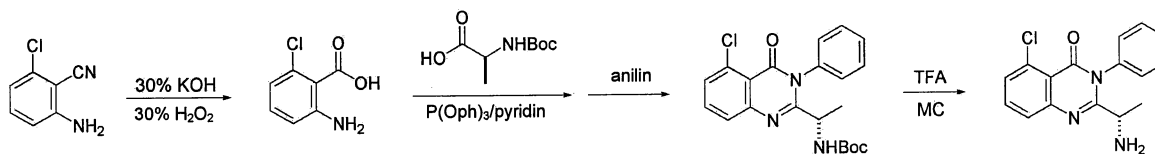
Ngoài các thành phần nêu trên, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế còn có thể bao gồm các thành phần dinh dưỡng, vitamin, khoáng chất (chất điện giải), chất điều vị bao gồm chất điều vị tự nhiên và chất điều vị tổng hợp, tác nhân tạo màu và chất phụ gia (độ pHomat, sô cô la, v.v..), axit pectic và muối của nó, axit alginic và muối của nó, axit hữu cơ, chất tạo nhớt keo hóa bảo vệ, chất điều hòa pH, chất làm ổn định, chất kháng khuẩn, glycerin, rượu, cacbonat mà được sử dụng để thêm vào soda, v.v.. Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế còn có thể bao gồm phần thịt hoa quả được thêm vào dịch nước quả tự nhiên, đồ uống hoa quả và đồ uống rau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án thực hiện và được ưu tiên theo sáng chế sẽ được minh họa chi tiết như được thể hiện trong phần Ví dụ thực hiện dưới đây.

Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ rằng, dựa trên việc xem xét bản mô tả này, có thể thực hiện những biến đổi và cải tiến vẫn thuộc phạm vi và tinh thần của sáng chế.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế axit 2-amino-6-clobenzoic

Hỗn hợp phản ứng bao gồm 5g 2-amino-6-clobenzonitril (32,77mmol), 30% kali hydroxit (50ml), và dung dịch hydro peroxit 30% trong nước (3ml) được đun nóng hồi lưu trong 12 giờ, tiếp theo hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Lớp nước được tách ra bằng cách sử dụng diethyl ete và tiếp theo được axit hóa bằng dung dịch HCl 12N (độ pH: 3-4) để phân tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa và tiếp theo được tách ra, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Kết quả là, thu được 5,31g hợp chất đích axit 2-amino-6-clobenzoic dưới dạng chất rắn màu vàng (30,95mmol, hiệu suất: 94%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 2H), 7,00-7,06 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 6,64 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,56 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H).

Bước 2: Điều chế tert-butyl (S)-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbammat

1,00g (5,89mmol) axit 2-amino-6-clobenzoic thu được trong bước 1 trên đây được trộn với N-Boc-L-alanin (1 đương lượng), triphenyl phosphit (1,2 đương lượng), và pyridin khan (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong 12 giờ, anilin (1 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong 6 giờ, và tiếp theo làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, tiếp theo axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (độ pH: 5-6). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat để phân tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etyl axetat, 1/1) để thu được 1,63g hợp chất đích tert-butyl (S)-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbammat dưới dạng chất rắn màu vàng (4,09mmol, hiệu suất: 69%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,63 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 1,37-1,46 (m, 9H), 1,25 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

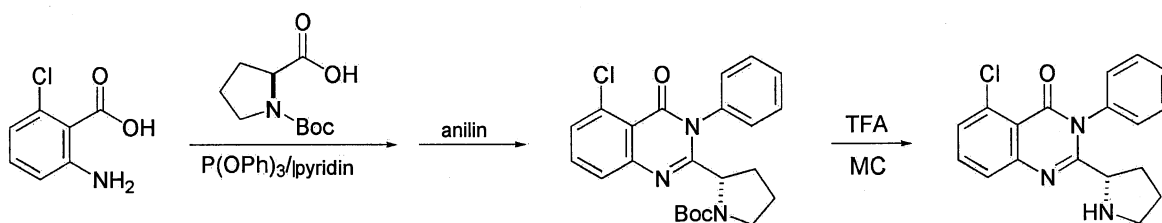
Bước 3: Điều chế (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on

1,634g (4,09mmol) tert-butyl (S)-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbammat được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong diclometan (15ml), axit trifloaxetic (TFA, 5ml) được thêm vào hỗn hợp thu được. Sau

khi hồi lưu ở 40°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được để trung hòa hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 20/1 → diclometan/metanol, 5/1) để thu được 1,046g hợp chất đích (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (3,49mmol, hiệu suất: 85%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,64 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,27 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 2: Điều chế (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

5,51g tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế dưới dạng chất rắn màu be bằng cách sử dụng 3,76g (17,47mmol) (tert-butoxycarbonyl)-L-prolin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (12,94mmol, hiệu suất: 74%).

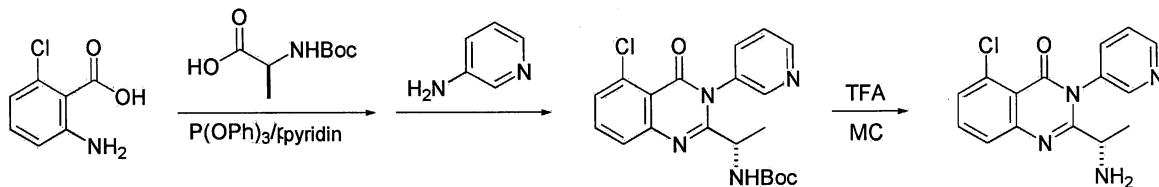
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,61 (m, 6H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 1,86-2,06 (m, 3H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on

3,3g (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu be bằng cách sử dụng 5,53g (12,99mmol) tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (10,13mmol, hiệu suất: 78%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,62 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 4H), 7,27-7,29 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 4H).

Ví dụ điều chế 3: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamát

4,06g tert-butyl (S)-1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamát được điều chế dưới dạng chất rắn màu ngà bằng cách sử dụng 1,59g (16,90mmol) 3-aminopyridin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (10,14mmol, hiệu suất: 60%).

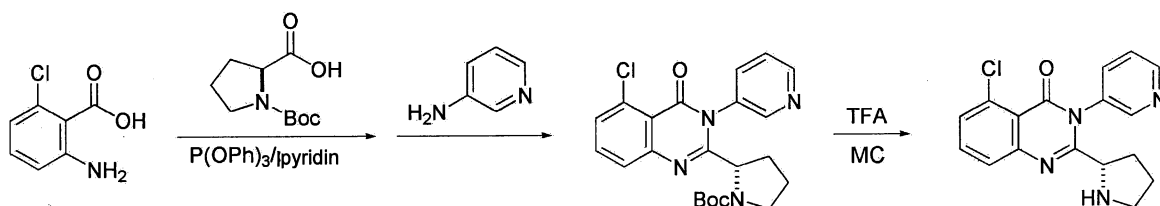
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,45-7,82 (m, 5H), 5,47 (s, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,26-1,31 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on

2,6g (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 4,08g (10,18mmol) tert-butyl (S)-1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamát được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (8,65mmol, hiệu suất: 85%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 1,29 (dd, $J = 22,7, 5,9\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 4: Điều chế (S)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

3,82g tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 1,65g (17,55mmol) 3-aminopyridin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (8,95mmol, hiệu suất: 51%).

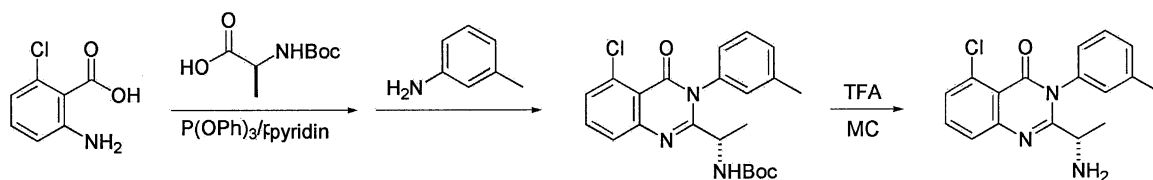
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,74-8,77 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 4,27-4,41 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,45-3,60 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 11,3\text{Hz}$, 9H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on

2,6g (S)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 3,83g (8,97mmol) tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (7,80mmol, hiệu suất: 87%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 8,55-8,59 (d, $J = 12,2\text{Hz}$, 1H), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 2H), 3,63-3,81 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 4H).

Ví dụ điều chế 5: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(m-tolyl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)carbammat

5,1g tert-butyl (S)-2-(1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)carbammat được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 1,88g (17,56mmol) m-toluidin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (12,29mmol, hiệu suất: 70%).

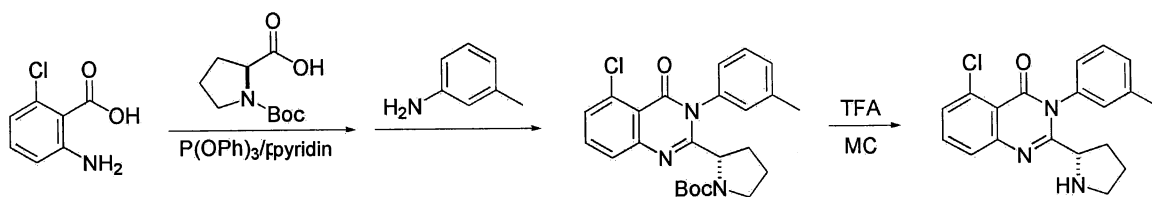
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(m-tolyl)quinazolin-4(3H)-on

3,0g (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(m-tolyl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 5,0g (12,10mmol) tert-butyl (S)-2-(1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)carbamate được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (9,56mmol, hiệu suất: 79%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,63 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,30-7,33 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 3,66-3,73 (q, $J = 13,0, 6,5\text{Hz}$, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,27-1,29 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 6: Điều chế (S)-5-clo-2-(pyrolidin-2-yl)-3-(m-tolyl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-tert-butyl 2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

5,67g tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1,87g (17,41mmol) m-toluidin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (12,88mmol, hiệu suất: 74%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,58 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 3H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 9H).

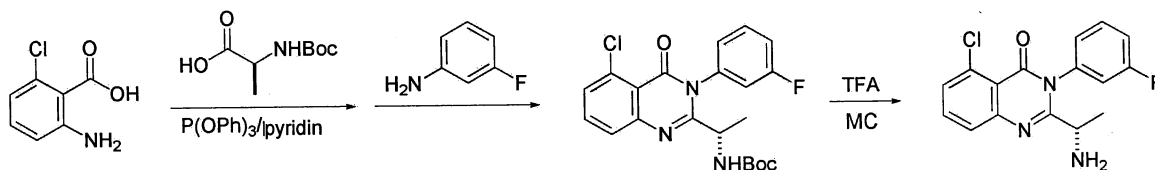
Bước 2: Điều chế (S)-5-clo-2-(pyrolidin-2-yl)-3-(m-tolyl)quinazolin-4(3H)-on

4,0g (S)-5-clo-2-(pyrolidin-2-yl)-3-(m-tolyl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 5,69g (12,93mmol) tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat được điều chế

trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (11,77mmol, hiệu suất: 91%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,58 (m, 4H), 7,35 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 2,44 (d, $J = 11,7\text{Hz}$, 3H), 1,76-1,93 (m, 4H).

Ví dụ điều chế 7: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamát

4,88g tert-butyl (S)-1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamát được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1,94g (17,43mmol) 3-floanilin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (11,68mmol, hiệu suất: 67%).

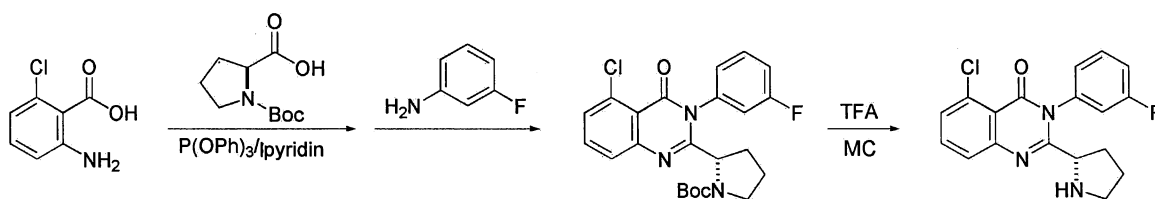
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,63 (m, 4H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,03-7,17 (m, 2H), 5,44-5,55 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,18-1,31 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on

2,4g (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 4,88g (11,80mmol) tert-butyl (S)-1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamát được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (7,55mmol, hiệu suất: 64%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,64 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 1,31 (dd, $J = 6,5, 1,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 8: Điều chế (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

6,33g tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1,93g (17,39mmol) 3-floanilin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (14,26mmol, hiệu suất: 82%).

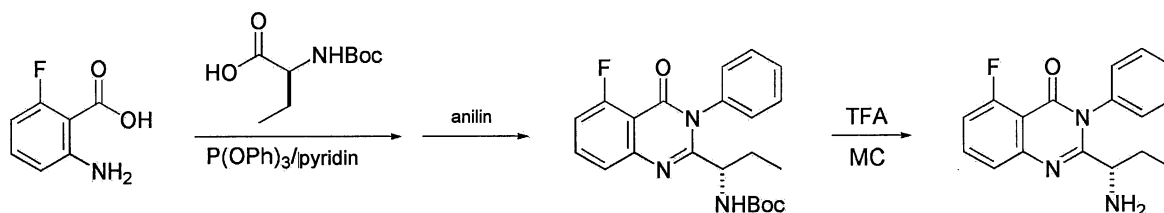
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,52-7,65 (m, 3H), 7,34-7,49 (m, 2H), 6,97-7,23 (m, 2H), 4,42-4,51 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,26-1,37 (m, 9H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on

3,82g (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 6,49g (14,62mmol) tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (11,11mmol, hiệu suất: 76%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,77-2,80 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H).

Ví dụ điều chế 9: Điều chế (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)carbamamat

4,42g tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 2,97g (14,61mmol) axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 (11,11mmol, hiệu suất: 76%).

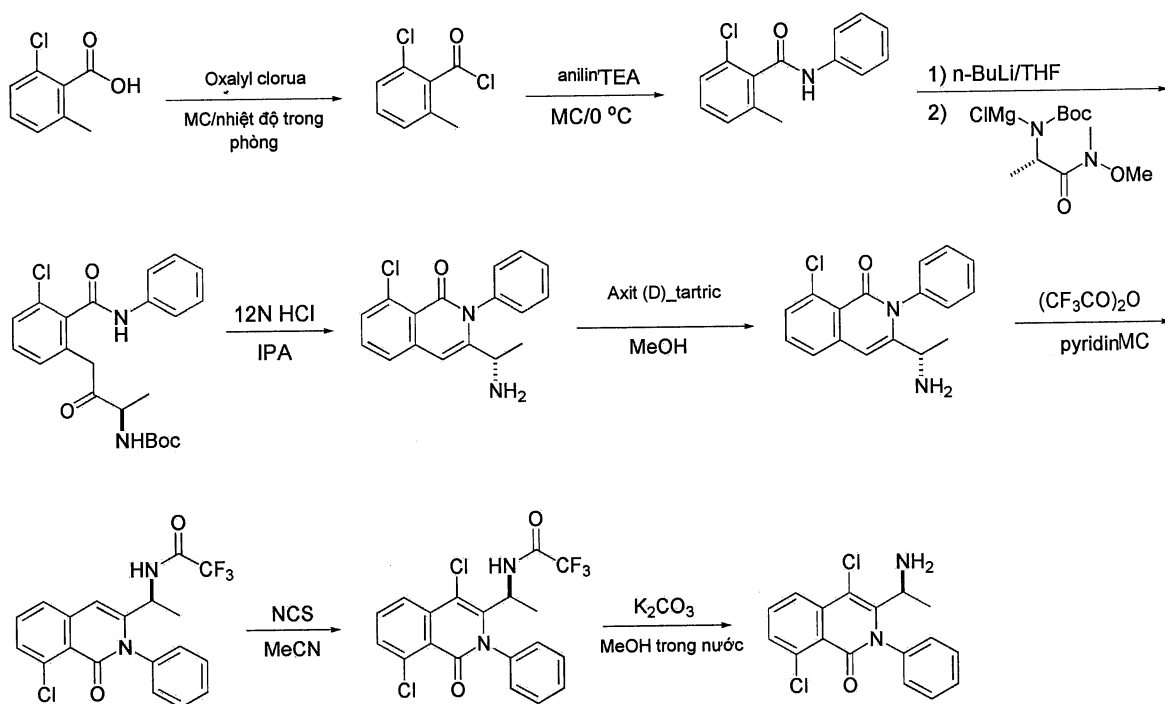
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,39-7,43 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 6,99-7,02 (m, 2H), 6,72-6,88 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 1,26-1,31 (m, 1H), 1,10-1,17 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,21 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on

32,43g (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 4,16g (10,47mmol) tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (8,17mmol, hiệu suất: 78%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,66-7,73 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 4H), 7,27-7,28 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 10: Điều chế (S)-3-(1-aminoethyl)-4,8-diclo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on



Bước 1: Điều chế 2-clo-6-metylbenzoyl clorua

10,073g (59,04mmol) 2-clo-6-metylaxit benzoic được trộn với diclometan khan (150ml), 10,3ml (118,09mmol, 2 đương lượng) oxalylclorua được thêm vào hỗn hợp thu được. Dimetylformamit được nhỏ 1-2 giọt vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Kết quả là, thu được 11,479g hợp chất đích 2-clo-6-metylbenzoyl clorua dưới dạng dịch lỏng màu nâu (59,04mmol, hiệu suất: 100%).

Bước 2: Điều chế 2-clo-6-metyl-N-phenylbenzamid

5,8ml (63,76mmol, 1,05 đương lượng) anilin và 14,8ml (106,26mmol, 1,75 đương lượng) trietylamin được hòa tan trong diclometan khan (150ml), 11,48g (60,7mmol, 1,0 đương lượng) 2-clo-6-metylbenzoyl clorua được điều chế trong bước 1 mà đã được hòa tan trong diclometan khan (20ml) được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C trong 10 phút, tiếp theo khuấy trong 5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1N, nước, và dung dịch natribicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cất dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tái kết tinh với hexan/etyl axetat để thu được 13,0g hợp chất đích 2-clo-6-metyl-N-phenylbenzamid dưới dạng chất rắn màu trắng (52,9mmol, hiệu suất: 87%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 7,69-7,72 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,10 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 2,31 (s, 3H).

Bước 3: Điều chế tert-butyl (S)-(4-(3-clo-2-(phenylcarbamoyl)phenyl)-3-oxobutan-2-yl)carbamamat

6g (24,42mmol) 2-clo-6-metyl-N-phenylbenzamid được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong THF khan (50ml), 24,42ml (61,05mmol, 2,5 đương lượng) n-BuLi được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở -30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. 8,5g (36,63mmol, 1,5 đương lượng) tert-butyl (S)-(1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamamat được hòa tan trong THF khan (50ml), 56,35ml (73,26mmol, 3,0 đương lượng) isopropyl magieclorua được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở -30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, rồi hỗn hợp này được thêm từ từ vào hỗn hợp ở trên bằng cách sử dụng ống thông, tiếp theo khuấy ở -15°C trong 2 giờ. Nhiệt độ được duy trì ở -15°C ~ -10°C, trong khi hỗn hợp phản ứng được thêm vào lần lượt cùng với nước và dung dịch HCl 1N. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 5 và hỗn

hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30/1 $\rightarrow$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1) để thu được 8,8g hợp chất đích tert-butyl (S)-(4-(3-clo-2-(phenylcarbamoyl)phenyl)-3-oxobutan-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng (21,11mmol, hiệu suất: 86%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,13-7,18 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 3,91-4,06 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 4: Điều chế (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on

8,8g (21,11mmol) tert-butyl (S)-(4-(3-clo-2-(phenylcarbamoyl)phenyl)-3-oxobutan-2-yl)carbamate được điều chế trong bước 3 được hòa tan trong IPA/dung dịch HCl 12N (5/3, 160ml), tiếp theo khuấy ở 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, rồi dung dịch natribicarbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được. Lớp hữu cơ được chiết bằng cách sử dụng diclometan, rồi nó được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1 $\rightarrow$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 5/1) để thu được 4,871g hợp chất đích (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (16,30mmol, hiệu suất: 77%).

Bước 5: Điều chế (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on

4,871g (16,30mmol) (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong metanol (100ml), 2,45g (16,30mmol, 1,0 đương lượng) axit (D)-tartric được thêm vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp theo hồi lưu trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và tiếp theo chất rắn màu trắng tạo thành được lọc. Nước được thêm vào chất rắn màu trắng này và độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natribicarbonat bão hòa trong nước, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn màu trắng này được lọc và được làm khô. Kết quả là, thu được 3,74g hợp chất đích (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (12,50mmol, hiệu suất: 77%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,56 (m, 7H), 7,28 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,68-3,74(q, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,25 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 6: Điều chế (S)-N-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit

2,99g (10,00mmol) (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế trong bước 5 và pyridin khan (3 đương lượng) được thêm vào CH_2Cl_2 khan (15ml), trifloaxetic anhydrit $[(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}]$, 1,2 đương lượng] được thêm vào hỗn hợp thu được ở 0°C . 30 phút sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trong 2 giờ. Lốp hữu cơ được chiết bằng cách sử dụng nước và etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etyl axetat, 2/1) để thu được 3,83g hợp chất đích (S)-N-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (9,70mmol, hiệu suất: 97%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,60 (m, 8H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (br d, 1H), 4,64-4,74 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

Bước 7: Điều chế (S)-N-(1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit

3,55g (9,00mmol) (S)-N-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế trong bước 6, N-closucxinimit (NCS, 1,2 đương lượng), và axetonitril khan (25ml) được trộn cùng nhau. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ và tiếp theo được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri thiosulfat bão hòa ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) (2ml) và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lốp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etyl axetat, 3/1) để thu được 3,79g hợp chất đích (S)-N-(1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (8,82mmol, hiệu suất: 98%).

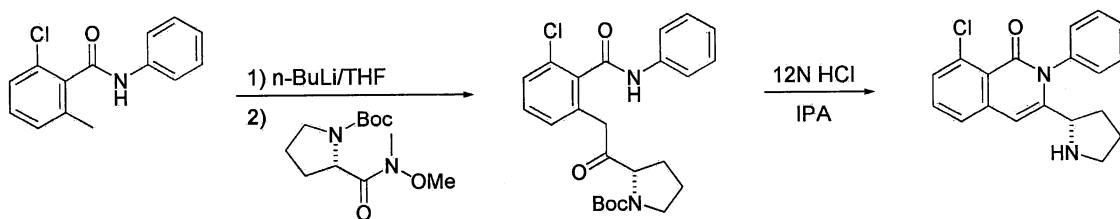
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,98 (m, 1H), 7,51-7,69 (m, 6H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 4,85-5,00 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 8: Điều chế (S)-3-(1-aminoethyl)-4,8-diclo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on

3,78g (8,8mmol) (S)-N-(1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifloaxetamid được điều chế trong bước 7, K_2CO_3 (5 đương lượng), và MeOH/H₂O (10/1, 20ml) được trộn với nhau và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: $CH_2Cl_2/MeOH$, 20/1 → hexan $CH_2Cl_2/MeOH$, 10/1) để thu được 2,90g hợp chất đích (S)-3-(1-aminoethyl)-4,8-diclo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (8,7mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,98-8,03 (m, 1H), 7,45-7,65 (m, 5H), 7,17-7,30 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 1,80 (br s, 2H), 1,46 (d, $J = 7,1Hz$, 3H).

Ví dụ điều chế 11: Điều chế (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(2-(3-clo-2-(phenylcarbamoyl)phenyl)axetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

6g (24,42mmol) 2-clo-6-metyl-N-phenylbenzamid được điều chế trong bước 2 của Ví dụ điều chế 13 được hòa tan trong THF khan (50ml). 24,42ml (61,05mmol, 2,5 đương lượng) n-BuLi được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở $-30^\circ C$, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. 9,46g (36,63mmol, 1,5 đương lượng) tert-butyl (S)-2-(metoxy(metyl)carbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat được hòa tan trong THF khan (50ml), rồi được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở trên. Tiếp đó, sẽ thu được 5,05g hợp chất đích tert-butyl (S)-2-(2-(3-clo-2-(phenylcarbamoyl)phenyl)axetyl)pyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 10 (11,41mmol, hiệu suất: 88%).

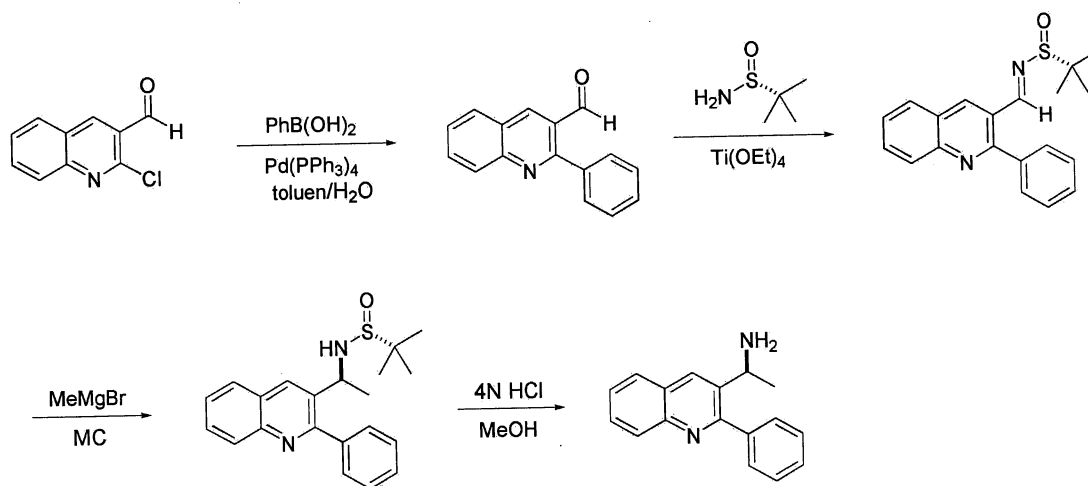
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 7,05 (d, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,38 (d, $J = 12,1\text{Hz}$, 9H).

Bước 2: Điều chế (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on

2,3g (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 3,34g (7,53mmol) tert-butyl (S)-2-(2-(3-clo-2-(phenylcarbamoyl)phenyl)axetyl)pyrolidin-1-carboxylat được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ điều chế 10 (7,08mmol, hiệu suất: 94%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,54 (m, 6H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,78 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,54-1,66 (m, 3H).

Ví dụ điều chế 12: Điều chế (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etanamin



Bước 1: Điều chế 2-phenylquinolin-3-carbaldehyt

10g (52,19mmol, 1,0 đương lượng) 2-clo-3-quinolincarbaldehyt được hòa tan trong toluen/nước (4/1, 150ml), 7g (57,41mmol, 1,1 đương lượng) axit phenylboronic, 12,17g (114,82mmol, 2,2 đương lượng) Na_2CO_3 , 1,5g (1,30mmol, 2,5mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, và 7 ~ 8 giọt Aliquat 336 được thêm lần lượt từ từ vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ trong môi trường argon. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô (N_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột

(SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/diclometan, 10/1 → hexan/diclometan, 3/1) để thu được 12,156g hợp chất đích 2-phenylquinolin-3-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu trắng (52,11mmol, hiệu suất: 94%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,7Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S,E)-2-metyl-N-((2-phenylquinolin-3-yl)metylen)propan-2-sulfinamit

3g (12,89mmol, 1,1 đương lượng) 2-phenylquinolin-3-carbaldehyt được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong THF (100ml), 5ml (23,43mmol, 2 đương lượng) Ti(OEt)₄ và 1,42g (11,72mmol, 1,0 đương lượng) (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1 → hexan/etyl axetat, 1/1) để thu được 3,96g hợp chất đích (S,E)-2-metyl-N-((2-phenylquinolin-3-yl)metylen)propan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu vàng (11,77mmol, hiệu suất: 91%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,61 (m, 6H), 1,31 (s, 9H).

Bước 3: Điều chế (R)-2-metyl-N-((S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)propan-2-sulfinamit

3,96g (11,76mmol, 1,0 đương lượng) (S,E)-2-metyl-N-((2-phenylquinolin-3-yl)metylen)propan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong diclometan khan (70ml), 11,76ml (23,53mmol, 3 đương lượng) 2M MeMgBr được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở -78°C, tiếp theo khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được. Lốp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 3/1 → hexan/etyl axetat, 1/2) để thu được 2,52g hợp chất đích

(R)-2-methyl-N-((S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)propan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu trắng (7,15mmol, hiệu suất: 61%).

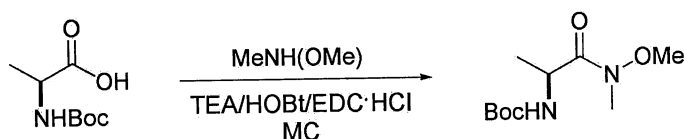
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,71 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,58 (m, 6H), 4,90-4,98 (m, 1H), 3,42 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 1,47 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H), 1,20 (s, 9H).

Bước 4: Điều chế (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etan-1-amin

2,42g (7,15mmol, 1,0 đương lượng) (R)-2-methyl-N-((S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)propan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 3 được hòa tan trong metanol (50ml), dung dịch HC 4M dioxan (15ml) được thêm vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 20/1 $\rightarrow$ diclometan/metanol, 5/1) để thu được 1,65g hợp chất đích (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etan-1-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,64mmol, hiệu suất: 93%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,68 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,55 (m, 6H), 4,42-4,48 (q, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,34 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 13: Điều chế tert-butyl (S)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat

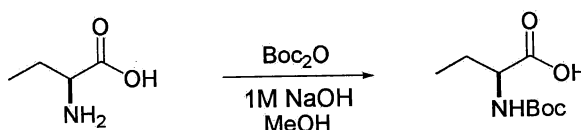


10g (52,85mmol, 1,0 đương lượng) axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic được hòa tan trong diclometan khan (250ml), 29,5ml (211,40mmol, 4,0 đương lượng) triethylamin và 7,14g (52,85mmol, 1,0 đương lượng) hydroxybenzotriazol (HOBt) được thêm vào hỗn hợp thu được ở 0°C . 20,3g (105,70mmol, 2,0 đương lượng) EDCI·HCl được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 5,7g (58,14mmol, 1,1 đương lượng) N,O-dimethylhydroxylamin được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 12 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tái kết tinh với hexan/etyl axetat để thu được 11,7g hợp chất đích tert-butyl (S)-(1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng (50,37mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5,23 (s, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 3H).

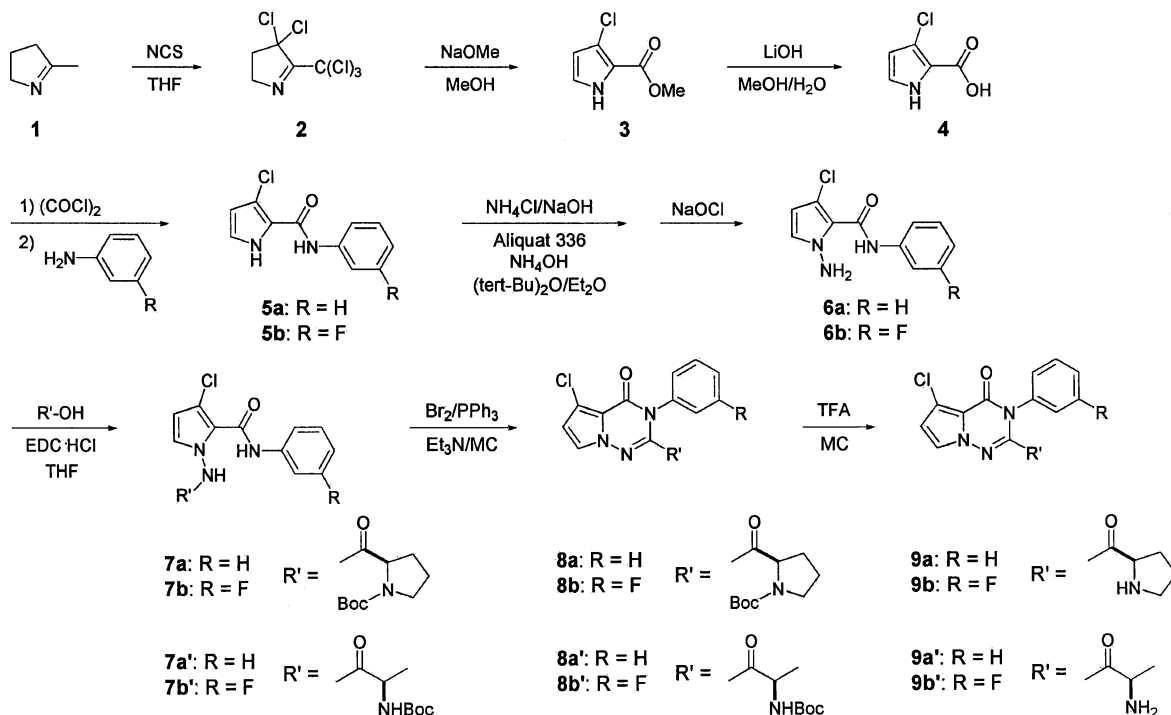
Ví dụ điều chế 14: Điều chế axit 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic



10g (96,97mmol, 1,0 đương lượng) axit 2-aminobutanoic được hòa tan trong 65ml metanol, 97ml natrihydroxit (NaOH) 1M và 25,4g (116,37mmol, 1,2 đương lượng) di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O) được thêm vào hỗn hợp thu được ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (độ pH 2-3), tiếp theo chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etyl axetat, 3/1) để thu được 18,5g hợp chất đích axit 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic dưới dạng dầu không màu (91,02mmol, hiệu suất: 94%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6,24 (s, 1H), 5,00-5,03 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,27-4,29 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,96-1,01 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 15: Điều chế dẫn xuất pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Bước 1 và 2: Điều chế methyl 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat (3)

5-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrol(1) (4g, 0,05mol) được hòa tan trong THF (120ml), N-closucxinimit (51,4g, 0,39mol) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, tiếp theo hồi lưu trong 2,5 giờ. THF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bước chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (khan MgSO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được 4,4-diclo-5-(triclometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol(2) được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. 4,4-diclo-5-(triclometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol (2) (12g, 0,05mol) được hòa tan trong metanol (100ml), natri metoxit (NaOMe) (dung dịch metanol 28% trọng lượng) (16g, 0,29mol) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C, tiếp theo cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bước chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (MgSO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1) để thu được 6,5g hợp chất đích methyl 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat (3) as a brown solid (0,04mmol, hiệu suất: 77%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9,11 (br s, 1H, NH), 6,87 (t, J = 2,7Hz, 1H), 6,26 (t, J = 2,7Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Bước 3: Điều chế axit 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylic (4)

Metyl 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat (3) (5g, 0,03mol) được hòa tan trong metanol/nước (2/1) (30ml), LiOH·H₂O (5,3g, 0,13mol) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo hồi lưu ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch HCl 12N (13ml) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄ khan), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng hexan để thu được hợp chất đích axit 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylic (4).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (br s, 1H), 11,92 (br s, 1H), 6,94 (t, J = 2,7Hz, 1H), 6,19 (t, J = 2,7Hz, 1H).

Bước 4-1: Điều chế 3-clo-N-phenyl-1H-pyrol-2-carboxamit (5a)

Axit 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylic (4) (1g, 6,87mmol) được hòa tan trong diclometan khan (25ml), vào hỗn hợp thu được oxalyl clorua (1,3g, 10,31mmol) và dimetylformamit (2 giọt) được thêm từ từ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Hợp chất rắn thu được được hòa tan trong khan 1,4-dioxan (8ml), anilin (0,8g, 8,25mmol) và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (2,7g, 20,61mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để phản ứng ở 60°C trong 1 giờ, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (khan Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất rắn thu được được rửa bằng hexan để thu được hợp chất đích 3-clo-N-phenyl-1H-pyrol-2-carboxamit (5a) dưới dạng chất rắn màu nâu sẫm.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,35 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,64 (d, J = 7,2Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,27 (s, 1H).

Bước 4-2: Điều chế 3-clo-N-(3-flophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit (5b)

2,6g 3-clo-N-(3-flophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit (5b) được điều chế dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt bằng cách sử dụng axit 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylic (4) (2g, 13,75mmol) và 3-floanilin (1,9g, 17,19mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 5a (10,85mmol, hiệu suất: 67%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,81 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 11,1Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,93 (t, J = 3,0Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,29 (t, J = 3,0Hz, 1H).

Bước 5-1: Điều chế 1-amino-3-clo-N-phenyl-1H-pyrol-2-carboxamit (6a)

NH_4Cl (2,1g, 39mmol), dung dịch NaOH (28% trọng lượng) trong nước (5,2g, 130mmol), NH_4OH (amonihydroxit) (28% trọng lượng) (2,3g, 65mmol), và Aliquat 336 (0,3g, 0,65mmol) được trộn với nhau để điều chế dung dịch hỗn hợp. 3-clo-N-phenyl-1H-pyrol-2-carboxamit (5a) (1,4g, 6,50mmol) được hòa tan trong t-butylmetyl ete/dietyl ete (1:1) (80ml), rồi được thêm từ từ vào dung dịch hỗn hợp ở 0°C . NaOCl (natrihypoclorua) dung dịch trong nước (10% trọng lượng) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở cùng nhiệt độ này, tiếp theo cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bước chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (MgSO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1) để thu được 1,1g hợp chất đích 1-amino-3-clo-N-phenyl-1H-pyrol-2-carboxamit (6a) dưới dạng chất rắn màu trắng (4,56mmol, hiệu suất: 70%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,53 (br s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,5Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,08 (d, J = 3,0Hz, 1H), 5,91 (s, 2H).

Bước 5-2: Điều chế 1-amino-3-clo-N-(3-flophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit (6b)

1,7g 1-amino-3-clo-N-(3-flophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit (6b) được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 3-clo-N-(3-flophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit (5b) (3,9g, 0,02mol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 6a (6,78mmol, hiệu suất: 63%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,03 (br s, 1H), 7,68 (d, J = 12Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,98 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,12 (d, J = 3,0Hz, 1H).

Bước 6-1-1: Điều chế tert-butyl (S)-2-((3-clo-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (7a)

1-amino-3-clo-N-phenyl-1H-pyrol-2-carboxamit (6a) (150mg, 0,64mmol), N-(tert-butoxycacbonyl)-L-prolin (192mg, 0,89mmol), và EDC·HCl (171mg, 0,89mmol)

được hòa tan trong THF khan (1ml), tiếp theo cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng ethyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (MgSO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat, 5/1) để thu được 193mg hợp chất đích tert-butyl (S)-2-((3-clo-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (7a) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45mmol, hiệu suất: 70%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,61 (br s, 1H), 8,32 (brs, 1H), 7,57 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,8Hz, 2H), 7,01-7,15 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,30-4,56 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 2,14-2,44 (m, 2H), 1,82-2,08 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Bước 6-1-2: Điều chế tert-butyl (S)-2-((3-clo-2-((3-flophenyl)carbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (7b)

Tert-butyl (S)-2-((3-clo-2-((3-flophenyl)carbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (7b) được điều chế bằng cách sử dụng 1-amino-3-clo-N-(3-flophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit (6b) (0,7g, 2,76mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 7a.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,61 (br s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,13 (br s, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,50 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 3,42 (br s, 1H), 1,84-2,39 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Bước 6-2-1: Điều chế tert-butyl (S)-(1-((3-clo-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (7a')

3,5g tert-butyl (S)-(1-((3-clo-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (7a') được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 1-amino-3-clo-N-phenyl-1H-pyrol-2-carboxamit (6a) (2,3g, 9,76mmol) và N-(tert-butoxycacbonyl)-L-anilin (2,6g, 13,66mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 7a (8,56mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,25 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,8Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,5Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,7Hz, 1H), 5,06 (d, J = 7,2Hz, 1H), 4,40 (br s, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (d, J = 7,5Hz, 3H).

Bước 6-2-2: Điều chế tert-butyl (S)-(1-((3-clo-2-((3-flophenyl)carbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (7b')

Tert-butyl (S)-(1-((3-clo-2-((3-flophenyl)carbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (7b') được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 1-amino-3-clo-N-(3-flophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit (6b) (3,1g, 12,26mmol) và N-(tert-butoxycacbonyl)-L-alanin (3,3g, 17,16mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 7a (8,56mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J = 11,1Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,02 (d, J = 3,3Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,22 (d, J = 3,3Hz, 1H), 5,00 (d, J = 7,8Hz, 1H) 4,35-4,42 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (d, J = 7,2Hz, 3H).

Bước 7-1-1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (8a)

Triphenylphosphin (303mg, 1,16mmol) được hòa tan trong diclometan (1ml), Br_2 (184mg, 1,16mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C , tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Tert-butyl (S)-2-((3-clo-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (7a) (250mg, 0,58mmol) được hòa tan trong diclometan (1ml), rồi được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng trên đây ở 0°C . Triethylamin (146mg, 1,44mmol) cũng được thêm vào hỗn hợp thu được ở cùng nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (MgSO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1) để thu được 82mg hợp chất đích tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (8a) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,20mmol, hiệu suất: 34%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,36 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,36-6,40 (m, 1H), 4,46-4,51 (m, 0,5H), 4,36-4,40 (m, 0,5H), 3,09-3,41 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 5H), 1,35 (s, 4H).

Bước 7-1-2: Điều chế tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (8b)

45mg tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (8b) được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-2-((3-clo-2-((3-flophenyl)carbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat (7b) (100mg, 0,22mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 8a (0,10mmol, hiệu suất: 47%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,57 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 2H), 6,99-7,13 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 12,9\text{Hz}$), 4,46-4,53 (m, 0,5H), 4,41 (br s, 0,5H), 3,32-3,70 (m, 2H), 1,80-2,11 (m, 4H), 1,45 (s, 4H), 1,38 (s, 5H).

Bước 7-2-1: Điều chế tert-butyl (S)-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)carbammat (8a')

105mg tert-butyl (S)-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)carbammat (8a') được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-(1-((3-clo-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (7a') (500mg, 1,23mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 8a (0,27mmol, hiệu suất: 22%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,60 (m, 3H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,28 (brs, 2H), 6,50 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H), 5,09 (brs, 1H), 4,48 (br s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 7-2-2: Điều chế tert-butyl (S)-(1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)carbammat (8b')

140mg tert-butyl (S)-(1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)carbammat (8b') được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-(1-((3-clo-2-((3-flophenyl)carbamoyl)-1H-pyrol-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (7b') (500mg, 1,18mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 8a (0,34mmol, hiệu suất: 29%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,58 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H), 4,99-5,10 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,24-1,31 (m, 3H).

Bước 8-1-1: Điều chế (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (9a)

Tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (8a) (130mg, 0,31mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (50% trọng lượng diclometan) (2ml) ở 0°C, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NaHCO₃ ở 0°C, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (MgSO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Kết quả là, thu được 96mg hợp chất đích (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (9a) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,30mmol, hiệu suất: 97%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,55 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 3H), 6,49 (d, J = 2,7Hz, 1H), 3,81 (t, J = 5,7Hz, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,02 (br s, 1H), 1,77-1,82 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H).

Bước 8-1-2: Điều chế muối (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on HCl (9b)

Dung dịch HCl đặc (metanol 15% trọng lượng) (10ml) được thêm vào tert-butyl (S)-2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (8b) (40mg, 0,09mmol) ở 0°C, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Kết quả là, thu được hợp chất đích là muối (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on hydroclorua (9b) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (brs, 1H), 9,08 (brs, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,40-7,54 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,17 (br s, 1H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H).

Bước 8-2-1: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (9a')

69mg (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (9a') được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethylcarbammat (8a') (105mg, 0,27mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 9a (0,24mmol, hiệu suất: 88%).

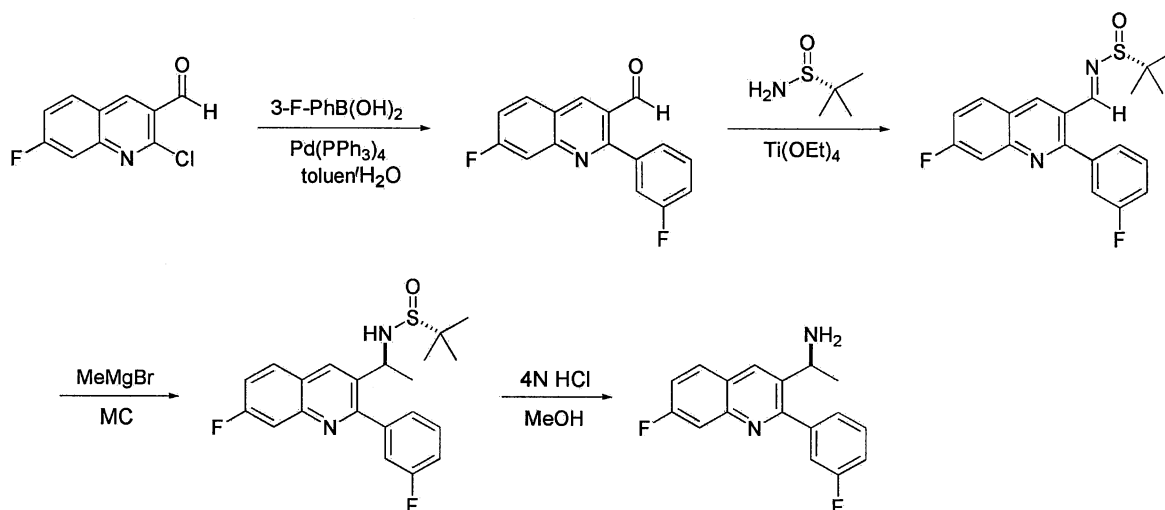
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,57 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 3H), 6,50 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 3,66 (q, $J = 6,6\text{Hz}$, $J = 13,2\text{Hz}$, 1H), 1,29 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 8-2-2: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (9b')

103mg (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (9b') được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-(1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)ethyl)carbamate (8b') (140mg, 0,34mmol) theo phương pháp tương tự để điều chế hợp chất 9a (0,33mmol, hiệu suất: 97%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,56 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 3,76 (q, $J = 6,3\text{Hz}$, $J = 12,8\text{Hz}$, 1H), 2,22 (br s, 2H), 1,34 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 16: Điều chế (S)-1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etan-1-amin



Bước 1: Điều chế 7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-carbaldehyt

2,48g 7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-carbaldehyt được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 2,10g (10,0mmol) 2-clo-7-floquinolin-3-carbaldehyt bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ điều chế 12 (9,2mmol, hiệu suất: 92%).

MS[m/z; $(M + 1)^+$]: 270.

Bước 2: Điều chế (R,E)-N-((7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit

1,3g (R,E)-N-((7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1,0g (3,71mmol, 1,0 đương lượng) 7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-carbaldehyt được điều chế trong bước 1 bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 12 (3,49mmol, hiệu suất: 94%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,31 (s, 9H), 7,18-7,54 (m, 5H), 7,79-7,83 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

Bước 3: Điều chế (R)-N-((S)-1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

1,30g (R)-N-((S)-1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 1,3g (3,49mmol) (R,E)-N-((7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 2 bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 12 (3,35mmol, hiệu suất: 96%)

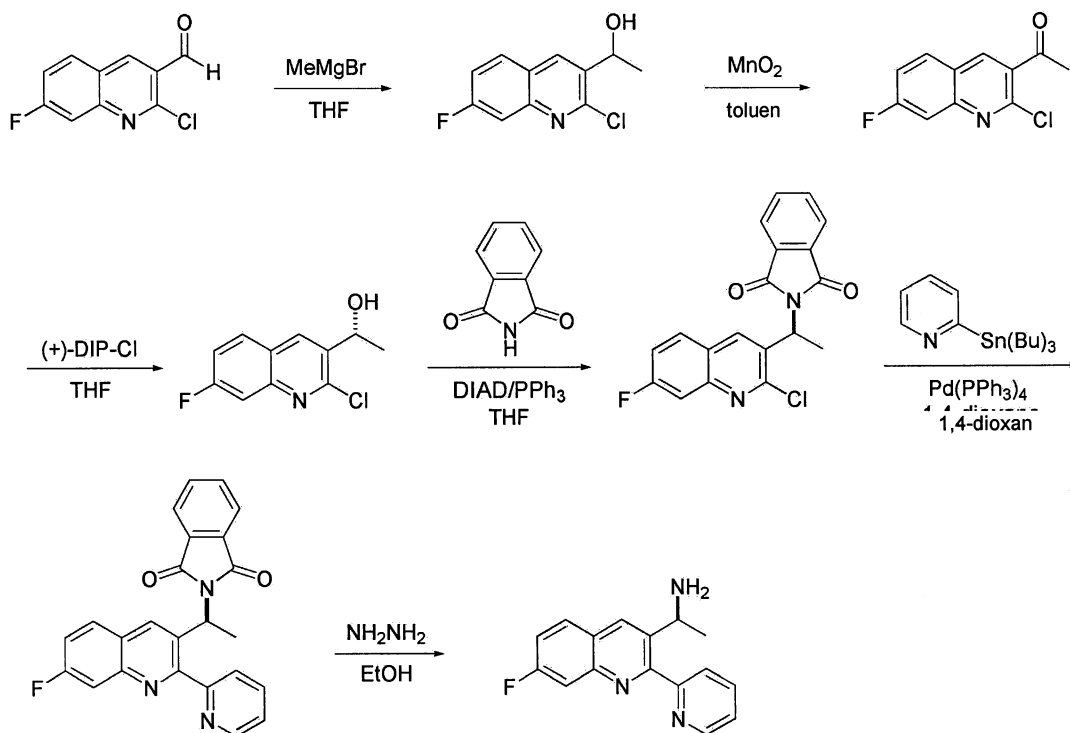
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1,23 (s, 9H), 1,51-1,53 (d, $J = 10,0$, 3H), 3,38-3,39 (d, $J = 5,0$, 1H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

Bước 4: Điều chế (S)-1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etan-1-amin

0,37g (S)-1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etan-1-amin được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 0,52g (1,34mmol) (R)-N-((S)-1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 3 bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ điều chế 12 (1,30mmol, hiệu suất: 97%)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,35 (d, $J = 9,0$, 3H), 1,53(br s, 2H), 4,43 (t, $J = 6,0$, 1H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 9,0$, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 12,0$, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 17: Điều chế (S)-1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etan-1-amin



Bước 1: Điều chế 1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-ol

2,5g (11,927mmol) 2-clo-7-floquinolin-3-carbaldehyt được hòa tan trong THF khan (30ml), 4,77ml (14,312mmol) dung dịch MeMgBr 3M (Et₂O) được thêm vào hỗn hợp thu được ở -78°C, tiếp theo khuấy ở -78°C ~ -10°C trong 2 giờ. Nhiệt độ được điều chỉnh ở -20°C. Sau khi thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lốp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 3/1) để thu được 2,4g hợp chất đích 1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-ol dưới dạng chất rắn màu vàng (10,636mmol, hiệu suất: 89%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,79~7,87 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,6, 2,2Hz, 1H), 7,35(td, J = 8,6, 2,4Hz, 1H), 5,32~5,41 (m, 1H), 2,31 (d, J = 2,9Hz, 1H), 1,61 (d, J = 7,1Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế 1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-on

2,4g (10,636mmol) 1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-ol được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong 30ml toluen khan, 9,2g (106,36mmol) magan dioxit (MnO₂) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo hồi lưu trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được

làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua đệm xelit, được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat, 3/1) để thu được 1,8g hợp chất đích 1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-on dưới dạng chất rắn màu vàng (8,049mmol, hiệu suất: 76%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,88~7,95 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 9,8$, 2,2Hz, 1H), 7,41(td, $J = 8,4$, 2,4Hz, 1H), 2,79 (s, 3H).

Bước 3: Điều chế (R)-1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-ol

5g (15,588mmol) B-clodiisopinocampheolborane((+)-DIP-Cl) được hòa tan trong THF khan (10ml), hỗn hợp thu được này được làm lạnh ở -47°C . 1,8g (8,049mmol) 1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong THF khan (20ml), rồi được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở trên, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C , 1ml axeton và 1ml 10 % Na_2CO_3 được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng tạo thành. Lớp hữu cơ đã được tách ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat, 4/1) để thu được 1,4g hợp chất đích (R)-1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-ol dưới dạng chất rắn màu trắng (6,204mmol, hiệu suất: 77%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,81~7,88 (m, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,9$, 2,6Hz, 1H), 7,36(td, $J = 8,9$, 2,8Hz, 1H), 5,31~5,41 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 3,8\text{Hz}$, 1H), 1,61 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Bước 4: Điều chế (S)-2-(1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etyl)isoindolin-1,3-dion

1,4g (6,204mmol) (R)-1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)etan-1-ol được điều chế trong bước 3 được hòa tan trong THF khan (30ml), 1,95g (7,445mmol) triphenylphosphin (PPh_3) và 1,1g (7,445mmol) phtalimit được thêm vào vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C , 1,47ml (7,445mmol) diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng tạo thành, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được tách ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat,

4/1) để thu được 2g hợp chất đích (S)-2-(1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (5,637mmol, hiệu suất: 91%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 7,87~7,94 (m, 1H), 7,77~7,83 (m, 2H), 7,68~7,74 (m, 2H), 7,61 (dd, $J = 9,7, 2,2\text{Hz}$, 1H), 7,37(td, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$, 1H), 5,95(q, $J = 7,1, 6,9\text{Hz}$, 1H), 1,97 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H).

Bước 5: Điều chế (S)-2-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion

1g (2,819mmol) (S)-2-(1-(2-clo-7-floquinolin-3-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong 1,4-dioxan (5ml), 163mg (0,141mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và 1,25g (3,383mmol) 2-(tributylstanyl)-pyridin được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo hồi lưu ở 100°C trong 3 ngày trong môi trường argon. Nước và ethyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng tạo thành, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat, 4/1) để thu được 500mg hợp chất đích (S)-2-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,258mmol, hiệu suất: 91%).

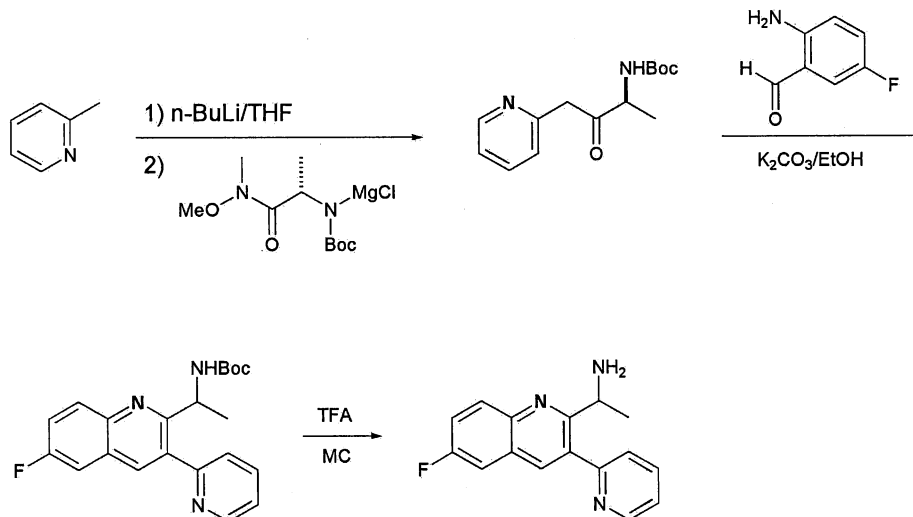
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 7,90~7,97 (m, 1H), 7,60~7,76 (m, 7H), 7,28~7,42 (m, 2H), 6,31(q, $J = 7,4, 7,1\text{Hz}$, 1H), 1,98 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 6: Điều chế (S)-1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etan-1-amin

500mg (1,258mmol) (S)-2-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion được điều chế trong bước 5 được hòa tan trong ethanol (20ml), 612 μl (12,58mmol) hydrazin hydrat được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo lọc. Dịch lọc được thêm vào cùng với ethyl axetat và nước, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 20/1 $\rightarrow$ diclometan/metanol, 10/1) để thu được 312mg hợp chất đích (S)-1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etan-1-amin dưới dạng chất lỏng màu vàng (1,167mmol, hiệu suất: 93%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,82~7,95 (m, 3H), 7,75 (dd, $J = 9,7, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,41 (m, 2H), 4,63(q, $J = 6,7, 6,7\text{Hz}$, 1H), 2,01(br s, 2H), 1,43 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 18: Điều chế 1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-(3-oxo-4-(pyridin-2-yl)butan-2-yl)carbamate

5g (21,526mmol) tert-butyl (S)-(1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate được hòa tan trong THF khan (40ml), 16,6ml (21,526mmol) dung dịch isopropylmagie clorua lithi clorua được thêm vào vào hỗn hợp thu được ở -40°C , tiếp theo khuấy ở -30°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống -40°C . 2,6g (27,984mmol) 2-picoline được hòa tan trong THF khan (20ml), 11ml (27,984mmol) 2,5M n-BuLi được thêm vào vào hỗn hợp thu được ở -40°C , tiếp theo khuấy ở -20°C trong 1 giờ. Dung dịch thu được này được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở trên, tiếp theo khuấy ở $-20^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở -78°C , dung dịch amoniclorua bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 4/1) để thu được 5g hợp chất đích tert-butyl (S)-(3-oxo-4-(pyridin-2-yl)butan-2-yl)carbamate dưới dạng chất lỏng màu vàng (18,916mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,66(td, $J = 7,8$, 1,8Hz, 1H), 7,16~7,24 (m, 2H), 5,37(br s, 1H), 4,39~4,49 (m, 1H), 3,95~4,11 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế tert-butyl(1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbammat

254mg (0,916mmol) tert-butyl (S)-(3-oxo-4-(pyridin-2-yl)butan-2-yl)carbammat được điều chế trong bước 1, 134mg (0,961mmol) 2-amino-5-flobenzaldehyt, và 398mg (2,883mmol) kalicacbonat (K_2CO_3) được hòa tan trong etanol (3ml), tiếp theo khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào etyl axetat và nước, tiếp theo chiết. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1) để thu được 250mg hợp chất đích tert-butyl(1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbammat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,680mmol, hiệu suất: 71%).

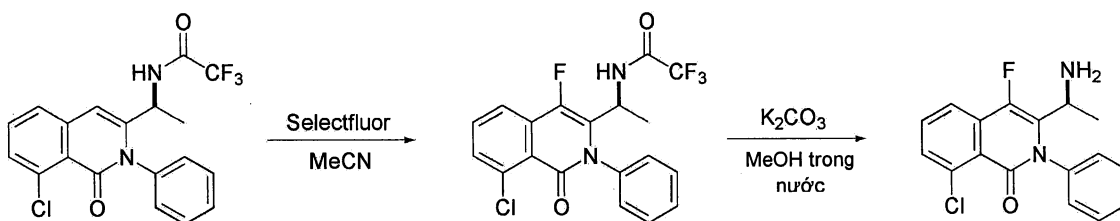
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 8,08~8,15 (m, 2H), 7,84(td, $J = 7,9$, 1,9Hz, 1H), 7,41~7,60 (m, 3H), 7,35 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 6,34 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,37~5,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế 1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin

250mg (0,680mmol) tert-butyl(1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbammat được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong diclometan (3ml), 1ml TFA được thêm vào vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm và được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước. Diclometan và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo chiết. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1) để thu được 120mg hợp chất đích 1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin dưới dạng dầu màu vàng (0,449mmol, hiệu suất: 66%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,75 (d, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H), 8,01~8,15 (m, 2H), 7,84(td, $J = 7,8$, 1,5Hz, 1H), 7,40~7,50 (m, 3H), 7,33~7,39 (m, 1H), 4,49(br s, 1H), 2,11(br s, 2H), 1,39 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 19: Điều chế (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-4-flo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-N-(1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit

1,97g (5,0mmol, 1 đương lượng) (S)-N-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế trong bước 6 của Ví dụ điều chế 10. Selectfluor (1,5 đương lượng), và khan CH₃CN (30ml) được trộn với nhau, rồi hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 -> hexan/etyl axetat, 3/1) để thu được 1,61g hợp chất đích (S)-N-(1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,9mmol, hiệu suất: 78%).

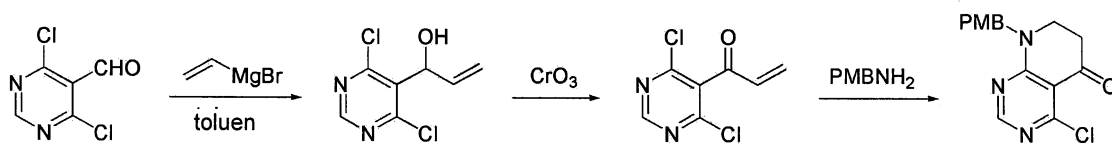
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10,99 (br d, J = 5,4Hz, 1H), 7,77-7,85 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 3H), 7,42-7,46 (m, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 1,47 (d, J = 7,1Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-4-flo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on

1,20g (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-4-flo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 1,65g (4,0mmol) (S)-N-(1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế trong bước 1 bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ điều chế 10 (3,8mmol, hiệu suất: 95%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, j = 8,0hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9Hz, 1H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 1,85 (br s, 2H), 1,46 (d, J = 6,9Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 20: Điều chế 4-clo-8-(4-metoxybenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on



Bước 1: Điều chế 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propen-2-en-1-ol

200mg (2,8mmol) 4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt được hòa tan trong toluen khan (15ml), 2,1ml (1,2 đương lượng) vinylmagie clorua (1,6M trong THF) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở -20°C , tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (10ml) được thêm vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1) để thu được 475mg hợp chất đích 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propen-2-en-1-ol dưới dạng dầu màu vàng (2,3mmol, hiệu suất: 82%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H), 6,23-6,12 (m, 1H), 5,90 (s, -OH), 5,43-5,34 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propen-2-en-1-on

323mg 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propen-2-en-1-on được điều chế dưới dạng dầu không màu bằng cách sử dụng 394mg (1,9mmol) 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propen-2-en-1-ol được điều chế trong bước 1 bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 1 (1,57mmol, hiệu suất: 83%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,87 (s, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,31 (d, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H), 6,08 (d, $J = 17,9\text{Hz}$, 1H).

Bước 3: Điều chế 4-clo-8-(4-metoxybenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on

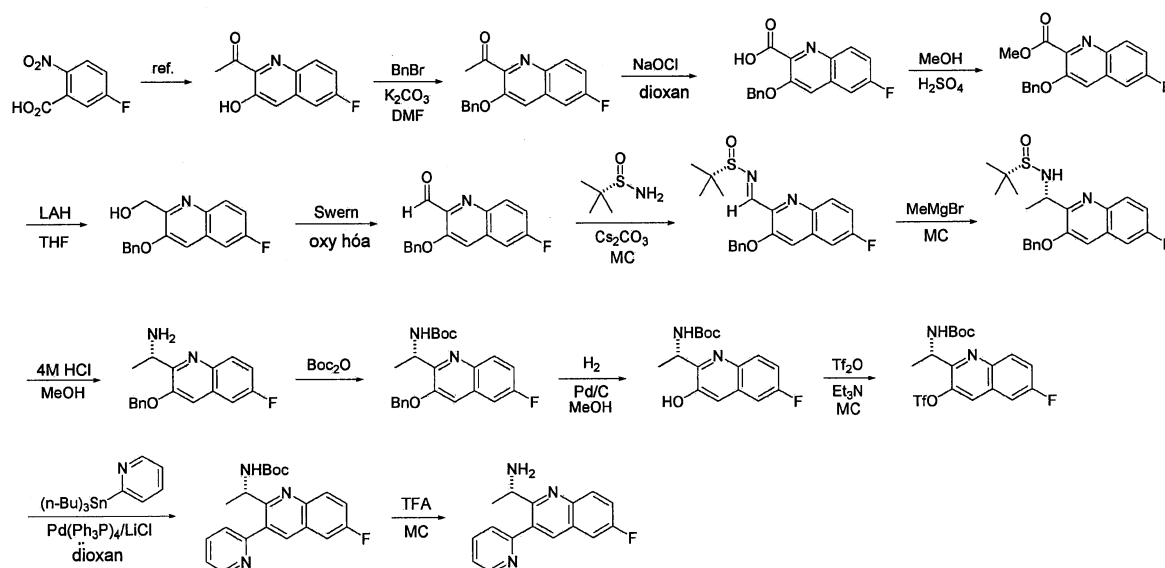
4-Metoxybenzylamin (1,1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 khan (5ml), rồi được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng chứa 300mg (1,48mmol) 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propen-2-en-1-on được điều chế trong bước 2, DIPEA (1,1 đương lượng), và CH_2Cl_2 khan (15ml) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ

trong phòng, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào dung dịch HCl 1N (5ml), tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 2/1) để thu được 413mg hợp chất đích 4-clo-8-(4-metoxymethyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,36mmol, hiệu suất: 92%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 6,23-6,12 (m, 1H), 5,90

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,96 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 21: Điều chế (S)-1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin



Bước 1: Điều chế 1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etan-1-on

20,52g (100,0mmol) 1-(6-flo-3-hydroxyquinolin-2-yl)etan-1-on [tài liệu tham khảo: WO 2010-151740], BnBr (1,1 đương lượng), và K₂CO₃ (3 đương lượng) được hòa tan trong DMF khan (150ml), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng tạo thành, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 -> hexan/etyl axetat, 3/1) để thu được 29,53g hợp chất đích 1-(3-

(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etan-1-on dưới dạng dầu màu nâu nhạt (100,0mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,00-8,10 (m, 1H), 7,28-7,57 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế axit 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carboxylic

28,06g (95,0mmol) 1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong dioxan/ H_2O (4/1, 300ml), NaOCl dung dịch trong nước (12%, 5 đương lượng) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp theo khuấy trong 5 giờ. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh (độ pH=4) bằng dung dịch HCl 2N bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 1/1 $\rightarrow$ etylaxetat) để thu được 27,96g hợp chất đích axit 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng nhạt (94,1mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,05-8,12 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28-7,60 (m, 7H), 5,37 (s, 2H).

Bước 3: Điều chế methyl 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carboxylat

26,76g (90,0mmol) axit 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carboxylic được điều chế trong bước 2, MeOH khan (200ml), $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (50ml), và dung dịch H_2SO_4 đặc (2ml) được trộn với nhau, tiếp theo đun nóng ở 45°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm từ từ vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước đã được làm lạnh, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etylaxetat, 3/1) để thu được 27,46g hợp chất đích methyl 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (88,2mmol, hiệu suất: 98%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,07-8,14 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28-7,49 (m, 7H), 5,28 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

Bước 4: Điều chế (3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)metanol

14,17g (50,0mmol) methyl 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carboxylat được điều chế trong bước 3 được hòa tan trong THF khan (200ml). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, LiAlH₄ (1 đương lượng) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được trong 10 phút, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trong 5 giờ. Dietylete (200ml) và nước cất (10ml) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng để khử LiAlH₄, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào MgSO₄ khan, được làm khô, lọc, và được cô. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 → hexan/etylxetat, 1/1) để thu được 12,04g hợp chất đích (3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)metanol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (42,5mmol, hiệu suất: 85%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,97-8,05 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 8H), 5,22 (s, 2H), 4,93 (d, J = 4,6Hz, 2H), 4,54 (t, J = 4,6Hz, 1H, OH).

Bước 5: Điều chế 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carbaldehyt

11,91g 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carbaldehyt được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách oxy hóa Swern bằng cách sử dụng 12,00g (42,4mmol) (3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)metanol được điều chế trong bước 4 (42,3mmol, hiệu suất: 100%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,53 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25-7,58 (m, 7H), 5,32 (s, 2H).

Bước 6: Điều chế (S)-(E)-((3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit

5,63g (20,00mmol) 3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-carbaldehyt được điều chế trong bước 5, (S)-(-)-2-metyl-2-propansulfinamit (1,1 đương lượng), và Cs₂CO₃ (1,2 đương lượng) được hòa tan trong CH₂Cl₂ khan (30ml), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 7/1 → hexan/etylxetat, 3/1) để thu được 7,30g hợp chất đích (S)-(E)-((3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (18,99mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,50 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).

Bước 7: Điều chế (S)-N-((S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

3,85g (10,00mmol) (S)-(E)-((3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 6 được hòa tan trong CH_2Cl_2 khan (50ml), hỗn hợp thu được này được làm lạnh ở -78°C . MeMgBr (dung dịch diethylete 3M, 3 đương lượng) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được trong 10 phút. Sau đó 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được đun nóng từ từ đến -20°C , tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (50ml) được thêm vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 3/1 $\rightarrow$ hexan/etylaxetat, 1/2) để thu được 3,00g hợp chất đích (S)-N-((S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7,40mmol, hiệu suất: 74%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,97-8,01 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 5,60 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08-5,13 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 1,32 (s, 9H).

Bước 8: Điều chế (S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etan)-1-amin

2,81g (7,02mmol) (S)-N-((S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 7 được hòa tan trong MeOH khan (10ml), Dung dịch HCl 4M (dung dịch dioxan) được thêm vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: MeOH/ CH_2Cl_2 , 1/20 $\rightarrow$ MeOH/ CH_2Cl_2 , 1/10) để thu được 2,00g hợp chất đích (S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etan)-1-amin dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (6,75mmol, hiệu suất: 96%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,96-8,02 (m, 1H), 7,25-7,50 (m, 8H), 5,21 (s, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 2,04 (br s, 2H), 1,47 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 9: Điều chế tert-butyl (S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etyl)carbamate

1,90g (6,41mmol) (S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etan)-1-amin được điều chế trong bước 8 được hòa tan trong CH_2Cl_2 khan (15ml), Boc_2O (1,3 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etylxetat, 3/1) để thu được 2,52g hợp chất đích tert-butyl (S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etyl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng (6,36mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,00-8,04 (m, 1H), 7,30-7,52 (m, 8H), 6,44 (br d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,38-5,45 (m, 1H), 5,20-5,27 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 12H).

Bước 10: Điều chế tert-butyl (S)-1-(6-flo-3-hydroxyquinolin-2-yl)etyl)carbamate

1,98g (4,99mmol) tert-butyl (S)-1-(3-(benzyloxy)-6-floquinolin-2-yl)etyl)carbamate được điều chế trong bước 9 được hòa tan trong MeOH (20ml), 200mg 10% Pd/C được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo hydrat hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong môi trường 1atm H_2 . Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 3/1 $\rightarrow$ hexan/etylxetat, 1/1) để thu được 1,53g hợp chất đích tert-butyl (S)-1-(6-flo-3-hydroxyquinolin-2-yl)etyl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng (4,99mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,47 (br s, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 5,52 (br s, 1H), 5,29-5,36 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,53 (s, 9H).

Bước 11: Điều chế (S)-2-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)-6-floquinolin-3-yl triflometansulfonat

1,50g (4,90mmol) tert-butyl (S)-1-(6-flo-3-hydroxyquinolin-2-yl)etyl)carbamate được điều chế trong bước 10 và khan Et_3N (3 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 khan (15ml), Tf_2O (1,2 đương lượng) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C trong 5 phút, tiếp theo khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp

phản ứng được thêm vào nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/ethylaxetat, 5/1) để thu được 2,15g hợp chất đích (S)-2-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-6-floquinolin-3-yl triflometansulfonat dưới dạng dầu không màu (4,90mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,11-8,17 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H), 5,30-5,40 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 1,48 (s, 9H).

Bước 12: Điều chế tert-butyl (S)-1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)carbamate

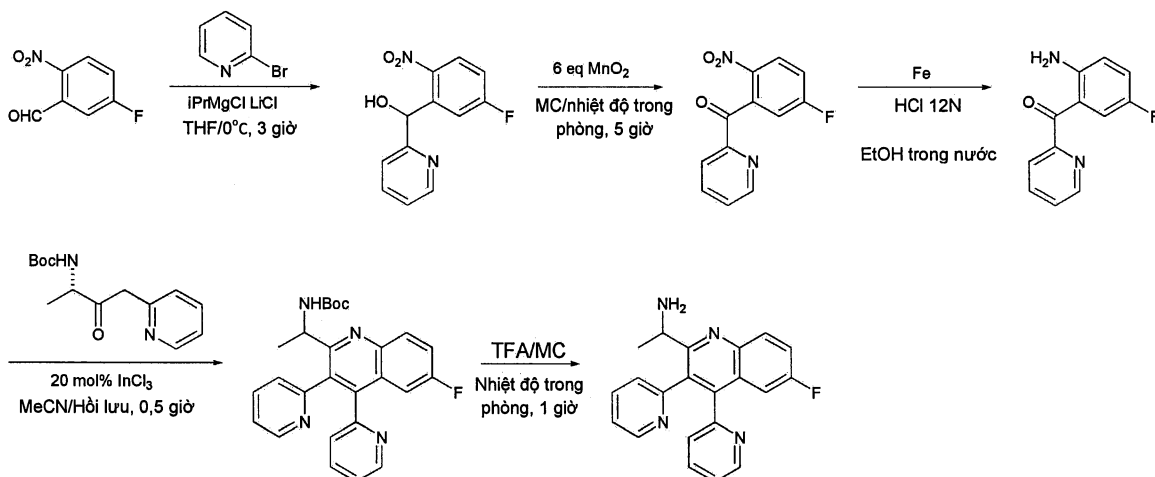
438mg (1,00mmol) (S)-2-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-6-floquinolin-3-yl triflometansulfonat được điều chế trong bước 11, 2-(tributylstanyl)pyridin (2,0 đương lượng), LiCl (3 đương lượng), $\text{Pd}(\text{độ pH}_3\text{P})_4$ (0,1 đương lượng), và khan dioxan (13ml) được trộn với nhau, rồi được đun nóng ở 100°C trong 24 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm xelit. Nước được thêm vào dịch lọc, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/ethylaxetat, 3/1) để thu được 286mg hợp chất đích tert-butyl (S)-1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)carbamate dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,78mmol, hiệu suất: 78%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 8,08-8,15 (m, 2H), 7,84 (td, $J = 7,9, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,60 (m, 3H), 7,35 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 6,34 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,37-5,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 13: Điều chế (S)-1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin

(S)-1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin được điều chế bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)carbamate được điều chế trong bước 12 bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 18,

Ví dụ điều chế 22: Điều chế 1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin



Bước 1: Điều chế (5-flo-2-nitrophenyl)(pyridin-2-yl)metanol

1,90g (12,0mmol) 2-bromopyridin được hòa tan trong THF khan (20ml), hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0 °C. Phức dung dịch isopropylmagie clorua lithi clorua (dung dịch THF 1,3M, 1,2 đương lượng) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được trong 5 phút, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. 1,69g (10,0mmol) 3-flo-6-nitrobenzaldehyt được hòa tan trong THF khan (10ml), rồi được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng trên đây trong 10 phút, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trong 2 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (20ml) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 -> hexan/etylaxetat, 5/1) để thu được 1,61g hợp chất đích (5-flo-2-nitrophenyl)(pyridin-2-yl)metanol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,5mmol, hiệu suất: 65%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,56-8,60 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,44 (br s, 1H).

Bước 2: Điều chế (5-flo-2-nitrophenyl)(pyridin-2-yl)metanon

1,50g (6,04mmol) (5-flo-2-nitrophenyl)(pyridin-2-yl)metanol được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong CH₂Cl₂ khan (30ml), MnO₂ (6 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách

ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etylxetat, 4/1) để thu được 1,48g hợp chất đích (5-flo-2- 니트로phenyl)(pyridin-2-yl)metanon dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (6,01mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,49-8,52 (m, 1H), 8,22-8,29 (m, 2H), 7,88-7,96 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H).

Bước 3: Điều chế (2-amino-5-flophenyl)(pyridin-2-yl)metanon

1,40g (5,69mmol) (5-flo-2-nitrophenyl)(pyridin-2-yl)metanon và Fe (5 đương lượng) được hòa tan trong EtOH/ H_2O (4/1, 30ml), vào hỗn hợp thu được 2~3 giọt dung dịch HCl đặc được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 85°C trong 30 phút và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etylxetat, 4/1) để thu được 1,23g hợp chất đích (2-amino-5-flophenyl)(pyridin-2-yl)metanon dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,69mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,13 (br s, 2H).

Bước 4: Điều chế tert-butyl (1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbammat

1,08g (5,0mmol) (2-amino-5-flophenyl)(pyridin-2-yl)metanon được điều chế trong bước 3, tert-butyl (S)-3-oxo-4-(pyridin-2-yl)carbammat (1,0 đương lượng), và InCl_3 (0,2 đương lượng) được thêm vào CH_3CN khan (10ml), rồi được đun nóng ở 80°C trong 15 phút và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etylxetat, 3/1) để thu được 2,22g hợp chất đích tert-butyl (1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbammat dưới dạng chất rắn màu trắng (4,99mmol, hiệu suất: 100%).

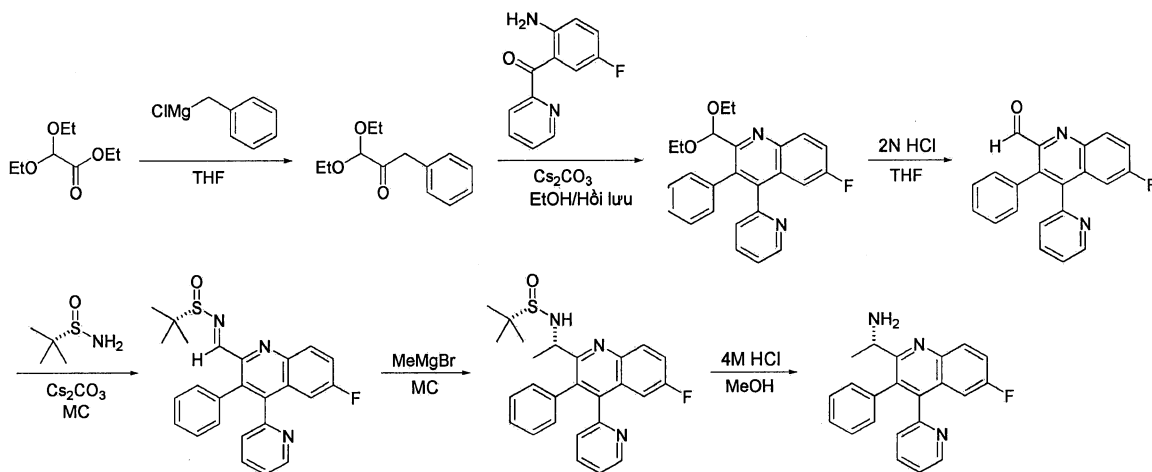
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,60-8,67 (m, 2H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,05 (br t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 1,44 (s, 9H).

Bước 5: Điều chế 1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin

133mg (0,3mmol) tert-butyl (1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbamate được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10ml), vào hỗn hợp thu được TFA (1,0ml) được thêm vào, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước (25ml), tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/20 $\rightarrow$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/10) để thu được 117mg hợp chất đích 1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,66 (dd, $J = 12,0, 4,1\text{Hz}$, 2H), 8,11 (dd, $J = 9,0, 5,5\text{Hz}$, 1H), 7,61-7,46 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,04-6,95 (m, 2H), 4,78 (br s, 1H), 2,54 (br s, 2H), 1,51 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 23: Điều chế (S)-1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin



Bước 1: Điều chế 1,1-dietoxy-3-phenylpropan-2-on

5,29g (30,0mmol) etyl dietoxyaxetat được hòa tan trong THF khan (50ml), hỗn hợp thu được này được làm lạnh ở -78°C . PhMgCl (dung dịch THF 2M, 1,5 đương

lượng) được thêm vào từ từ vào hỗn hợp thu được trong 5 phút, tiếp theo khuấy trong 12 giờ. Trong khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá, dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (50ml) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 20/1 $\rightarrow$ hexan/etylaxetat, 5/1) để thu được 6,21g hợp chất đích 1,1-dietoxy-3-phenylpropan-2-on dưới dạng dầu không màu (27,9mmol, hiệu suất: 93%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,18-7,35 (m, 5H), 4,63 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,47-3,61 (m, 2H), 1,19-1,27 (m, 6H).

Bước 2: Điều chế 2-(dietoxymetyl)-6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin

3,33g (15,0mmol) 1,1-dietoxy-3-phenylpropan-2-on được điều chế trong bước 1, 1,62g (7,49mmol) (2-amino-5-flophenyl)(pyridin-2-yl)metanon, và Cs_2CO_3 (30,0mmol) được thêm vào EtOH (40ml), tiếp theo hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etylaxetat, 3/1) để thu được 3,02g hợp chất đích 2-(dietoxymetyl)-6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin dưới dạng chất rắn màu trắng (7,50mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,64-8,67 (m, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 6H), 7,03-7,08 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,55-3,80 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 6H).

Bước 3: Điều chế 6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-carbaldehyt

2,01g (4,99mmol) 2-(dietoxymetyl)-6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong THF (20ml), dung dịch HCl 2N trong nước (20ml) được thêm vào vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp

suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1 $\rightarrow$ hexan/etylxetat, 3/1) để thu được 1,64g hợp chất đích 6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,99mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,14 (s, 1H), 8,69-8,72 (m, 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,11-7,27 (m, 7H), 6,96-7,00 (m, 1H).

Bước 4: Điều chế (S,E)-N-((6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit

328mg (1,0mmol) 6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-carbaldehyt được điều chế trong bước 3 được để phản ứng bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ điều chế 21. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 4/1 $\rightarrow$ hexan/etylxetat, 1/1) để thu được 418mg hợp chất đích (S,E)-N-((6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,97mmol, hiệu suất: 97%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,70-8,72 (m, 2H), 8,38-8,40 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 6,95-7,28 (m, 8H), 1,18 (s, 9H).

Bước 5: Điều chế (S)-N-((S)-1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

388mg (0,90mmol) (S,E)-N-((6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 4 được để phản ứng bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ điều chế 21. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: CH_2Cl_2 /etyl axetat, 4/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /etylxetat, 1/1) để thu được 306mg hợp chất đích (S)-N-((S)-1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,68mmol, hiệu suất: 76%).

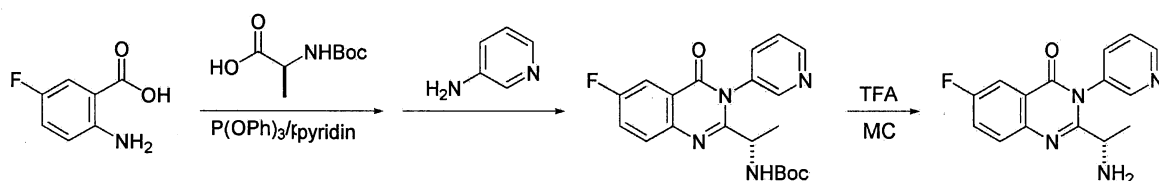
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,62-8,67 (m, 1H), 8,08-8,15 (m, 1H), 7,35-7,56 (m, 4H), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 5,61-5,92 (m, 1H), 4,66-4,80 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,20 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 6: Điều chế (S)-1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin

224mg (0,5mmol) (S)-N-((S)-1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được điều chế trong bước 5 được để phản ứng bằng cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ điều chế 21. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/20 $\rightarrow$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/10) để thu được 163mg hợp chất đích (S)-1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin dưới dạng dầu màu vàng (0,47mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,62-8,67 (m, 1H), 8,10-8,17 (m, 1H), 7,41-7,55 (m, 2H), 6,91-7,32 (m, 8H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,50 (br s, 2H), 1,23-1,30 (m, 3H).

Ví dụ điều chế 24: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-6-flo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylcarbamate

Tert-butyl (S)-1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethylcarbamate được điều chế bằng cách sử dụng axit 2-amino-5-flo benzoic và 3-aminopyridin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1.

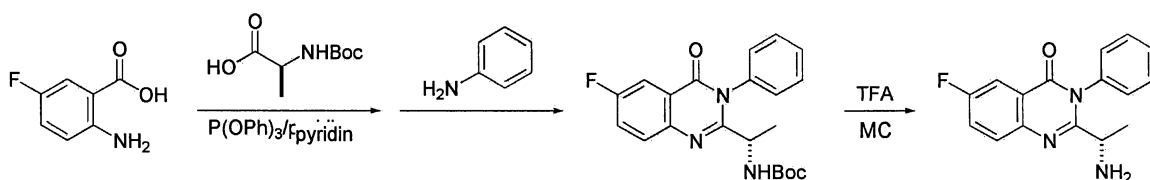
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,79 (t, $J = 3,2\text{Hz}$, 2H), 7,92-7,72 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 5,46 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 1,41 (m, 9H), 1,28 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-6-flo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on

(S)-2-(1-aminoethyl)-6-flo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,90 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,74 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 7,53 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 7,31-7,11 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,32 (dd, $J = 21, 6,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 25: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-6-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-(1-(6-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamate

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng axit 2-amino-5-flo benzoic và anilin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1.

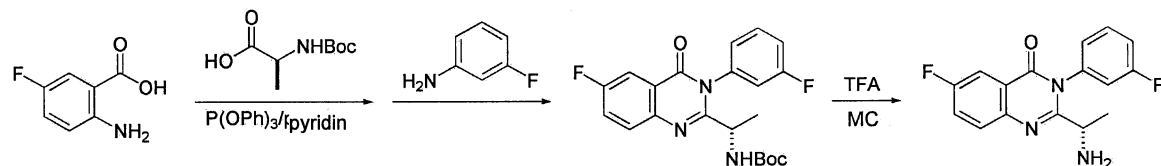
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 5,66 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 4,54 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoetyl)-6-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,5, 5,0\text{Hz}$, 1H), 7,57-7,29 (m, 2H), 4,03-4,09 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 26: Điều chế (S)-2-(1-aminoetyl)-6-flo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-(1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamate

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng axit 2-amino-5-flo benzoic và 3-floanilin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1.

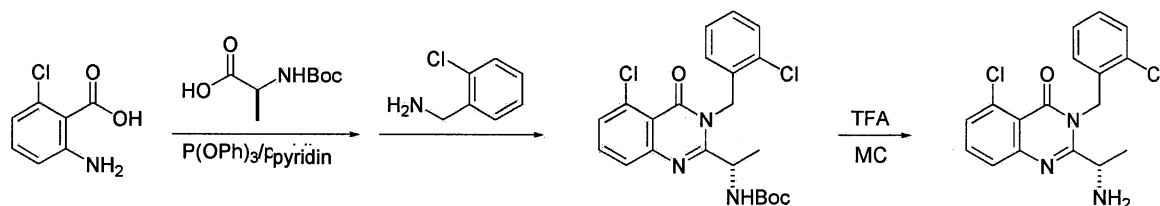
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,4, 4,6\text{Hz}$, 1H), 7,62-7,47 (m, 2H), 7,28-7,03 (m, 3H), 5,55-5,50 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (t, $J = 4,4\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoetyl)-6-flo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5$, $4,4\text{Hz}$, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,31 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 27: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(2-clobenzyl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamate

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng axit 2-amino-6-clobenzoic và 2-clobenzylamin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1.

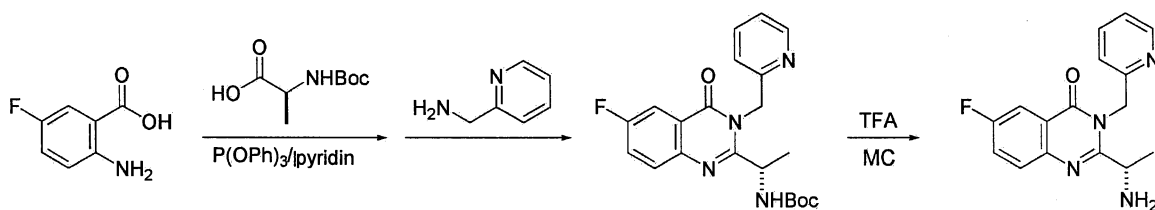
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,67 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,14-7,27 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,39-5,44 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(2-clobenzyl)quinazolin-4(3H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,65 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 2H), 7,13-7,26 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 5,75 (d, $J = 17,1\text{Hz}$, 1H), 5,27 (d, $J = 17,1\text{Hz}$, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ điều chế 28: Điều chế (S)-2-(1-aminoethyl)-6-flo-3-(pyridin-2-ylmetyl)quinazolin-4(3H)-on



Bước 1: Điều chế tert-butyl (S)-2-(1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)carbamam

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng 2-amino-6-floaxit benzoic và pyridin-2-ylmetanamin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1.

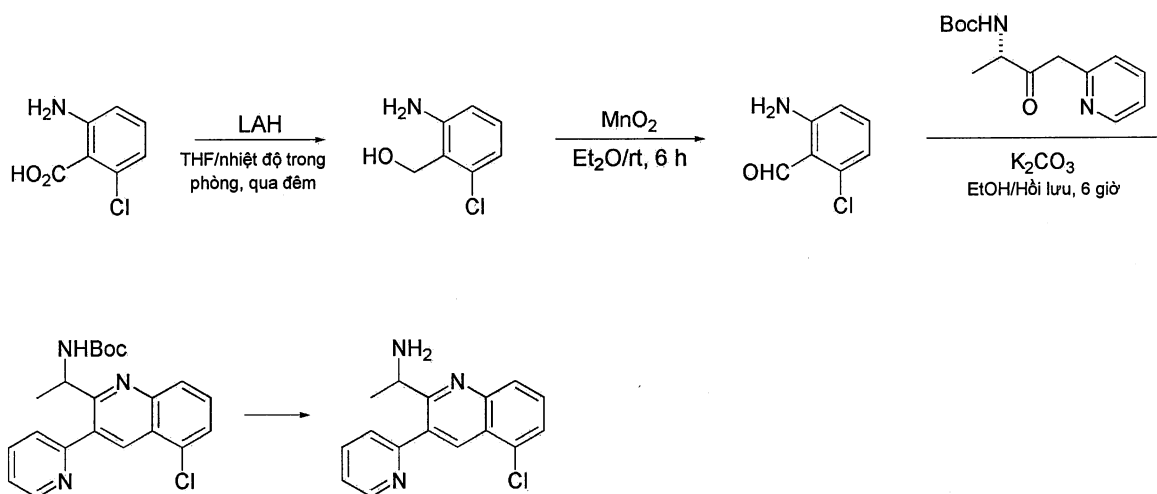
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,48 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,5$, $3,0\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,46(td, $J = 8,6$, $2,9\text{Hz}$, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,22-5,13 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-(1-aminoetyl)-6-flo-3-(pyridin-2-ylmetyl)quinazolin-4(3H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,48 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,4$, $2,9\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,1$, $5,1\text{Hz}$, 1H), 8,48 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 5,73 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 5,21 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 4,72(q, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,53 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H)

Ví dụ điều chế 29: Điều chế 1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin



Bước 1: Điều chế (2-amino-6-clophenyl)metanol

3,43g (20,0mmol) axit 2-amino-6-clobenzoic được hòa tan trong THF khan (30ml), LiAlH_4 (1,5 đương lượng) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, tiếp theo khuấy trong 12 giờ. Dietylete (40ml) và nước (5ml) được thêm vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được làm khô (MgSO_4) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: CH_2Cl_2 /etyl axetat, 5/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /etylaxetat, 2/1) để thu được 2,36g hợp chất đích (2-amino-6-clophenyl)metanol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15,0mmol, hiệu suất: 75%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,01 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,76 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,30 (br s, 2H), 1,66 (br s, 1H).

Bước 2: Điều chế 2-amino-6-clobenzaldehyt

2,30g (14,6mmol) (2-amino-6-clophenyl)metanol được điều chế trong bước 1, MnO_2 (10 đương lượng), và dietylete (50ml) được trộn cùng nhau, rồi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/ CH_2Cl_2 , 5/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2) để thu được 2,27g hợp chất đích 2-amino-6-clobenzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng (14,6mmol, hiệu suất: 10%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,48 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 6,67 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 6,54 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,48 (br s, 2H).

Bước 3: Điều chế tert-butyl (1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbammat

793mg (3,0mmol) 2-amino-6-clobenzaldehyt (1,2 đương lượng) được điều chế trong bước 2, tert-butyl (S)-(3-oxo-4-(pyridin-2-yl)butan-2-yl)carbammat, K_2CO_3 (3 đương lượng), và etanol (15ml) được trộn cùng nhau, hỗn hợp này được hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 8/1 $\rightarrow$ hexan/etylaxetat, 3/1) để thu được 1,16g hợp chất đích tert-butyl (1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)carbammat dưới dạng chất rắn màu trắng (3,0mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,77 (br d, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 6,33 (br d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 5,43-5,52 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

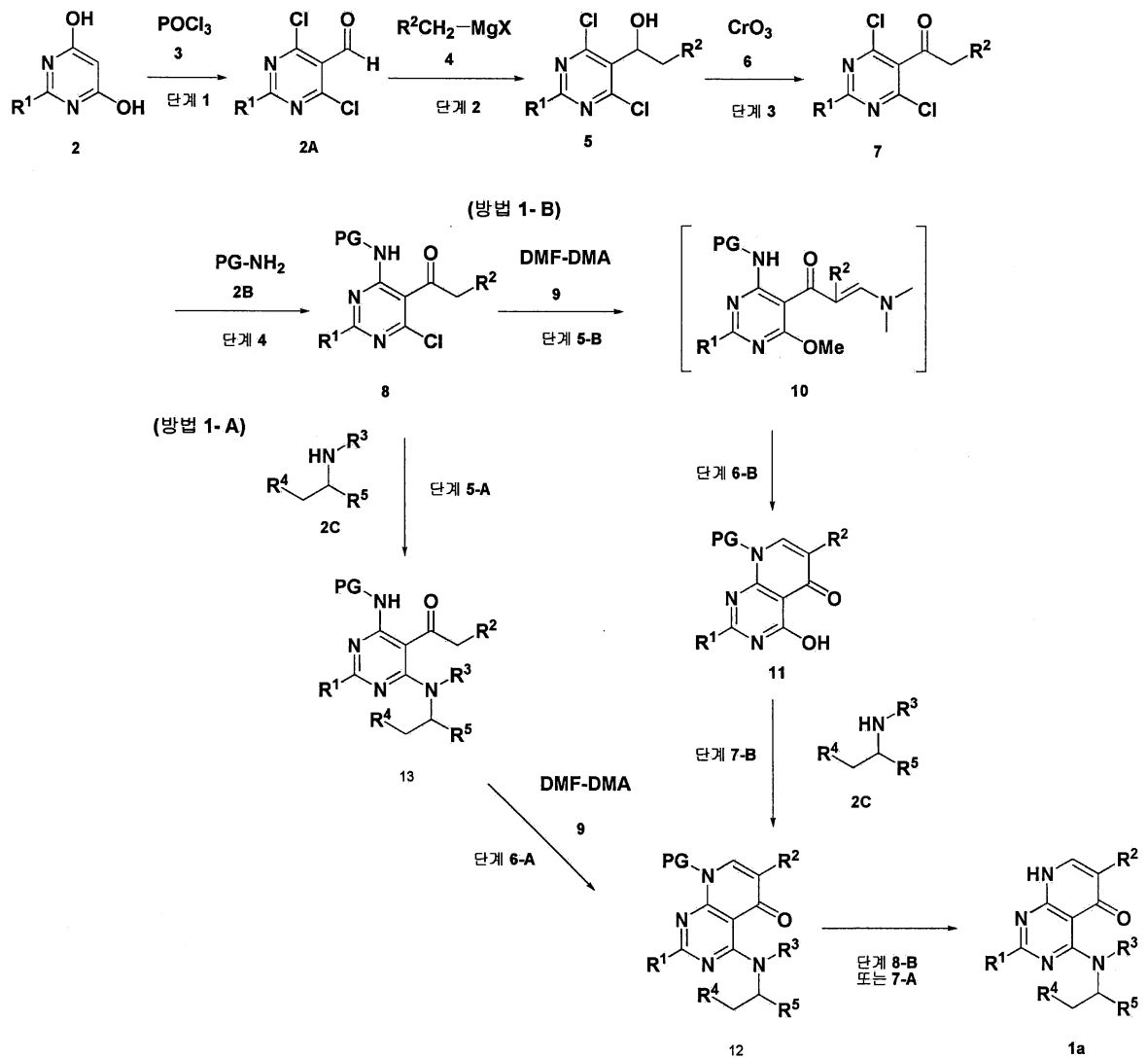
Bước 4: Điều chế 1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin

739mg 1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin được điều chế bằng cách sử dụng 1,0g (2,60mmol) tert-butyl (1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethylcarbamate được điều chế trong bước 3 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ điều chế 1 (2,60mmol, hiệu suất: 100%).

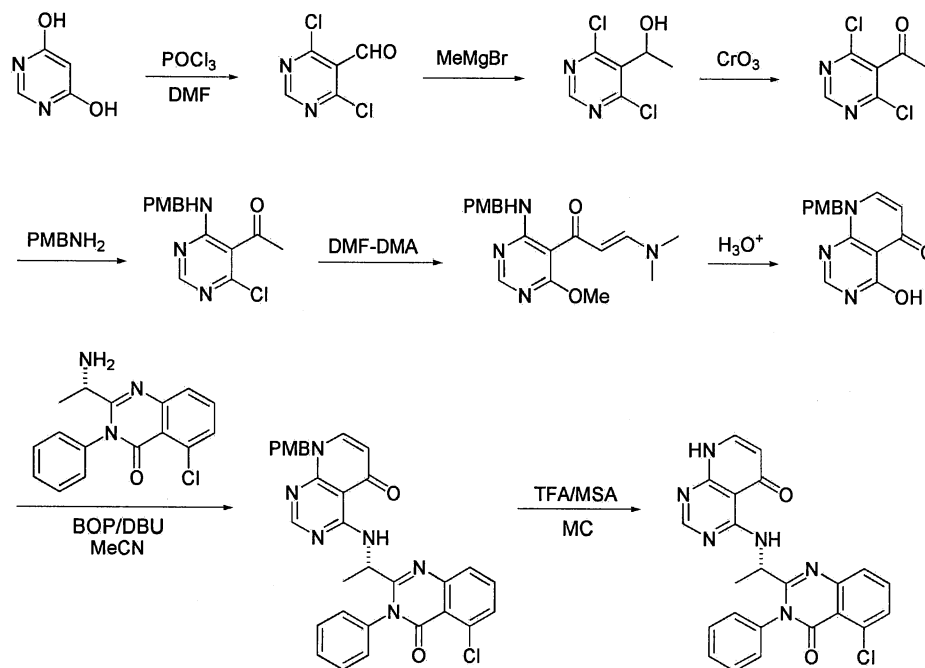
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,64 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,88(td, $J = 7,7, 1,3\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 5,18-5,24 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Các Ví dụ từ 1 đến 33 sau đây được thực hiện bằng phương pháp được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 1A.

Sơ đồ phản ứng 1A



Ví dụ 1: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế 4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt

30ml phosphorylclorua (POCl_3) được làm lạnh xuống 0°C , 9,6ml dimetylformamit khan (DMF) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được. 1 giờ sau đó, 7,85g (70,0mmol) 4,6-dihydroxypyrimidin được thêm vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được thêm từ từ vào nước đá, tiếp theo chiết bằng etylaxetat. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng hexan/dietyl ete (5/1, thể tích) để thu được 10,5g 4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu trắng (5,95mmol, hiệu suất: 85%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,47 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

Bước 2: điều chế 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)etan-1-ol

1,2g (6,8mmol) 4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt được hòa tan trong THF (25ml), 8,14ml (8,14mmol, 1,2 đương lượng) metylmagie bromua (18% trong THF) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được ở 0°C . Dung dịch amoniclorua bão hòa trong nước (10ml) được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat,

4/1) để thu được 1,1g hợp chất đích 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)etan-1-ol dưới dạng chất rắn màu trắng (5,7mmol, hiệu suất: 80%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 2,64 (d, $J = 9,3\text{Hz}$, 1H), 1,68 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)etan-1-on

980mg (5,08mmol) 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)etan-1-ol được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong 30ml axeton, 1,0g (10,2mmol, 2,0 đương lượng) chromium trioxit được thêm từ từ vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. 2ml Rượu isopropylic được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy trong 10 phút. 20ml dung dịch natribicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết bằng etylaxetat. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat, 6/1) để thu được 823mg hợp chất đích 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)etan-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng (4,3mmol, hiệu suất: 85%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

Bước 4: Điều chế 1-(4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on

3,82g (20,0mmol) 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)etan-1-on được hòa tan trong 30ml diclometan, hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C , 3,88g (30,0mmol) diisopropyletylamin và 3,29g (24,0mmol) p-metoxymethylamin (PMBNH_2) được thêm vào lần lượt vào hỗn hợp thu được. 1 giờ sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước và etylaxetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng tạo thành, tiếp theo chiết. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat, 3/1) để thu được 5,54g hợp chất đích 1-(4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng (19,0mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,07 (br s, 1H, NH), 8,38 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 6,88 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 4,67 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Bước 5 và 6: Điều chế 4-hydroxy-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

5,83g (20,0mmol) 1-(4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 4 và 3,57g (30,0mmol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA) được hòa tan trong 30ml toluen khan, rồi được đun nóng ở 100 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung môi và DMF-DMA were eliminated dưới áp suất giảm. Hợp chất trung gian thu được được thêm vào với 100ml axit axetic và 20ml nước, tiếp theo hồi lưu trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. The thu được yellow product được rửa bằng nước/isopropanol (IPA) (1/1) để thu được 4,53g hợp chất đích 4-hydroxy-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (16,0mmol, hiệu suất: 80%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (br s, 1H, NH), 7,76 (d, J = 4,7Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,2Hz, 2H), 6,93 (d, J = 5,2Hz, 2H), 6,47 (d, J = 4,7Hz, 1H), 5,48 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Bước 7: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

50mg (0,176mmol) 4-hydroxy-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 5 và bước 6 được hòa tan trong 2ml axetonitril khan, 101mg (0,229mmol) (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP) và 39 μ l (0,264mmol) 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy trong 30 phút. 58mg (0,194mmol) (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 60 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat, 6/1 $\rightarrow$ hexan/etylaxetat, 1/1) để thu được 72mg hợp chất đích (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng (0,127mmol, hiệu suất: 50%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,02 (d, J = 7,7Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,771 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 5H), 7,33 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,20 (d, J =

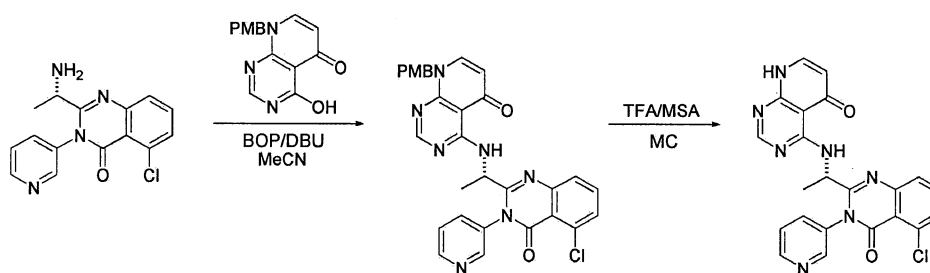
8,6Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,30 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,01 (q, $J = 6,9\text{Hz}$, 6,9Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

Bước 8: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

72mg (0,127mmol) (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 7 được hòa tan trong 1ml diclometan, 1ml axit trifloaxetic (TFA) và 0,5ml axit metansulfonic được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 70°C trong 10 giờ. Dung dịch natribicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo trung hòa. Diclometan và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 30/1) để thu được 51mg hợp chất đích (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,115mmol, hiệu suất: 90%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11,06 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,38 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,12 (q, $J = 6,8\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 1,53 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 2: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

30mg (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 58mg (0,194mmol) (S)-2-(1-aminoetyl)-5-

clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,053mmol, hiệu suất: 30%).

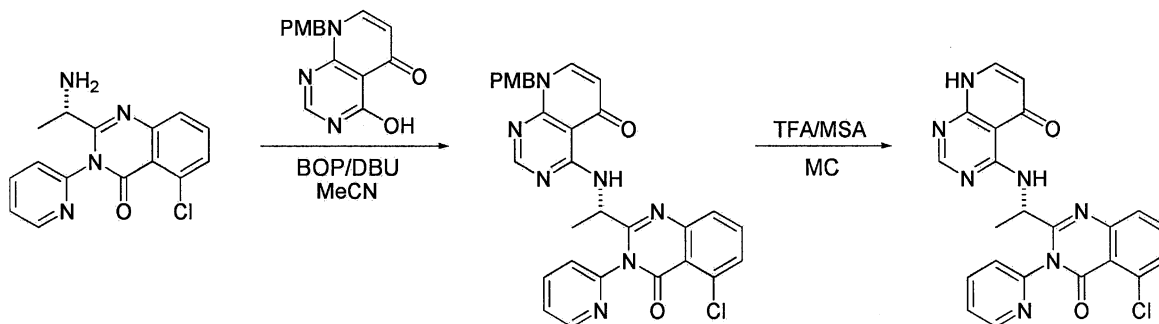
MS[m/z;(M + 1)⁺]: 567,

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

14mg (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 30mg (0,053mmol) (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,031mmol, hiệu suất: 59%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,78 (t, J = 6,5Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,6Hz, 1H), 7,44-7,77 (m, 6H), 6,33 (d, J = 7,4Hz, 1H), 4,93-4,50 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 3H).

Ví dụ 3: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

50mg (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 58mg (0,194mmol) (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,112mmol, hiệu suất: 64%).

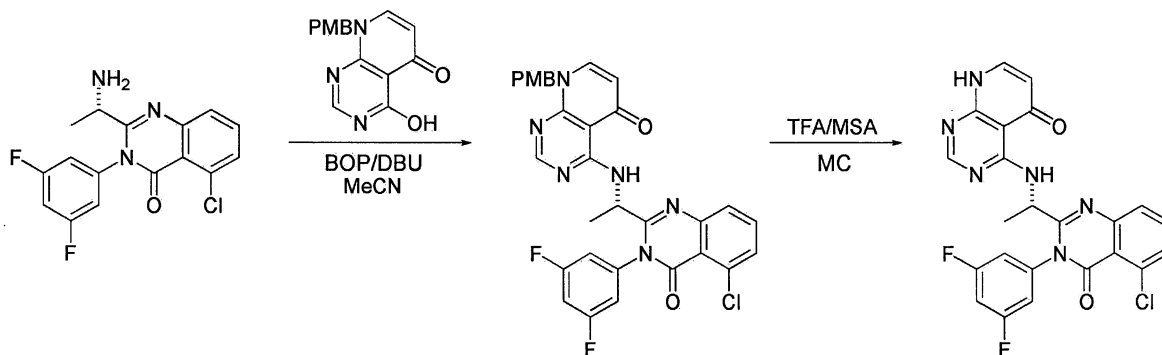
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,97 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H), 8,68 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,59 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,27 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,20-5,03 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

14mg (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 50mg (0,112mmol) (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,031mmol, hiệu suất: 28%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,20(brs, 1H), 10,92 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 8,70 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,61 (t, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,55 (m, 4H), 6,33 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 4,92-5,03 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 4: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

50mg (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 65mg (0,194mmol) (S)-2-(1-aminoethyl)-5-

clo-3-(3,5-diflophenyl)quinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,083mmol, hiệu suất: 47%).

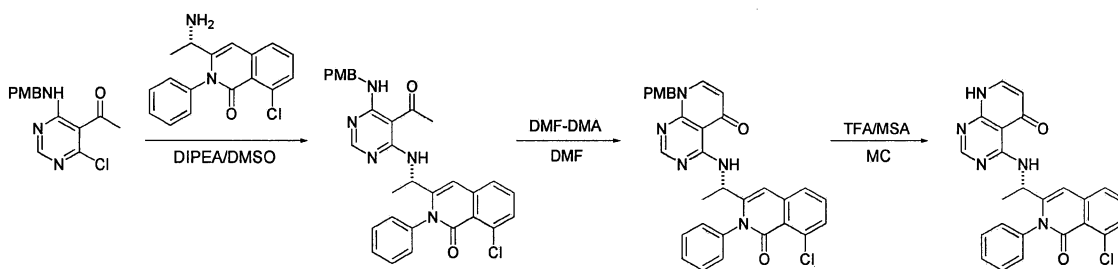
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10,94 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,63 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,11 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 6,02-7,00 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 6,33 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,37 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 2H), 5,09-5,15 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

35mg (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 50mg (0,083mmol) (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,073mmol, hiệu suất: 87%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,84(br s, 1H), 10,81 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58-7,71 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,09 (q, $J = 5,5\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 1,56 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 5: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-3-(1-((5-axetyl-6-((4-metoxibenzyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)etyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on

292mg (1,0mmol, 1 đương lượng) 1-(4-clo-6-((4-metoxibenzyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 4 của Ví dụ 1 và (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on (1,1 đương lượng) được hòa tan trong 10ml dimetylsulfoxit khan (DMSO), vào hỗn hợp thu được diisopropyletylamin

(DIPEA) (3 đương lượng) được thêm vào, tiếp theo khuấy ở 80 °C trong 10 giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 3/1 → hexan/etyl axetat, 1/1) để thu được 482mg hợp chất đích (S)-3-(1-((5-axetyl-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)etyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (0,87mmol, hiệu suất: 87%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,56 (br d, J = 6,3Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,20-7,55 (m, 10H), 6,87 (d, J = 8,7Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (br t, 1H), 4,84-4,95 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,8Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

200mg (0,361mmol) (S)-3-(1-((5-axetyl-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)etyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong 3ml dimetylformamit khan (DMF), vào hỗn hợp thu được 0,24ml (1,805mmol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal được thêm vào, tiếp theo khuấy ở 130 °C trong 15 giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: diclometan/etyl axetat, 10/1 → diclometan/etyl axetat, 1/1) để thu được 90mg hợp chất đích (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (0,160mmol, hiệu suất: 44%).

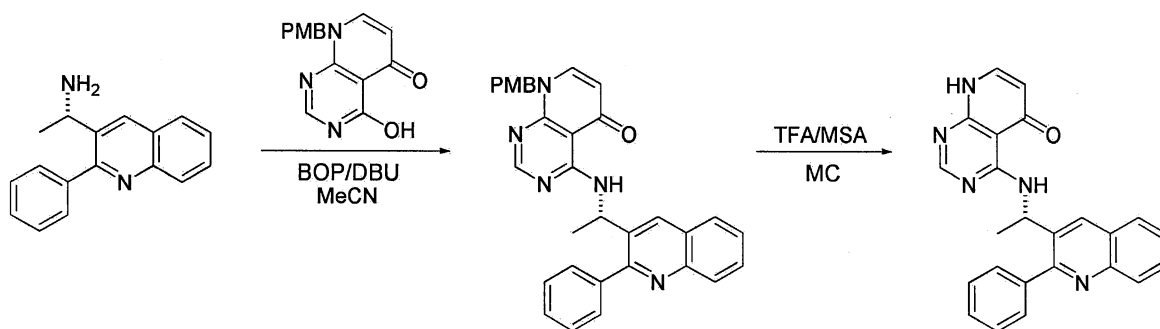
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,71 (d, J = 6,9Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,29-7,47 (m, 6H), 7,23 (d, J = 8,3Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,3Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,30 (d, J = 8,3Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,93 (t, J = 6,9Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,9Hz, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

67mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 90mg (0,160mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,151mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (s, 1H), 10,48 (d, J = 7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,6Hz, 1H), 4,71 (t, J = 7,1Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,6Hz, 3H).

Ví dụ 6: Điều chế (S)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-8-(4-metoxymethyl)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

30mg (S)-8-(4-metoxymethyl)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 29mg (0,117mmol) (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etan-1-amin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,058mmol, hiệu suất: 55%).

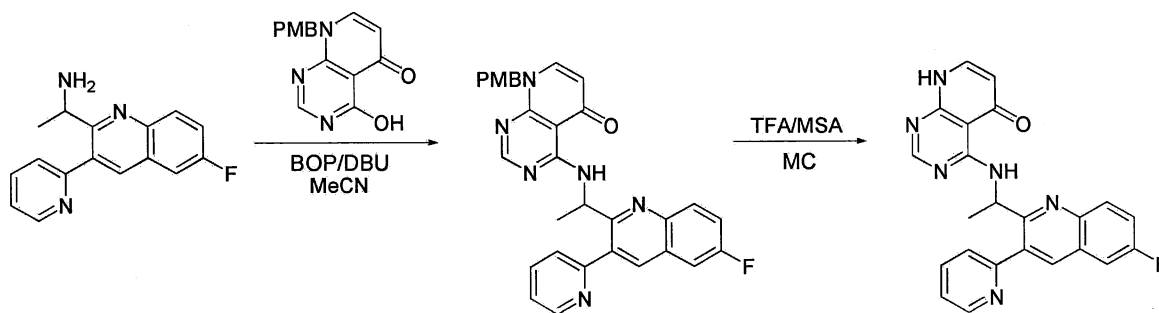
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,94 (d, J = 6,5Hz, 1H), 8,42-8,56 (m, 1H), 8,28 (d, J = 12,7Hz, 2H), 7,38-8,17 (m, 9H), 7,21 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,30 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,64-5,75 (m, 1H), 5,34 (d, J = 7,6Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,1Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

20mg (S)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 30mg (0,058mmol) (S)-8-(4-metoxymethyl)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,051mmol, hiệu suất: 87%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,78 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 10,55 (brs, 1H), 8,24 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 8,14 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 7,64-7,84 (m, 4H), 7,41-7,55 (m, 5H), 6,34 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 5,71 (q, $J = 5,3\text{Hz}$, 6,6Hz, 1H), 1,50 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 7: Điều chế 4-((1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế 4-((1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

30mg 4-((1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 52mg (0,194mmol) 1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,031mmol, hiệu suất: 59%).

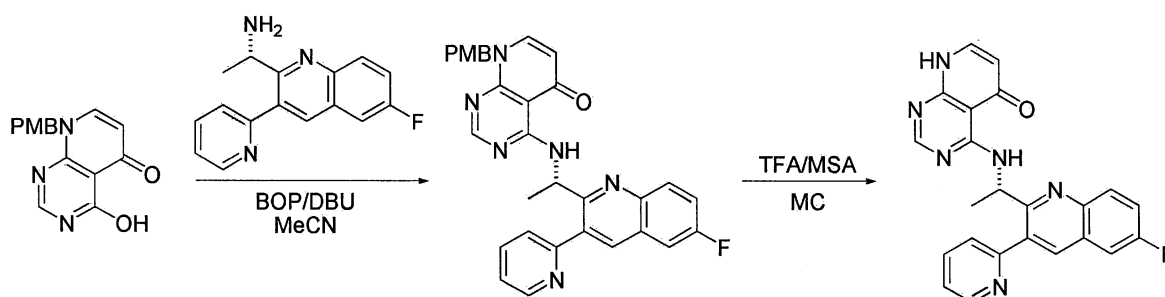
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,61 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 8,79 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 8,27-8,36 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 7,40-7,62 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,29 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,03-6,14 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: 4-((1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

22mg 4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 30mg (0,056mmol) 4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,053mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11,54 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 8,79 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (t, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,53 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,39 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 6,32 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

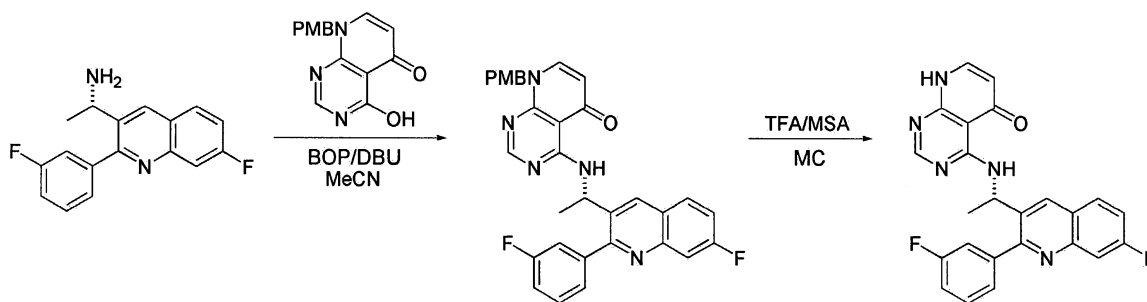
Ví dụ 7-1: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Hợp chất đích (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin được điều chế trong Ví dụ điều chế 21 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 và bước 8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11,54 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 8,79 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (t, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,53 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,39 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 6,32 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 8: Điều chế (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

40mg (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 55mg (0,194mmol) (S)-1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etan-1-amin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,073mmol, hiệu suất: 40%).

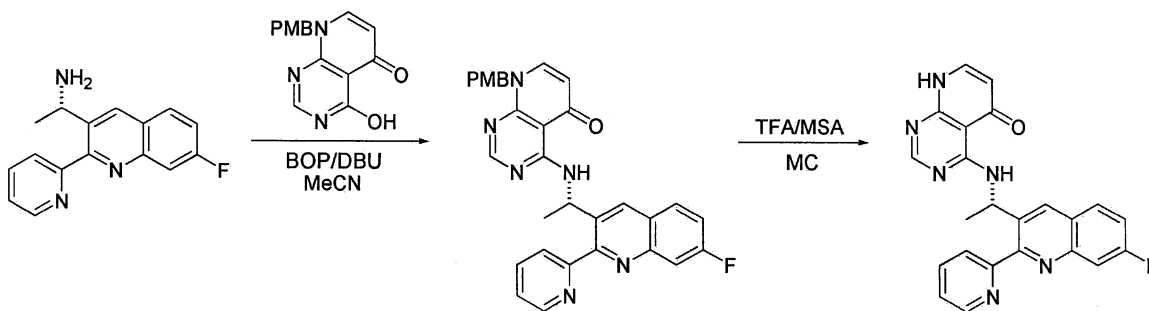
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,94 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,71-7,84 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 4H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H), 7,08-7,17 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 6,31 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 5,61-5,73 (m, 1H), 5,34 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

25mg (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 40mg (0,073mmol) (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,058mmol, hiệu suất: 80%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,25(brs, 1H), 10,84 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 8,25 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 2H), 7,71-7,84 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 5,61-5,72 (m, 1H), 1,51 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 9: Điều chế (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

245mg (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 212mg (0,793mmol) (S)-1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etan-1-amin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,460mmol, hiệu suất: 58%).

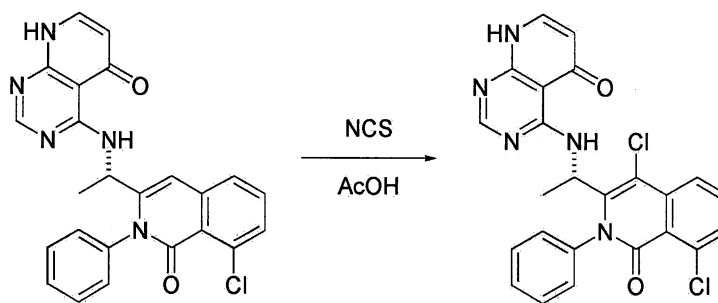
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,99 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 8,75 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,72~7,88 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,27~7,37 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 6,83 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 6,27 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,07(q, $J = 7,2\text{Hz}$, 6,4Hz, 1H), 5,31(q, $J = 14,8\text{Hz}$, 5,9Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

187mg (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 245mg (0,460mmol) (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,453mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11,26(br s, 1H), 10,93 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 8,82 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,86~7,93 (m, 1H), 7,83~7,87 (m, 1H), 7,77~7,81 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,33~7,42 (m, 2H), 6,31 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 6,12(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 7,0Hz, 1H), 1,68 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

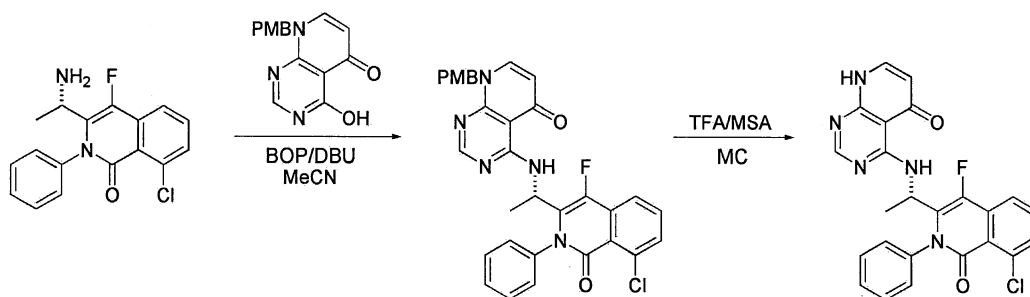
Ví dụ 10: Điều chế (S)-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



50mg (0,113mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong Ví dụ 5 được hòa tan trong 2ml axit axetic, 17mg (0,124mmol) N-closucxinimit (NCS) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 50 °C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Dung dịch natribicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo trung hòa. Diclometan và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 30/1 -> diclometan/metanol, 10/1) để thu được 25mg hợp chất đích (S)-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,052mmol, hiệu suất: 46%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,99 (d, J = 4,8Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 1,9Hz, J = 7,5Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,46-7,62 (m, 6H), 7,20 (d, J = 6,7Hz, 1H), 6,3 (d, J = 7,5Hz, 1H), 5,04 (t, J = 67,2Hz, 1H), 1,67 (d, J = 7,2Hz, 3H).

Ví dụ 11: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

5mg (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 25mg (0,079mmol) (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-4-flo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,009mmol, hiệu suất: 11%).

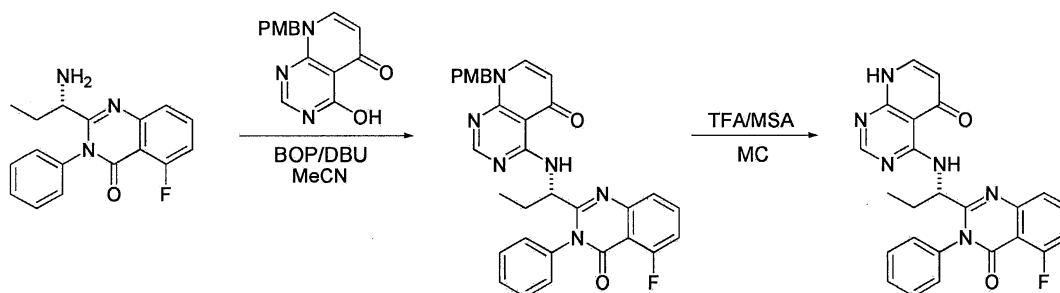
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,96 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,7,68 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 2H), 7,43-7,62 (m, 7H), 7,19 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 6,84 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 6,27 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 5,33 (q, $J = 12,6\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 2H), 4,95 (q, $J = 5,2\text{Hz}$, 6,5Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

2mg (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 5mg (0,009mmol) (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,004mmol, hiệu suất: 50%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10,82 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 7,46-7,66 (m, 7H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,31 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 4,96 (q, $J = 4,9\text{Hz}$, 6,2Hz, 1H), 1,61 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 12: Điều chế (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

60mg (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 58mg (0,194mmol) (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,107mmol, hiệu suất: 60%).

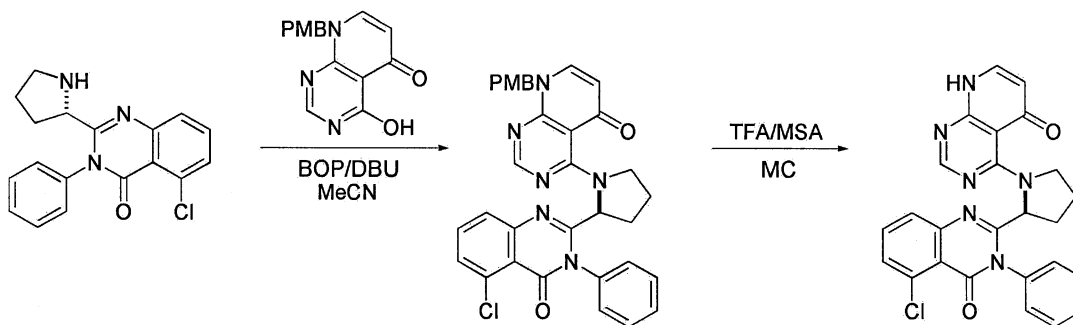
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,96 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,43-7,73 (m, 8H), 7,32 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 7,15 (d, $J = 9,7\text{Hz}$, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 6,23-6,37 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,96-5,07 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,75-1,99 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

33mg (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt bằng cách sử dụng 60mg (0,107mmol) (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,075mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,88(bris, 1H), 10,90 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41-7,70 (m, 7H), 7,33 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 7,09 (t, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 6,34 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,99-5,09 (m, 1H), 1,78-2,00 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 13: Điều chế (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

60mg (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 63mg (0,194mmol) (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,102mmol, hiệu suất: 58%).

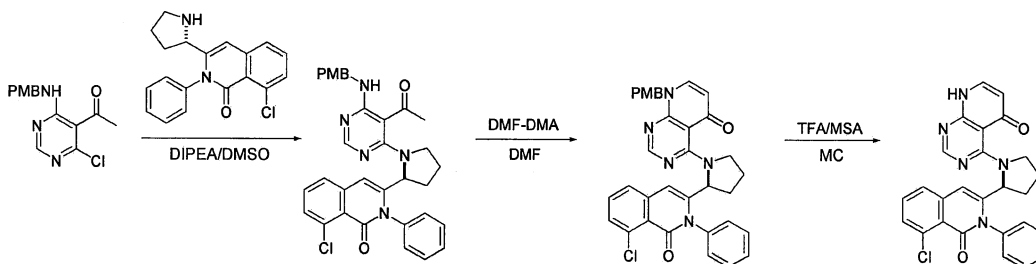
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,45-7,65 (m, 8H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 6,83 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,23 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 5,39 (d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 5,23 (d, $J = 14,3\text{Hz}$, 1H), 4,74-4,83 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

36mg (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 60mg (0,102mmol) (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,076mmol, hiệu suất: 75%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10,28(br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,65 (m, 5H), 7,41-7,47 (m, 3H), 6,28 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,87 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 1H).

Ví dụ 14: Điều chế (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-3-(1-(5-axetyl-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-2-yl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on

180mg (S)-3-(1-(5-axetyl-6-((4-metoxibenzyl)amino)pyrimidin-4-yl)pyrolidin-2-yl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 100mg (0,343mmol) 1-(4-clo-6-((4-metoxibenzyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 4 của Ví dụ 1 và 122mg (0,377mmol) (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 5 (0,310mmol, hiệu suất: 91%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,61 (t, $J = 3,4\text{Hz}$, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 7,38-7,63 (m, 5H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,84 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,25 (t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,87-2,01 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

70mg (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 180mg (0,310mmol) (S)-3-(1-(5-axetyl-6-((4-metoxibenzyl)amino)pyrimidin-4-yl)pyrolidin-2-yl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 5 (0,119mmol, hiệu suất: 38%).

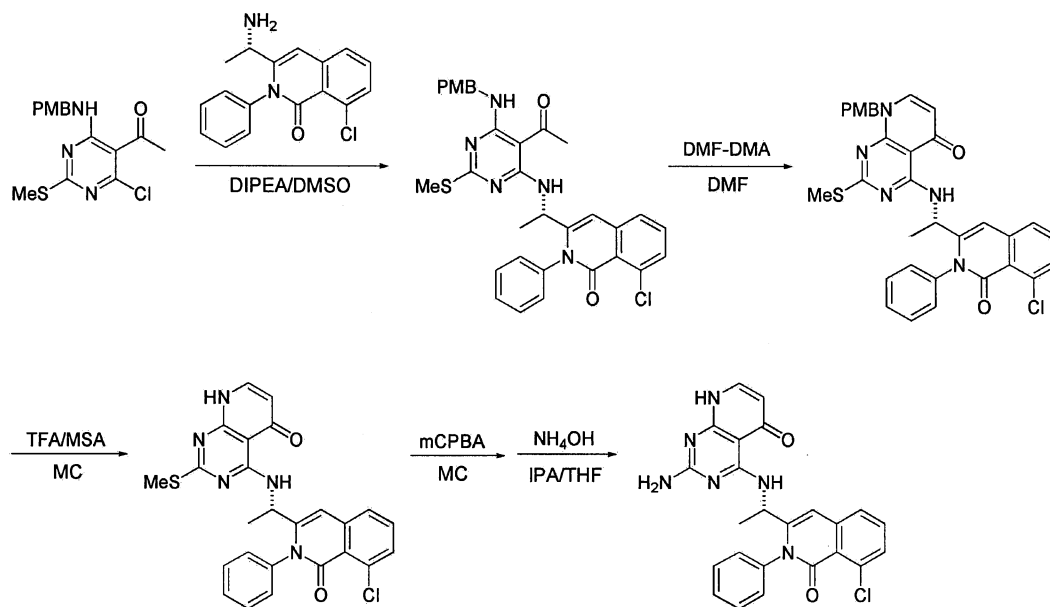
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,65 (m, 6H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 6,71(bris, 1H), 6,25 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 4,97 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 4,30-4,43 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 1H), 1,82-2,12 (m, 4H).

Bước 3: Điều chế (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

48mg (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 70mg (0,119mmol) (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,102mmol, hiệu suất: 86%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,17(brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,43-7,73 (m, 5H), 7,29-7,42 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 4,98 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 4,34-4,49 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 1H), 1,82-2,15 (m, 3H), 1,74(brs, 1H).

Ví dụ 15: Điều chế (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-3-(1-((5-axetyl-6-((4-metoxibenzyl)amino)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)amino)etyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on

1,5g (S)-3-(1-((5-axetyl-6-((4-metoxibenzyl)amino)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)amino)etyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 920mg (2,723mmol) 1-(4-clo-6-((4-metoxibenzyl)amino)-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)etan-1-on và 895mg (2,996mmol) (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 5 (2,199mmol, hiệu suất: 92%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,38-7,55 (m, 6H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 6,53(brs, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,91 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 4,67 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-2-(metylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

90mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 700mg (1,166mmol) (S)-3-(1-((5-axetyl-6-((4-methoxybenzyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)ethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 5 (0,160mmol, hiệu suất: 44%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,71 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,29-7,47 (m, 6H), 7,23 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,30 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,93 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

195mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 249mg (0,408mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,398mmol, hiệu suất: 98%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,56 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 7,58-7,72 (m, 3H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 3,2\text{Hz}$, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 4,74 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

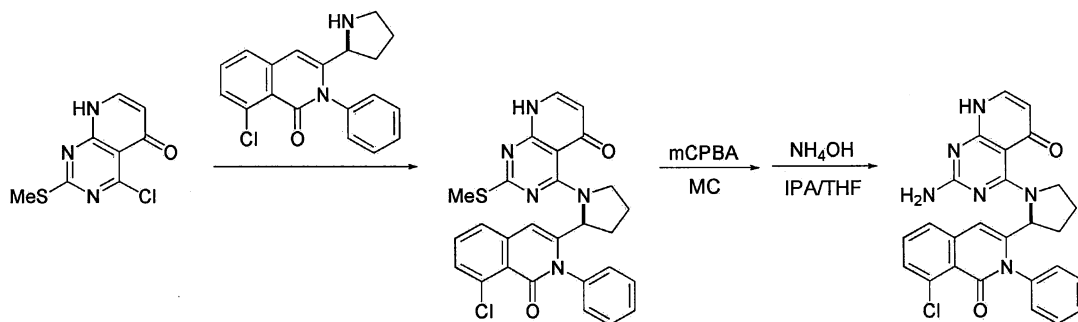
Bước 4: Điều chế (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

100mg (0,204mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 3 được hòa tan trong 7ml diclometan:metanol (2:5), 70mg (0,408mmol) 3-cloperoxyaxit benzoic (mCPBA) được thêm vào vào hỗn hợp thu được ở 0°C , tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết bằng ethyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch natribicacbonat bão hòa. Lóp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô. Hợp chất thu được được hòa tan trong 5ml tetrahydrofuran:isopropanol (1:1), 2ml nước amoniac 28% được thêm vào

hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 50°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4) và được cô. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: 2% metanol diclometan/metanol, 50/1 $\rightarrow$ diclometan/metanol, 20/1) để thu được 49mg hợp chất đích (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (0,107mmol, hiệu suất: 52%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,48 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,55 (m, 8H), 7,22 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 4,99(brs, 2H), 4,83 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 1,40 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 16: Điều chế (S)-2-amino-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

42mg (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 25mg (0,11mmol, 1,1 đương lượng) 4-clo-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on và 33mg (0,10mmol) (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 15 (0,081mmol, hiệu suất: 81%).

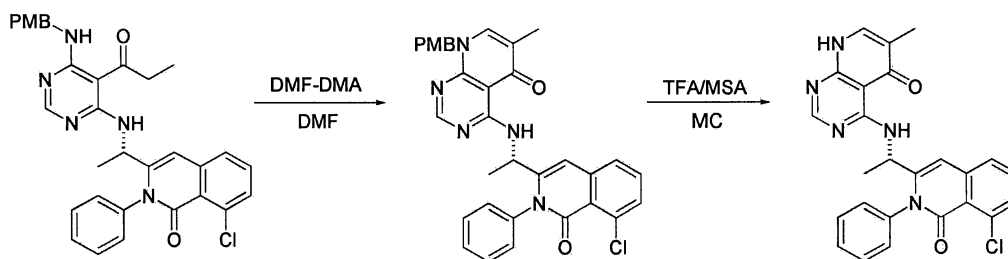
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,55 (s, -NH), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,69-7,33 (m, 7H), 6,63 (s, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-amino-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

23mg (S)-2-amino-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 35mg (0,068mmol) (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (0,047mmol, hiệu suất: 70%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,76 (br s, 1H), 7,81-7,20 (m, 9H), 6,73 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,75 (br s, 2H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,10-1,40 (m, 4H).

Ví dụ 17: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

168mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 300mg (0,528mmol) (S)-8-clo-3-(1-((6-((4-metoxymethyl)amino)-5-propionylpyrimidin-4-yl)amino)ethyl)-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 5 (0,291mmol, hiệu suất: 55%).

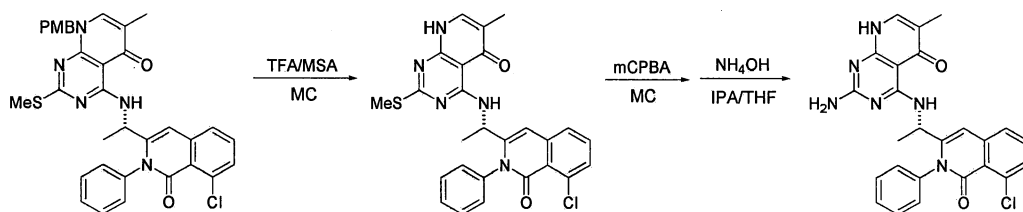
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,87 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,29-7,57 (m, 9H), 7,22 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,93 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

120mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 168mg (0,291mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,262mmol, hiệu suất: 90%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,30-7,56 (m, 7H), 6,76 (s, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 18: Điều chế (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methyl-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

110mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methyl-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 150mg (0,240mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)-6-methyl-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,218mmol, hiệu suất: 91%).

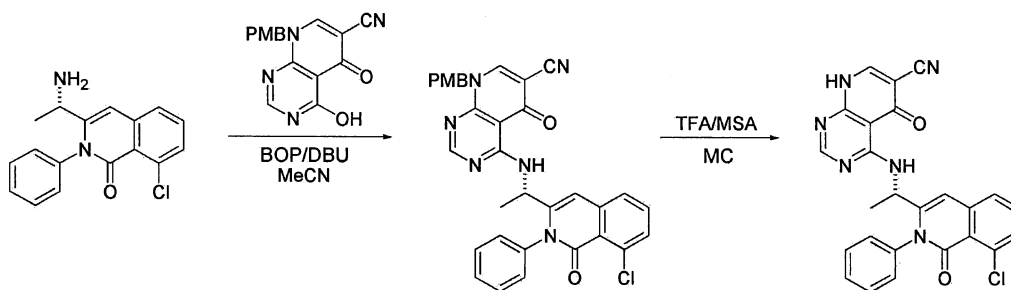
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,97 (brs, 1H), 10,82 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,60 (m, 9H), 6,67 (s, 1H), 5,11 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

84mg (S)-2-amino-4-((1-(8-clò-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 110mg (0,218mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-metyl-2-(metylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (0,178mmol, hiệu suất: 81%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,67 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,59 (m, 8H), 7,20 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,78-4,93 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 19: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril



Bước 1: Điều chế (S)-4-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril

(S)-4-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril được điều chế bằng cách sử dụng 4-hydroxy-8-(4-metoxibenzyl)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril và (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

MS[m/z; (M + 1)⁺]: 590.

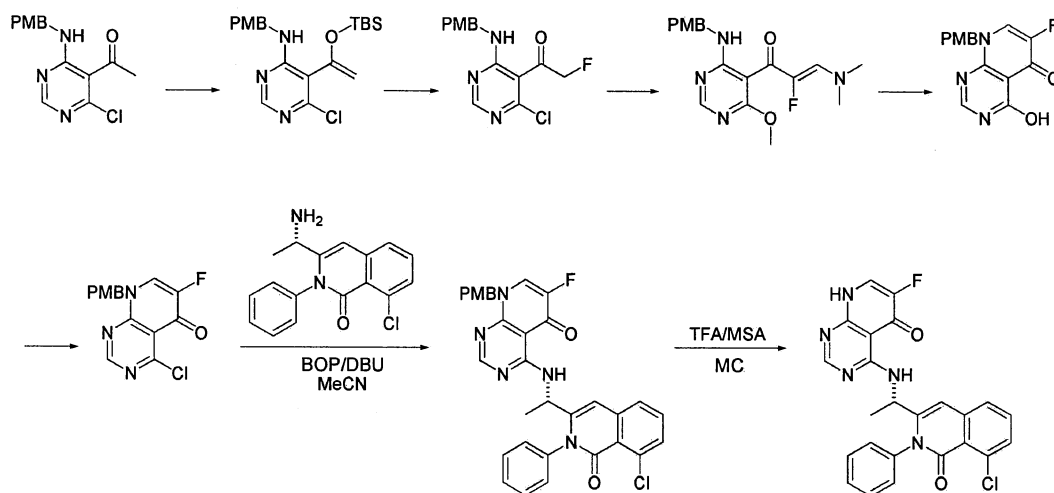
Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril

(S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril được điều chế bằng cách sử dụng (S)-4-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-5-

oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

MS[m/z; (M + 1)⁺]: 470.

Ví dụ 20: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế 5-(1-(((tert-butyldimetylsylyl)oxy)vinyl)-6-clo-N-(4-metoxymethyl)pyrimidin-4-amin

2,8g (9,598mmol) 1-(4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 4 của Ví dụ 1 được hòa tan trong 15ml diclometan khan, 2ml (14,397mmol) Et₃N được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 3,09ml (13,437mmol) TBS-OTf được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 10/1) để thu được 3,8g hợp chất đích 5-(1-(((tert-butyldimetylsylyl)oxy)vinyl)-6-clo-N-(4-metoxymethyl)pyrimidin-4-amin dưới dạng chất lỏng màu trắng (9,360mmol, hiệu suất: 98%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4Hz, 2H), 5,93(br s, 1H), 4,97 (d, J = 1,4Hz, 1H), 4,81 (d, J = 1,4Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,4Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (m, 6H).

Bước 2: Điều chế 1-(4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)-2-floetan-1-on

3,8g (9,360mmol) 5-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-6-clo-N-(4-metoxymethyl)pyrimidin-4-amin được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong 40ml axetonitril khan, vào hỗn hợp thu được 3,65g (10,300mmol) 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octanbis(tetrafloroborat) (selectfluor) được thêm vào, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat, 4/1) để thu được 2,5g hợp chất đích 1-(4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)-2-floetan-1-on dưới dạng chất lỏng màu trắng (8,072mmol, hiệu suất: 86%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,55(br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 3,83 (s, 3H).

Bước 3: Điều chế 3-(dimethylamino)-2-flo-1-(4-metoxymethyl-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)prop-2-en-1-on

2,5g (8,072mmol) 1-(4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)-2-floetan-1-on được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong 50ml toluen khan, vào hỗn hợp thu được 10,76ml (80,720mmol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA) được thêm vào, tiếp theo khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 3/1, $\rightarrow$ hexan/etyl axetat, 1/1) để thu được 2,1g hợp chất đích 3-(dimethylamino)-2-flo-1-(4-metoxymethyl-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)prop-2-en-1-on dưới dạng chất lỏng màu vàng (5,827mmol, hiệu suất: 72%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 4,64 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 6H).

Bước 4: Điều chế 6-flo-4-hydroxy-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

2,1g (5,827mmol) (Z)-3-(dimethylamino)-2-flo-1-(4-metoxymethyl-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)prop-2-en-1-on được điều chế trong bước 3 được

hòa tan trong 120ml axit axetic:nước (5:1), rồi được khuấy ở 90 ~ 150 °C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc dưới áp suất giảm. Isopropanol và ete được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo lọc để thu được 1,5g hợp chất đích 6-flo-4-hydroxy-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,978mmol, hiệu suất: 85%).

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 7,7Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Bước 5: Điều chế 4-clo-6-flo-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

50mg (0,166mmol) 6-flo-4-hydroxy-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong 2ml toluen khan, vào hỗn hợp thu được 131mg (0,498mmol) triphenylphosphin (PPh₃) và 50μl (0,498mmol) tricloaxetonitril (CCl₃CN) được thêm vào, tiếp theo khuấy ở 120 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1 → hexan/etyl axetat, 3/1) để thu được 4mg hợp chất đích 4-clo-6-flo-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,013mmol, hiệu suất: 8%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,1Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Bước 6: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-flo-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

4mg (0,013mmol) 4-clo-6-flo-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 5 và 4mg (0,014mmol) (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được hòa tan trong 1ml dimetylsulfoxit khan (DMSO), 6,6μl (0,039mmol) diisopropyletylamin (DIPEA) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 70 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 4/1 →

hexan/etyl axetat, 1/1) để thu được 6mg hợp chất đích (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-flo-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,010mmol, hiệu suất: 82%).

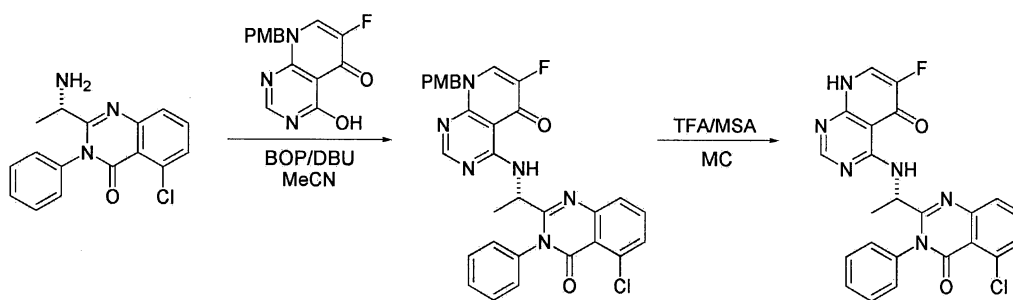
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,53 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,30-7,47 (m, 6H), 7,22 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,88 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,95 (q, $J = 4,2\text{Hz}$, 5,2Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

Bước 7: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

3mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 6mg (0,010mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-flo-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 6 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,006mmol, hiệu suất: 63%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 7,62 (t, $J = 4,7\text{Hz}$, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 21: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flo-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

50mg (0,166mmol) 6-flo-4-hydroxy-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được hòa tan trong 2ml dimetylformamit khan, 95mg (0,216mmol) (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP) và 81mg

(0,249mmol) xesicacbonat (Cs_2CO_3) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 55mg (0,183mmol) (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 60 ~ 80 °C trong 2 giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng tạo thành, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 5/1 -> hexan/etyl axetat, 1/1) để thu được 10mg hợp chất đích (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flo-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,017mmol, hiệu suất: 10%).

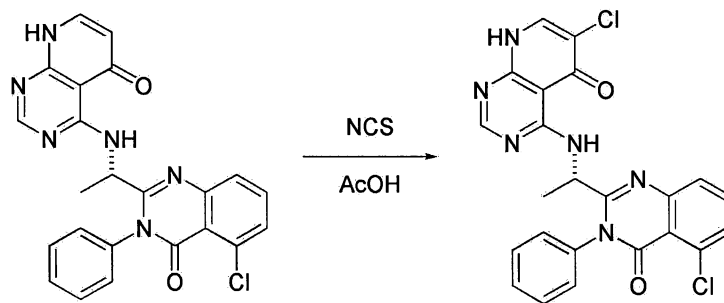
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,87 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,62 (m, 7H), 7,33 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,11 (q, $J = 5,4\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

6mg (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 10mg (0,017mmol) (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flo-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,013mmol, hiệu suất: 76%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,84 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,64 (m, 6H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 5,12 (q, $J = 5,5\text{Hz}$, 6,7Hz, 1H), 1,51 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

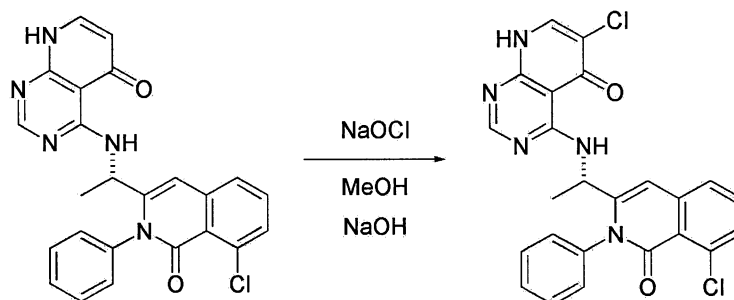
Ví dụ 22: Điều chế (S)-6-clo-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



10mg (0,022mmol) (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong Ví dụ 1 được hòa tan trong 1ml axit axetic, 3,3mg (0,025mmol) N-closuxinimit (NCS) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 50 ~ 60 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc dưới áp suất giảm. Dung dịch natribicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo trung hòa. Diclometan và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lóp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 50/1 -> diclometan/metanol, 20/1) để thu được 3mg hợp chất đích (S)-6-clo-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,006mmol, hiệu suất: 28%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9,62 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,46-7,67 (m, 6H), 7,29-7,40 (m, 2H), 5,08-5,18 (m, 1H), 1,45 (d, J = 5,7Hz, 3H).

Ví dụ 23: Điều chế (S)-6-clo-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

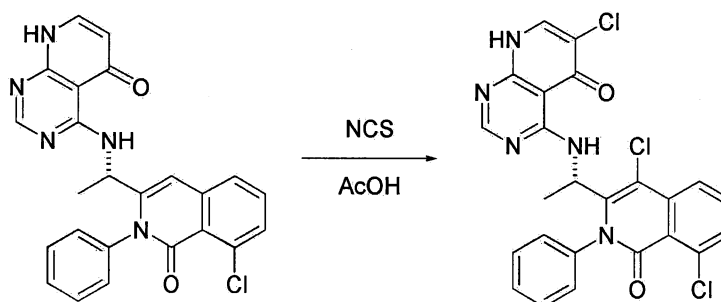


10mg (0,023mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong Ví dụ 5 được hòa

tan trong 2ml metanol:nước (1:1), 34 μ l (0,068mmol) 2N natrihydroxit và 34 μ l 12% natrihypoclorua vào hỗn hợp thu được ở 0°C, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm, tiếp theo trung hòa với dung dịch HCl 1N. Diclometan và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 50/1 -> diclometan/metanol, 20/1) để thu được 2mg hợp chất đích (S)-6-clo-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng (0,004mmol, hiệu suất: 19%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,53 (d, J = 5,6Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,7Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Ví dụ 24: Điều chế (S)-6-clo-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

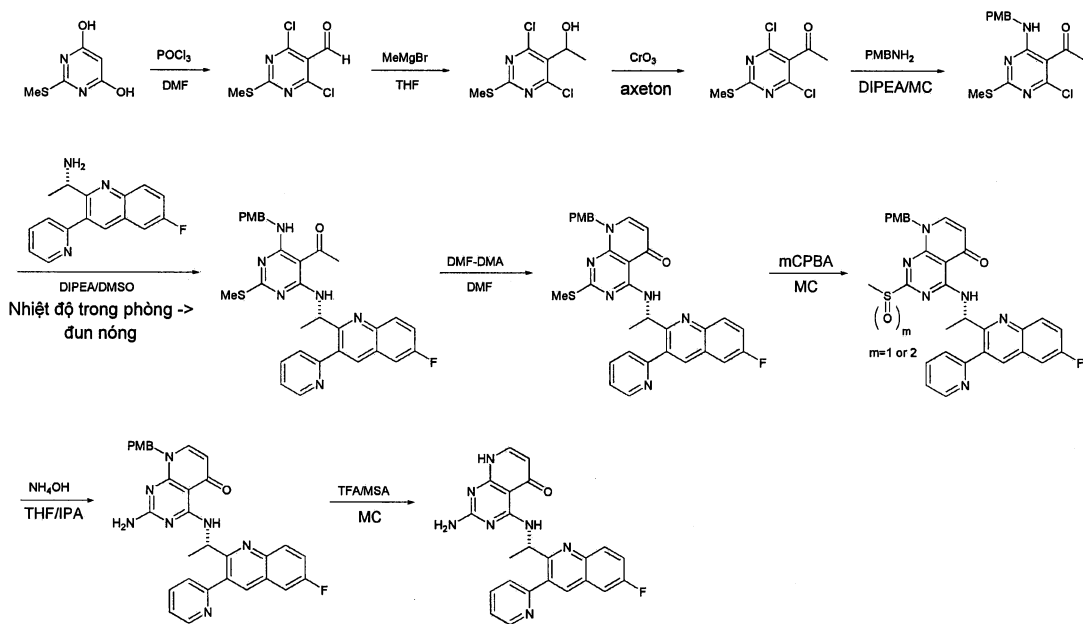


50mg (0,113mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong Ví dụ 5 được hòa tan trong 2ml axit axetic, 17mg (0,124mmol) N-closuxinimit (NCS) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 50°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Dung dịch natribicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo trung hòa. Diclometan và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO₂, dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 50/1 -> diclometan/metanol, 20/1) để thu được 17mg hợp chất đích (S)-6-clo-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-

yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,036mmol, hiệu suất: 29%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,92 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,48-7,64 (m, 5H), 7,20 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 5,04 (t, $J = 7,12\text{Hz}$, 1H), 1,68 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 25: Điều chế (S)-2-amino-4-((1-(6-flu-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế 4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbaldehyt

8,36g 4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbaldehyt được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 7,91g (50,0mmol) 4,6-dihydroxy-2-methylmercaptopyrimidin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 1 (37,5mmol, hiệu suất: 75%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,38 (s, 1H), 2,64 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế 1-(4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-yl)etan-1-ol

2,27g 1-(4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-yl)etan-1-ol được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 2,23g (10,0mmol) 4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbaldehyt được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 1 (9,5mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5,40-5,47 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 1,64 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế 1-(4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-yl)etan-1-on

1,09g 1-(4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 1,20g (5,0mmol) 1-(4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-yl)etan-1-ol được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 1 (4,6mmol, hiệu suất: 92%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,62 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Bước 4: Điều chế 1-(4-clo-2-methylmercapto-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on

1,014g 1-(4-clo-2-methylmercapto-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế dưới dạng dầu không màu bằng cách sử dụng 712mg (3,0mmol) 1-(4,6-diclo-2-methylmercaptopyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 3 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 1 (3,0mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,53 (br s, 1H, NH), 7,25 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H), 4,66 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Bước 5: Điều chế (S)-1-(4-((1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-6-((4-metoxymethyl)amino)-2-(methylmercapto)pyrimidin-5-yl)etan-1-on

376mg (S)-1-(4-((1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-6-((4-metoxymethyl)amino)-2-(methylmercapto)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế dưới dạng dầu không màu bằng cách sử dụng 338mg (1,0mmol) 1-(4-clo-2-methylmercapto-6-((4-metoxymethyl)amino)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 4 và 267mg (1,0mmol) (S)-1-(6-fluoro-3-(pyridin-2-yl)etan-1-amin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 5 (0,66mmol, hiệu suất: 66%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,71 (br t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H, NH), 7,79 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 6: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxybenzyl)-2-(methylmercapto)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

168mg (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxybenzyl)-2-(methylmercapto)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 285mg (0,5mmol) (S)-1-(4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-6-((4-metoxybenzyl)amino)-2-(methylmercapto)pyrimidin-5-yl)etan-1-on được điều chế trong bước 5 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 5 (0,29mmol, hiệu suất: 58%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,42 (br d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H, NH), 8,77 (br d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,60 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,21 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 7 và 8: Điều chế (S)-2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

145mg (0,25mmol) (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxybenzyl)-2-(methylmercapto)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 6 được hòa tan trong 5ml diclometan, 3-cloperoxyaxit benzoic (mCPBA) (2 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được rửa bằng dung dịch natribicacbonat bão hòa, được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô. Hợp chất thu được được hòa tan trong 5ml tetrahydrofuran:isopropanol (1:1), 2ml dung dịch nước amoniac 28% được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 50°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), và được cô. Hợp chất thu được được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 2/1 $\rightarrow$ etyl axetat) để thu được 78mg hợp chất đích (S)-2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14mmol, hiệu suất: 57%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,20 (br d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H, NH), 8,79 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,30-7,55 (m, 4H), 7,10-7,26 (m, 3H), 6,83 (m,

2H), 6,08 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 9: Điều chế (S)-2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

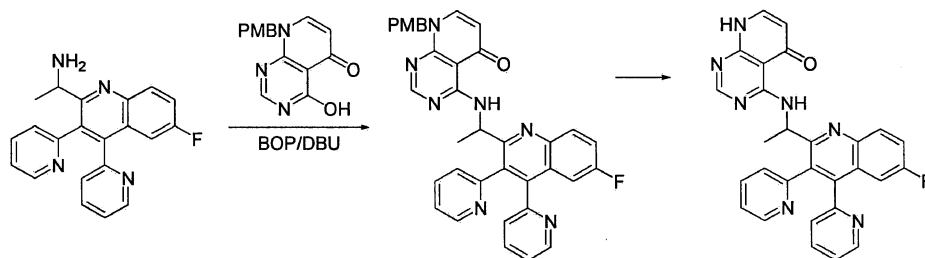
54mg

(S)-2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 70mg (0,128mmol) (S)-2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 8 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,126mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,39 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 8,22 (dd, $J = 9,0, 5,5\text{Hz}$, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (td, $J = 1,5, 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,54-7,36 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,08 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,93-5,84 (m, 1H), 5,59 (br s, 2H), 1,55 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 26: Điều chế 4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế 4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

99mg

4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

được điều chế dưới dạng chất rắn màu be bằng cách sử dụng 100mg (0,29mmol) 1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin được điều chế trong Ví dụ điều chế 22 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1 (0,16mmol, hiệu suất: 56%).

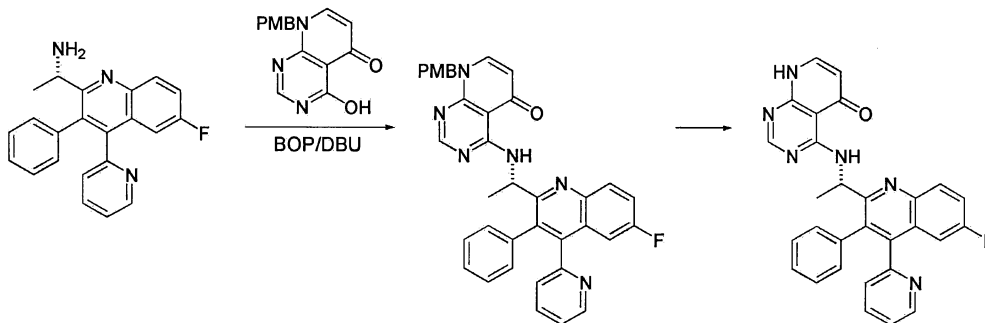
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 2H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,65-7,42 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 1,59 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế 4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

54mg 4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu be bằng cách sử dụng 90mg (0,15mmol) 4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,11mmol, hiệu suất: 75%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,48 (br s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,67 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 8,67 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 8,37 (dd, $J = 9,2, 5,6\text{Hz}$, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,70 (br s, 1H), 1,54 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 27: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

(S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu be bằng cách sử dụng 120mg (0,35mmol) (S)-1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin được điều chế trong Ví dụ điều chế 23 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

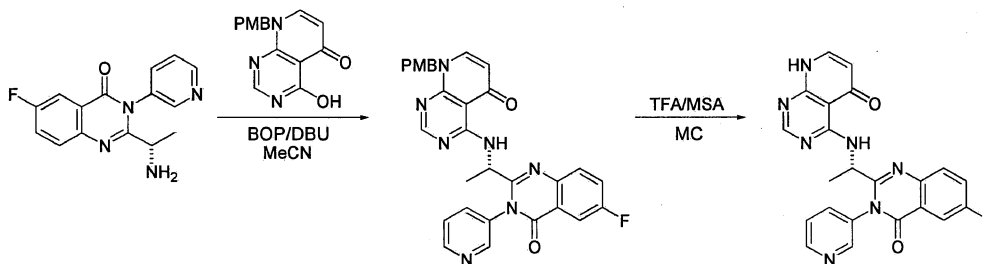
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,64 (br d, $J = 4,9\text{Hz}$, 1H), 8,29-8,35 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,13-7,34 (m, 7H), 6,91-7,09 (m, 3H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,30-6,32 (m, 1H), 5,65-5,69 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

(S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu be bằng cách sử dụng 95mg (0,16mmol) (S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,58 (br s, 1H), 11,32 (br s, 1H), 8,65 (br d, $J = 4,2\text{Hz}$, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,13-7,36 (m, 6H), 6,94-7,10 (m, 3H), 6,36 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,65-6,75 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 28: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 24 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

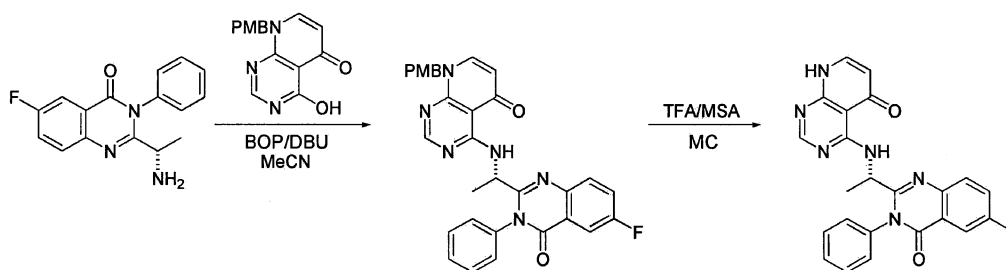
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,91 (s, 1H), 8,75-8,62 (m, 1H), 8,37-8,26 (m, 1H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,57-7,40 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 6,31 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 5,41-5,26 (m, 2H), 5,13-4,99 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,53 (dd, $J = 11,3, 6,7\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,89 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J = 3,2\text{Hz}$, 1H), 7,90-7,73 (m, 3H), 7,59-7,47 (m, 3H), 6,35 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 2H), 5,13-5,03 (m, 1H), 1,55 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 29: Điều chế (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 25 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

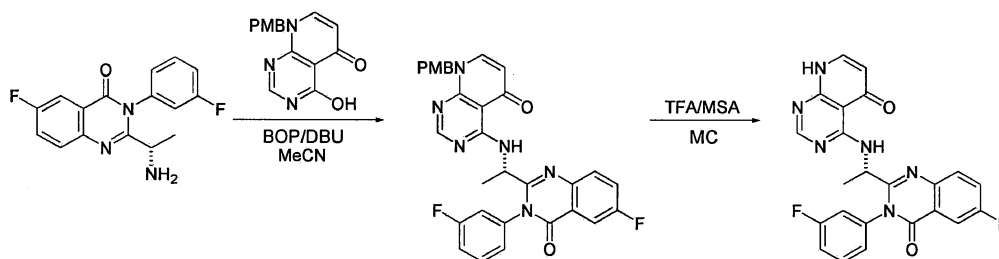
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,01 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,58-7,44 (m, 6H), 7,33 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,32 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,05 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,60-7,41 (m, 6H), 6,36 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 1,51 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 30: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 26 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

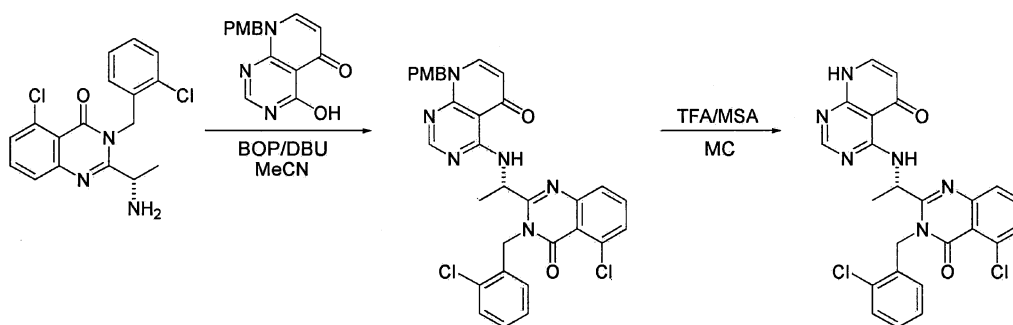
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,97-10,91 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90-7,72 (m, 3H), 7,59- 7,50 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 7,8\text{Hz}$ 2H), 6,32 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,17-5,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,84-10,78 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,91-7,77 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 31: Điều chế (S)-4-((1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: (S)-4-((1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 27 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

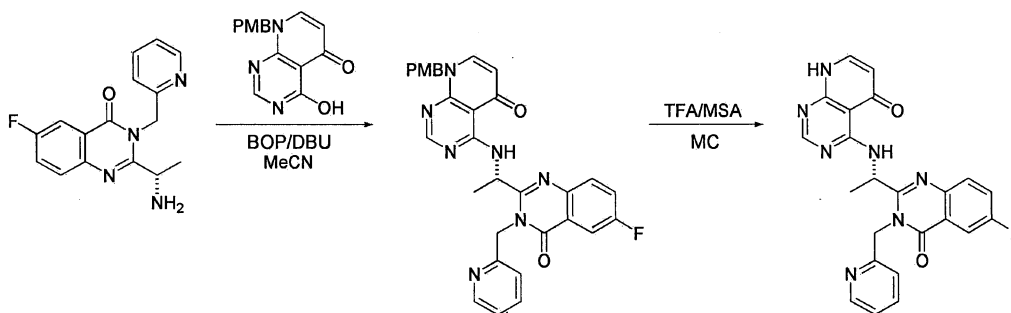
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,84 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,01 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 6,79 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 6,23 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H), 5,46-5,36 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế ((S)-4-((1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,84 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,9$, $0,8\text{Hz}$, 1H), 7,62 (t, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 5,78 (d, $J = 17,1\text{Hz}$, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H). (m, 1H), 5,46-5,36 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 32: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 28 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

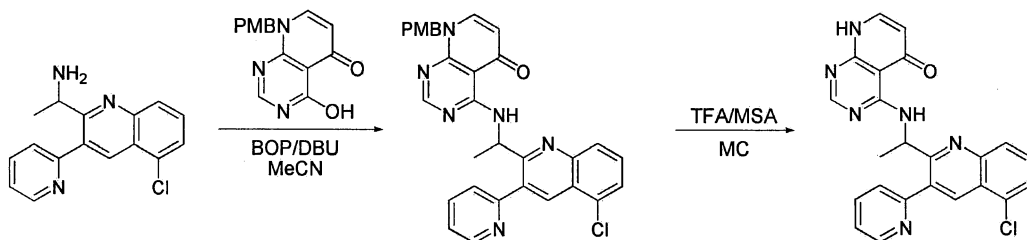
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,02 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 8,41 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,5$, $2,9\text{Hz}$, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,0$, $4,9\text{Hz}$, 1H), 7,81-7,39 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 7,09 (dd, $J = 7,0$, $5,3\text{Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,29 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 5,89-5,80 (m, 2H), 5,59 (d, $J = 16,2\text{Hz}$, 1H), 5,33 (dd, $J = 14,6$, $16,1\text{Hz}$, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

Hợp chất đích được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,19 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 8,46 (d, $J = 4,3\text{Hz}$, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,5$, $3,0\text{Hz}$, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,0$, $4,9\text{Hz}$, 1H), 7,63 (td, $J = 1,7$, $7,7\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,0$, $5,0\text{Hz}$, 1H), 6,34 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 5,95-5,81 (m, 2H), 5,54 (d, $J = 16,1\text{Hz}$, 1H), 1,61 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 33: Điều chế 4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on



Bước 1: Điều chế 4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)etan-1-amin được điều chế trong Ví dụ điều chế 29 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 7 của Ví dụ 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,6 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 8,23 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,6\text{Hz}$,

2H), 6,85 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,31 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 6,16-6,07 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H).

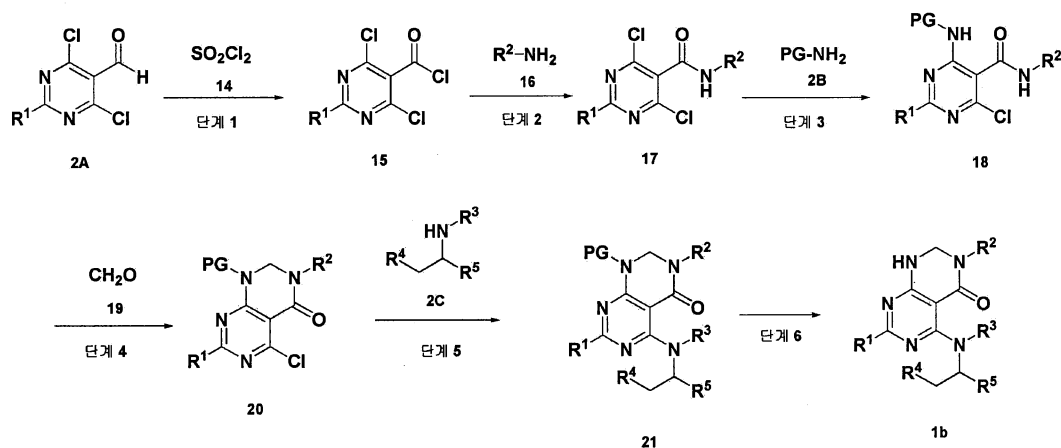
Bước 2: Điều chế 4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1.

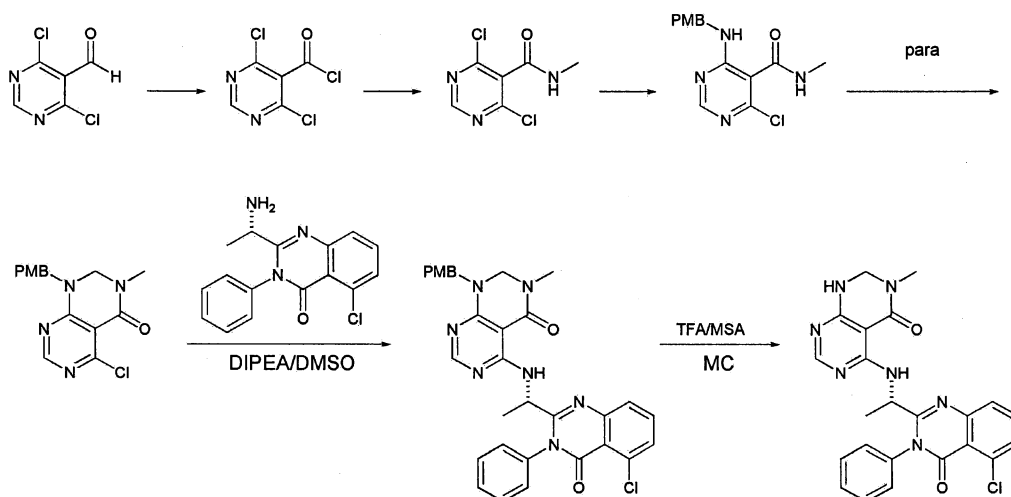
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,54 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,32 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 6,20-6,12 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Các hợp chất theo các Ví dụ từ 34 đến 65 sau đây được thực hiện bằng phương pháp được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2.

Sơ đồ phản ứng 2



Ví dụ 34: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1 và 2: Điều chế 4,6-diclo-N-metylpyrimidin-5-carboxamit

1,00g (5,65mmol) 4,6-diclopyrimidin-5-carboxaldehyt được hòa tan trong 15ml CCl_4 , 0,78ml (9,61mmol) sulfuryl clorua và 46mg (0,28mmol) 2-2-azobis(2-metyl propionitril) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc dưới áp suất giảm. 5ml toluen khan được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo lọc dưới áp suất giảm. Sản phẩm tạo thành được hòa tan trong 15ml tetrahydrofuran khan, 4,73ml dung dịch metylamin/tetrahydrofuran 2,0M được thêm vào hỗn hợp thu được ở -20°C , tiếp theo khuấy ở -20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào dung dịch HCl 1N và lọc dưới áp suất giảm. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 20/1) để thu được 0,8g hợp chất đích 4,6-diclo-N-metylpyrimidin-5-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,88mmol, hiệu suất: 69%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 5,87(bris, 1H), 3,08 (d, $J = 2,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế 4-clo-6-((4-metoxibenzyl)amino)-N-metylpyrimidin-5-carboxamit

3,0g (14,5mmol) 4,6-diclo-N-metylpyrimidin-5-carboxamit được điều chế trong bước 1 và bước 2 được hòa tan trong 80ml tetrahydrofuran khan, 1,8ml (15,2mmol, 1,05 đương lượng) p-metoxibenzylamin và 2,8ml (16,0mmol, 1,1 đương lượng) diisopropyletylamin (DIPEA) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy trong 6

giờ. Hỗn hợp phản ứng được cất dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat, 4/1) để thu được 3,73g hợp chất đích 4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)-N-methylpyrimidin-5-carboxamid dưới dạng dầu trong suốt (12,1mmol, hiệu suất: 84%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 2H).

Bước 4: Điều chế 5-clo-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

3,7g (12mmol) 4-clo-6-((4-metoxymethyl)amino)-N-methyl-pyrimidin-5-carboxamid được điều chế trong bước 3, 3,6g (120mmol, >10 đương lượng) paraformaldehyt, và 228mg (1,2mmol, 0,1 đương lượng) axit p-toluensulfonic được hòa tan trong 100ml toluen, rồi được khuấy ở 130°C trong 12 giờ trong bể Dean-Stark. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cất dưới áp suất giảm. Sản phẩm tạo thành được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat, 3/1) để thu được 3,0g hợp chất đích dưới dạng chất rắn màu trắng (9,4mmol, hiệu suất: 78%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 6,88 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

Bước 5: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

50mg (0,16mmol) 5-clo-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong 2ml dimethylsulfoxit khan (DMSO), 57mg (0,19mmol, 1,2 đương lượng) (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on và 0,06ml (0,35mmol, 2,2 đương lượng) diisopropyletylamin (DIPEA) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được

thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/etylaxetat, 2/1) để thu được 88mg hợp chất đích (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15mmol, hiệu suất: 94%).

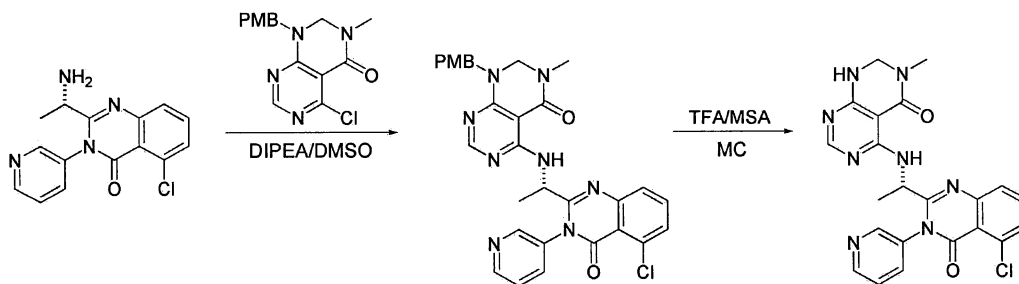
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,49 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, -NH), 8,03 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,61-7,44 (m, 7H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 6: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

57mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 70mg (0,13mmol) (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 5 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,43 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, -1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,61-7,43 (m, 6H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,97 (s, -NH), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 35: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

83mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,14mmol, hiệu suất: 94%).

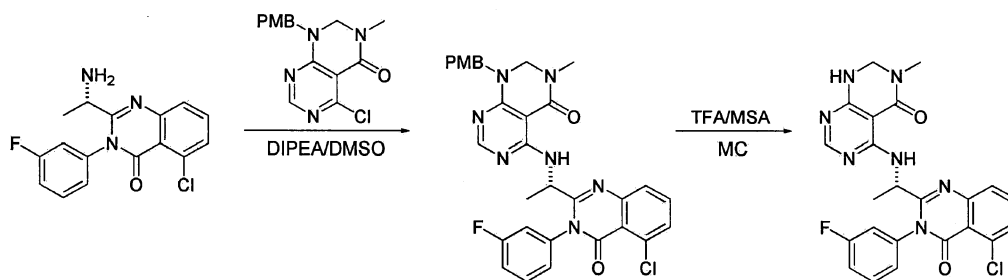
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,39-9,35 (m, 1H), 8,76-8,71 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,70-7,46 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,6Hz, 2H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,8-4,65 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,50-1,44 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

56mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,30-9,25 (m, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,91 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,00-4,86 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 3H).

Ví dụ 36: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

87mg (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,14mmol, hiệu suất: 91%).

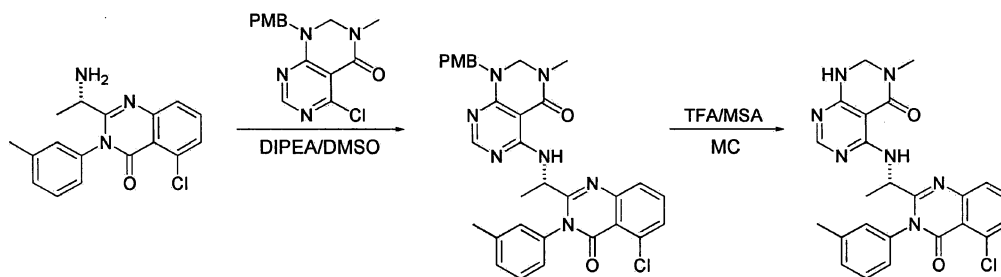
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,45-9,36 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,84-4,69 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57-3,48 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

61mg (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,40-9,31 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 4,65\text{Hz}$, 1H), 7,69-7,44 (m, 4H), 7,25-7,04 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,46 (m, $J = 5,98$, 3H).

Ví dụ 37: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxylbenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

85mg (S)-5-(((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxylbenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-m-tolylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,14mmol, hiệu suất: 89%).

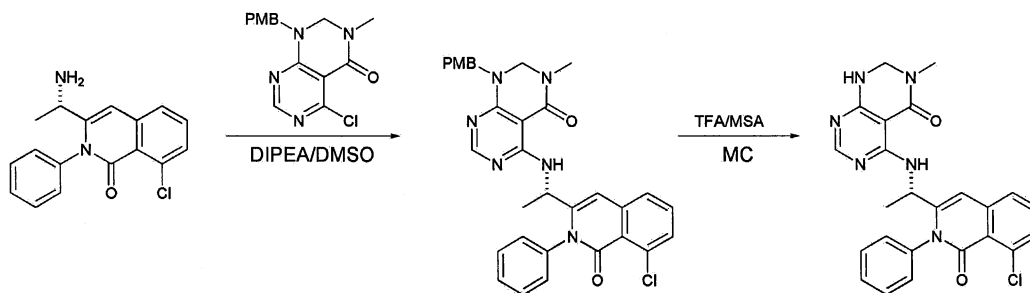
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,52-9,43 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,60-54 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 5,10-04 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47-1,43 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

57mg (S)-5-(((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-(((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxylbenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,44-9,36 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 4,9\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45-1,43 (m, 3H).

Ví dụ 38: Điều chế (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

30mg (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 20mg (0,063mmol) 5-clo-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 4 của Ví dụ 34 và 19mg (0,063mmol) (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,052mmol, hiệu suất: 82%).

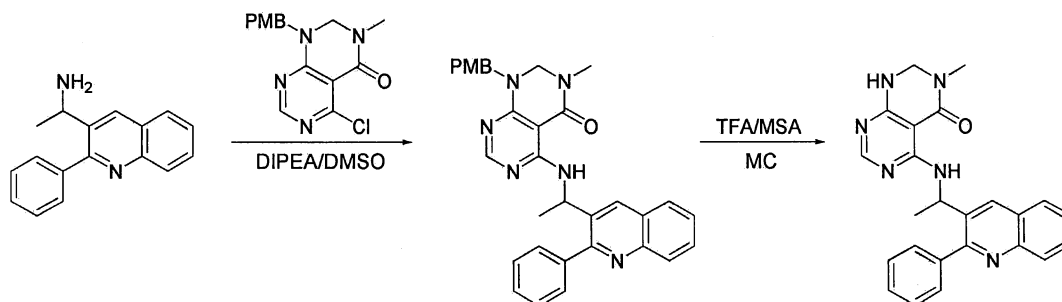
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,16 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 8H), 7,32 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 6,56 (s, 1H), 4,87 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

22mg (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 30mg (0,052mmol) (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,048mmol, hiệu suất: 92%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,07 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36-7,51 (m, 7H), 7,29-7,32 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,11(bris, 1H), 4,85 (t, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,38 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 39: Điều chế 3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế 1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

10mg 1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 8mg (0,025mmol) 5-clo-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 4 của Ví dụ 34 và 7,5mg (0,030mmol) 1-(2-phenylquinolin-3-yl)etan-1-amin theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,019mmol, hiệu suất: 75%).

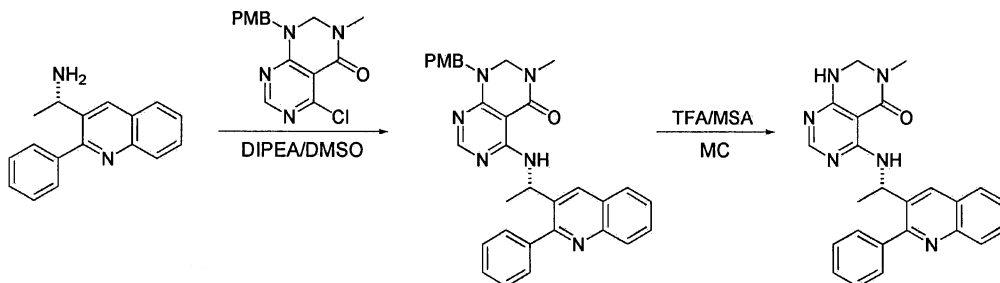
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,39 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, $J=9,3\text{Hz}$, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 5H), 7,22 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 6,85 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H) 6,64 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 4,75 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,47 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế 3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

6mg 3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 10mg (0,019mmol) 1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,015mmol, hiệu suất: 78%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,52 (d, $J=6,1\text{Hz}$, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,92(brs, 1H), 7,83 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 3H), 7,48-7,59 (m, 5H), 5,65 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 4,78(brs, 2H) 2,99 (s, 3H), 1,44 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 39-1: Điều chế (S)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

84mg (S)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etanamin được sử dụng (0,15mmol, hiệu suất: 99%).

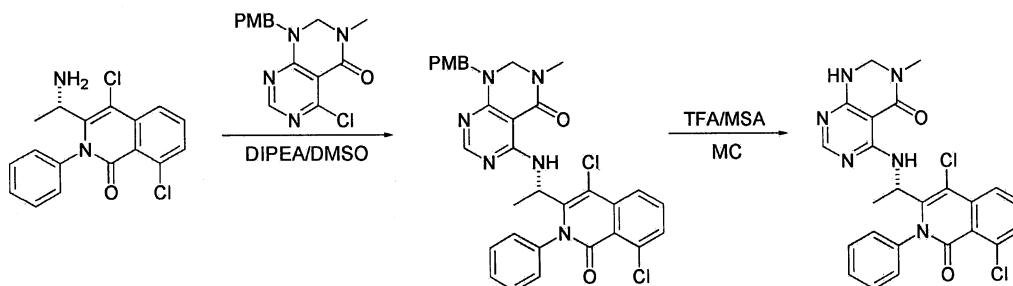
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,39 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,44 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 4H), 7,21 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,85 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 2H), 5,67-5,62 (m, 1H), 4,74 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,40 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

52mg (S)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,31 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, -1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, -1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, -1H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,53-7,43 (m, 4H), 6,71 (s, -NH), 5,66-5,56 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 40: Điều chế (S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

(S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-3-(1-aminoetyl)-4,8-dihydro-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được sử dụng.

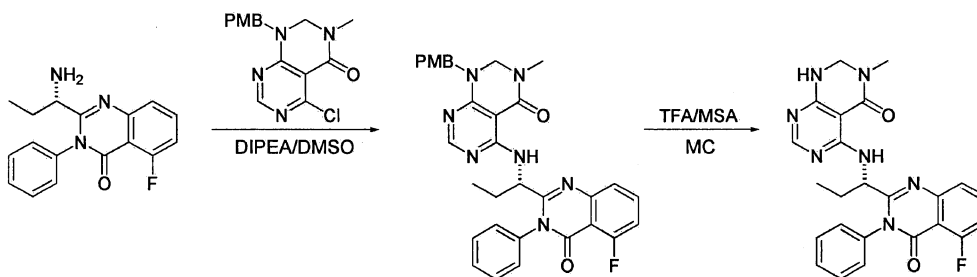
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,54 (br d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 7,7$, 1,5Hz, 1H), 7,75 (br d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,46-7,61 (m, 6H), 7,15-7,21 (m, 3H), 6,80-6,87 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,39-4,47 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

(S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9,48 (br s, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,1$, 0,9Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,61 (m, 5H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,96-4,50 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 41: Điều chế (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

91mg

(S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-

yl)propyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-

4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,15mmol, hiệu suất: 98%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,43 (d, $J = 9,4\text{Hz}$, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66-7,45 (m, 6H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

55mg

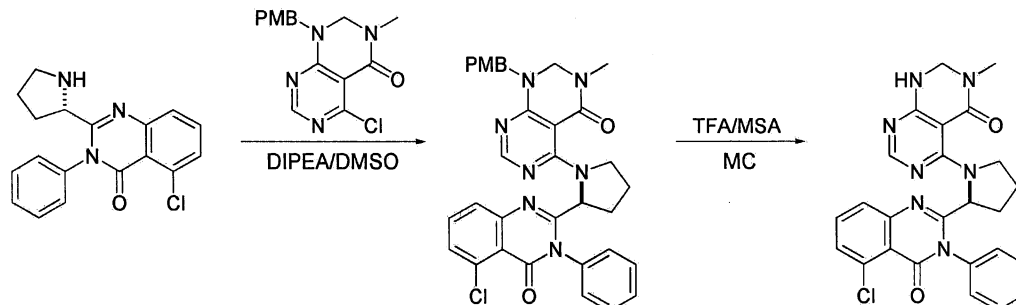
(S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-

yl)propyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,35 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H),

6,28 (s, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,92-1,75 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 3H).

Ví dụ 42: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

102mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,16mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 5H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 4,90-4,64 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 4H).

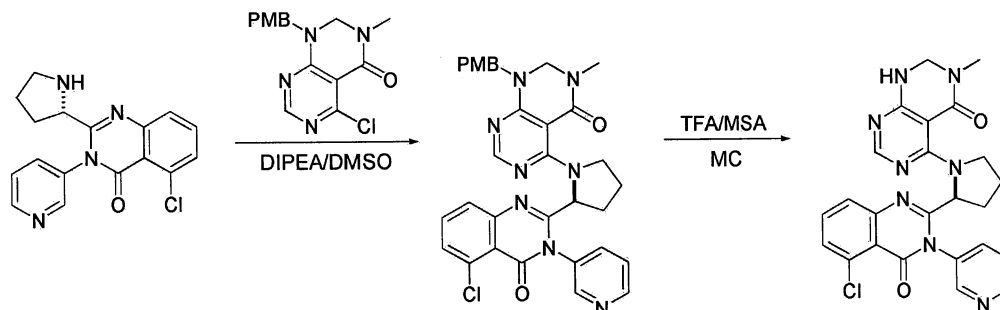
Bước 2: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

58mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 5H), 7,40 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,90-

3,81 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H).

Ví dụ 43: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

106mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,17mmol, hiệu suất: 99%).

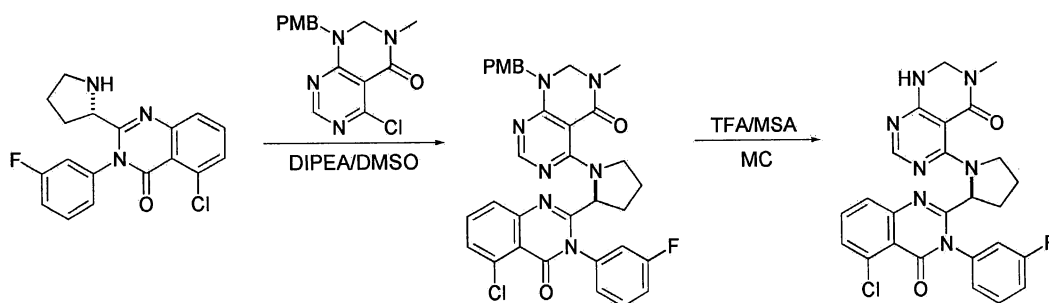
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12-8,00 (m, 3H), 7,61-7,40 (m, 7H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,90-4,64 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 5H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

59mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 8,77-8,74 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 7H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,87-4,67 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H).

Ví dụ 44: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

102mg (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,16mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,06-8,03 (m, 1H), 7,61-7,40 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 4,85-4,69 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 2H).

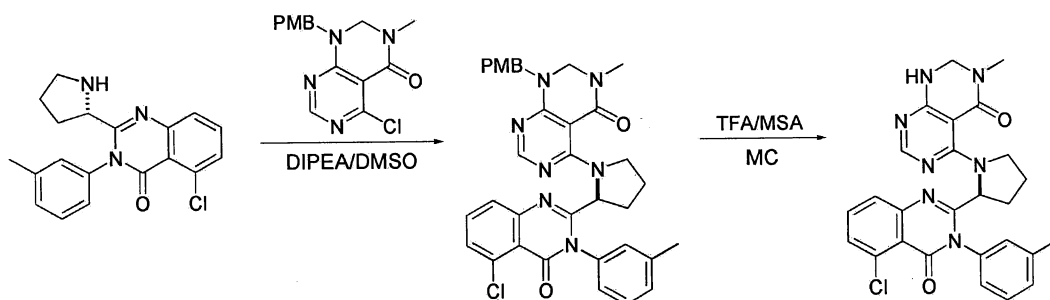
Bước 2: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

60mg (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-

yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,95-7,91 (m, 1H), 7,57-7,38 (m, 5H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 6,02-6,00 (m, 1H), 4,79-4,37 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H).

Ví dụ 45: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

95mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-2-(pyrrolidin-2-yl)-3-m-tolylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,15mmol, hiệu suất: 95%).

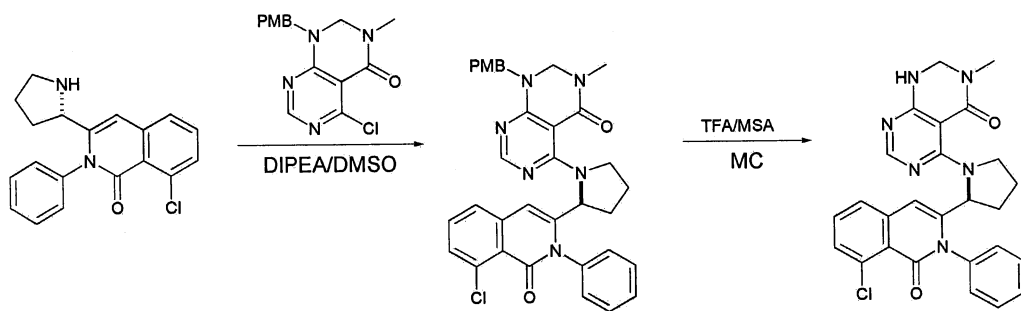
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,81-4,71 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

60mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 4H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H).

Ví dụ 46: Điều chế (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

97mg (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on được sử dụng (0,16mmol, hiệu suất: 99%).

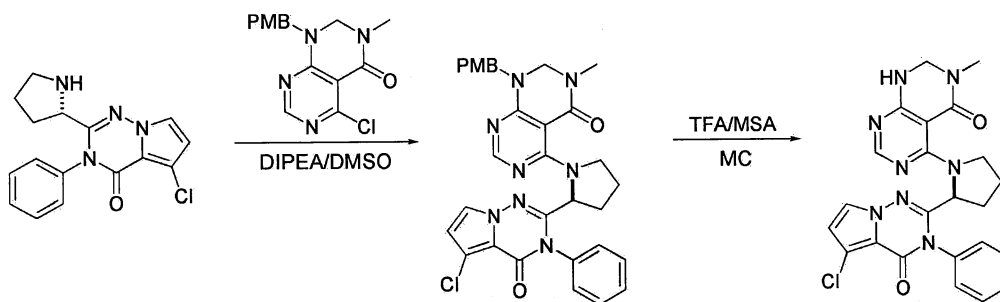
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,70-7,47 (m, 6H), 7,38 (s, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,72 (s, 2H), 5,03-4,91 (m, 2H), 4,72-4,53 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

58mg (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 4H), 7,37-7,29 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 83-1,60 (m, 2H).

Ví dụ 47: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

35mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 20mg (0,064mmol) 5-clo-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 4 của Ví dụ 34 và 20mg (0,064mmol) (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,059mmol, hiệu suất: 93%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,17-7,28 (m, 4H), 6,87 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 6,44 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 4,73-4,91

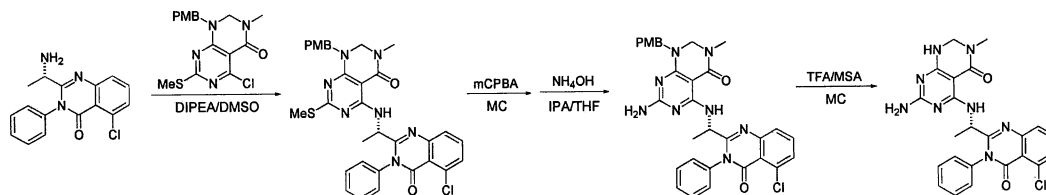
(m, 3H), 4,35-4,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72(brs, 1H), 3,58(brs, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,26(brs, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

11mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 35mg (0,059mmol) (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 6 của Ví dụ 34 (0,023mmol, hiệu suất: 39%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 2,6\text{Hz}$, 1H), 6,43 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 6,16(brs, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,27(brs, 1H), 2,01-2,11 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H).

Ví dụ 48: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

65mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 40mg (0,11mmol, 1,0 đương lượng) 5-clo-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on và 40mg (0,13mmol, 1,2 đương lượng) (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,10mmol, hiệu suất: 94%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,44-9,47 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 7,69-7,72 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,55-7,61 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,19-7,22 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 2H), 6,84-6,87 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 5,07-5,12 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39-1,42 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

52mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 65mg (0,10mmol) (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (0,09mmol, hiệu suất: 73%).

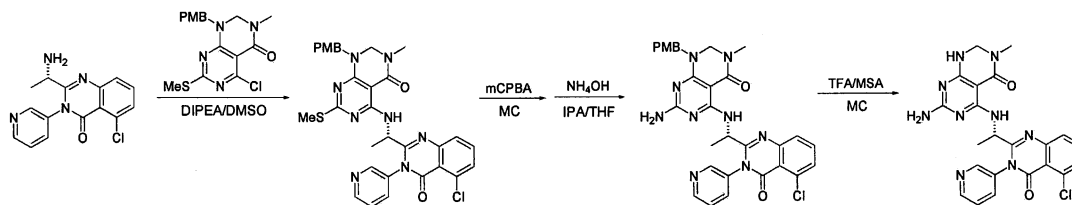
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,46-9,48 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,61 (m, 5H), 7,29-7,31 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,18-7,21 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 6,83-6,86 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,40-1,42 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

25mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 52mg (0,09mmol) (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,05mmol, hiệu suất: 60%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,41-9,43 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,73 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,62 (m, 5H), 7,29-7,36 (m, 2H), 5,01-5,06 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,40-1,42 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 49: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

77mg

(S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 90%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,32-9,34 (m, 1H), 8,72-8,74 (m, 1H), 7,98-8,01 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,19-7,22 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 6,84-6,87 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45-1,48 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

47mg

(S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,08mmol, hiệu suất: 64%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,40-9,43 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 8,75-8,77 (m, 1H), 7,58-7,72 (m, 3H), 6,45-7,55 (m, 2H), 7,18-7,21 (d, $J = 2,6\text{Hz}$, 2H), 6,83-6,87 (t, $J =$

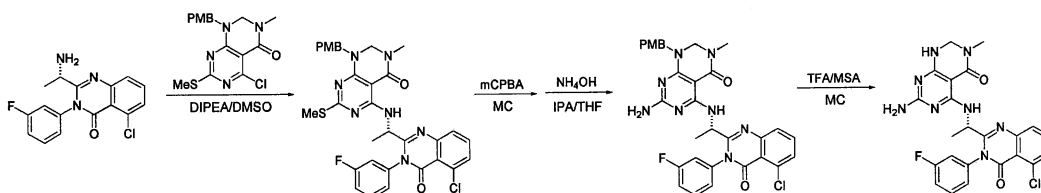
6,8Hz, 3H), 4,93-5,15 (m, 2H), 4,61-4,73 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,41-1,49 (dd, J = 17,4, 6,5Hz, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

19mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,04mmol, hiệu suất: 51%).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆O) δ 9,19-9,27 (m, 1H), 8,70-8,77 (m, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 3H), 7,20-7,21 (d, J = 5,0Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,28-1,31 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Ví dụ 50: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

75mg (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 94%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,43-9,30 (m, 1H), 7,68-7,70 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,62 (m, 4H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,19-7,21 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,03-7,10 (m, 1H), 6,84-6,87 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 5,06-5,13 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,43-1,45 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

56mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,09mmol, hiệu suất: 78%).

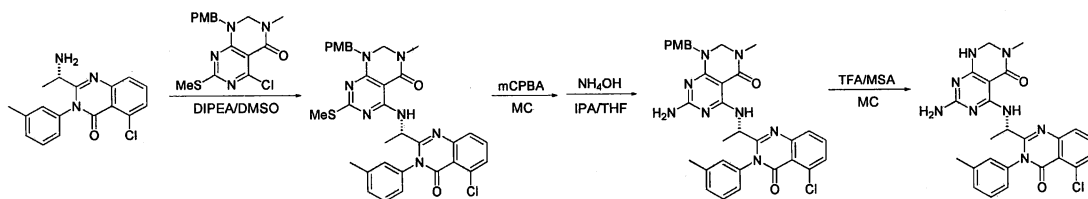
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,39-9,46 (m, 1H), 7,70-7,72 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,07-7,21 (m, 4H), 6,84-6,86 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,63-4,76 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,42-1,44 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

26mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,05mmol, hiệu suất: 58%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,30-9,37 (t, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,40-7,62 (m, 3H), 7,04-7,23 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 5,00-5,11 (m, 1H), 4,62-4,75 (d, $J = 22,7\text{Hz}$, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,40-1,45 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 51: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

80mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-m-tolylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,38-9,46 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,55-7,60 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,19-7,22 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 5,10-5,16 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,39-2,43 (d, $J = 11,3\text{Hz}$, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,41-1,44 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

49mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 64%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,42-9,48 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H),

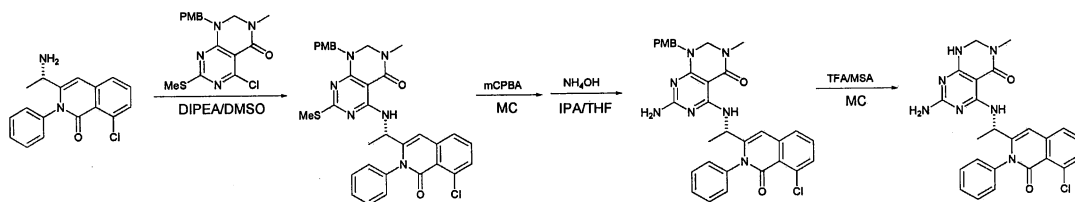
6,84-6,87 (m, 2H), 5,08-5,12 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 3H), 4,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,34-2,44 (d, $J = 30,0\text{Hz}$, 3H), 1,42-1,44 (s, $J = 3,0\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

22mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,04mmol, hiệu suất: 56%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,34-9,44 (dd, $J = 20,1, 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,72 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,56-7,62 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 5,77 (s, 3H), 5,04-5,16 (m, 1H), 4,72-4,75 (d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,35-2,44 (d, $J = 28,7\text{Hz}$, 3H), 1,40-1,43 (dd, $J = 6,3, 3,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 52 Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

66mg (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được sử dụng (0,10mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,17-9,19 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,21-7,23 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 6,85-6,87 (d, $J =$

5,1Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 4,70-4,81 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,35-1,36 (d, J = 3,8Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

51mg (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,09mmol, hiệu suất: 83%).

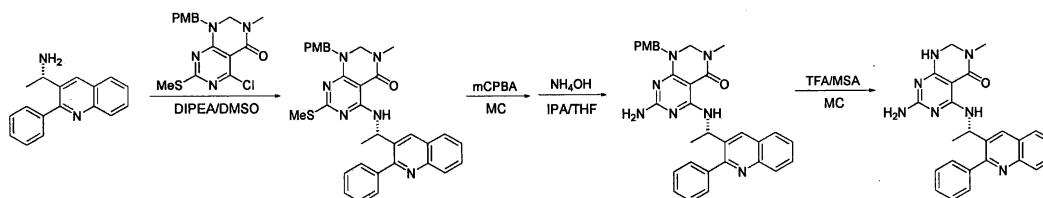
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9,22-9,24 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,31-7,53 (m, 8H), 7,19-7,22 (d, J = 7,8Hz, 2H), 6,84-6,87 (d, J = 8,3Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,79-4,83 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,32-1,34 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

26mg (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,05mmol, hiệu suất: 64%).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,07-9,10 (d, J = 6,7Hz, 1H), 7,39-7,61 (m, 8H), 7,22 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,47-4,53 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,20-1,22 (d, J = 3,0Hz, 3H).

Ví dụ 53: Điều chế (S)-7-amino-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

60mg (S)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etanamin được sử dụng (0,10mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,44-9,46 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,81-8,84 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,75-8,77 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 7,64-8,69 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,53 (m, 4H), 7,20-7,22 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,83-6,86 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 5,67-5,71 (m, 1H), 4,67-4,80 (q, $J = 15,3, 10,8\text{Hz}$, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,38-1,40 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

47mg (S)-7-amino-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,09mmol, hiệu suất: 83%).

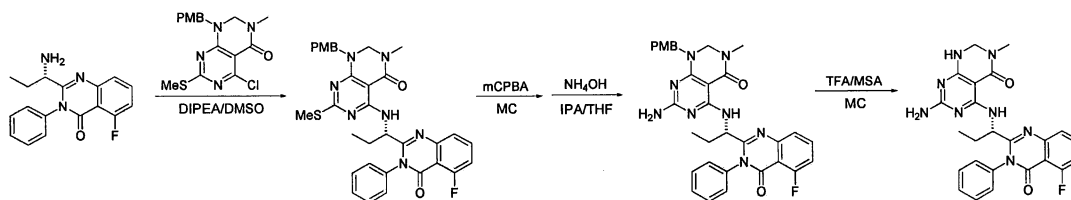
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,44-9,46 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11-8,14 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,82-7,84 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,75-7,78 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 7,63-7,68 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 7,47-7,54 (m, 4H), 7,18-7,20 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 6,82-6,85 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 5,56-5,62 (m, 1H), 4,57-4,72 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,42-1,44 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

18mg (S)-7-amino-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,04mmol, hiệu suất: 49%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,27-9,29 (d, J = 6,3Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97-7,80 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,25-1,27 (d, J = 6,7Hz, 1H).

Ví dụ 54: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

64mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,10mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,43-9,46 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,47-7,69 (m, 6H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,19-7,22 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,84-6,87 (d, J = 8,2Hz, 2H), 5,01-5,08 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,73-1,81 (m, 2H), 0,80-0,85 (t, J = 7,2Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

43mg (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-(2-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,07mmol, hiệu suất: 71%).

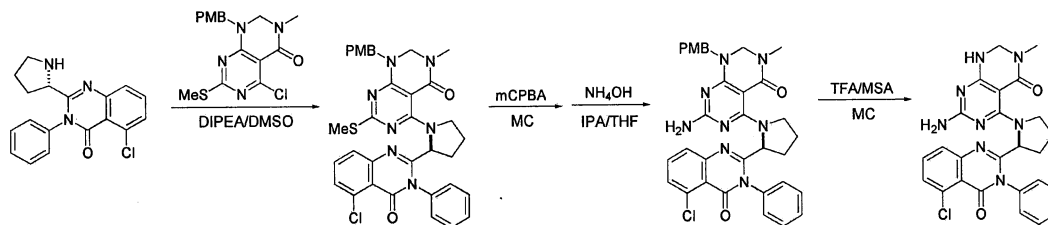
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,39-9,41 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,64 (m, 5H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,19-7,21 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 7,05-7,11 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 6,84-6,86 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 2), 4,99-5,01 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,77-1,79 (m, 2H), 0,82-0,87 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

16mg (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,03mmol, hiệu suất: 47%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,22-9,25 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,45-7,61 (m, 5H), 7,24-7,30 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,49-1,53 (m, 2H), 0,65-0,70 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 55: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

82mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,13mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,04-8,07 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 6,83-6,86 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,77-4,80 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,30-4,40 (q, $J = 6,0, 9,2\text{Hz}$, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,38 (s, H), 2,15-2,23 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

55mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,09mmol, hiệu suất: 71%).

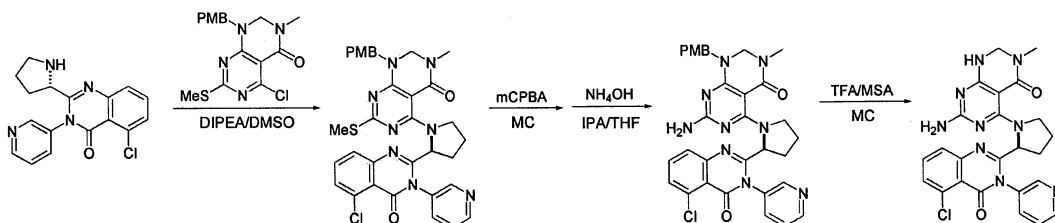
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,64 (m, 6H), 7,37-7,39 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,23 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 7,11,7,14 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 6,81-6,84 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 4,66-4,70 (m, 2H), 4,23-4,29 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,06-2,13 (m, 1H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

33mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,07mmol, hiệu suất: 74%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,40-7,54 (m, 7H), 5,94 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H).

Ví dụ 56: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

79mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 91%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,74-8,76 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,42-7,44 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,15-7,18 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,83-6,86 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,78-4,79 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 2H), 4,31-4,37 (m, 2H), 3,85-4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55-3,35 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,60-1,83 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

49mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-

dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,08mmol, hiệu suất: 65%).

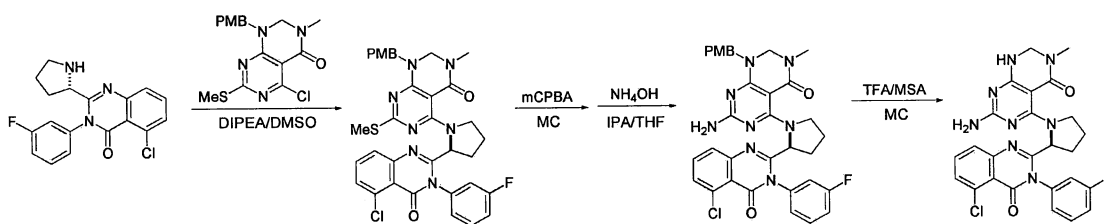
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 7H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,40-7,43 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 6,81-6,84 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,61-4,76 (m, 2H), 4,19-4,33 (m, 2H), 3,94-4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

29mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,06mmol, hiệu suất: 73%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6\text{O}$) δ 8,72 (s, 2H), 8,00-8,03 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,61-7,73 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,31-5,43 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,63-1,82 (m, 2H).

Ví dụ 57: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

84mg (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự

như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,13mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,89-7,91 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,50-7,66 (m, $J = 38,5, 9,8\text{Hz}$, 3H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 3H), 6,91-7,06 (m, 1H), 6,83-6,86 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 4,73-4,78 (d, $J = 4,9\text{Hz}$, 1H), 4,62-4,72 (m, 1H), 4,30-3,41 (m, 2H), 3,86-4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,05-2,22 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

54mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,08mmol, hiệu suất: 67%).

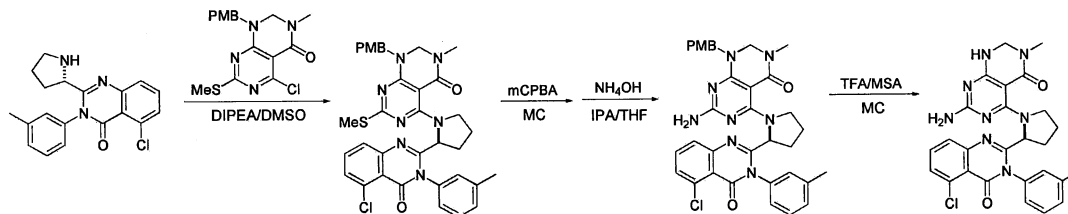
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,66 (m, 1H), 7,38-7,58 (m, 4H), 6,98-7,15 (m, 4H), 6,81-6,84 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,62-4,74 (m, 3H), 4,25-4,30 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,48-3,56 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

30mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,06mmol, hiệu suất: 68%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,36-7,51 (m, 5H), 5,97-6,05(ss, 2H), 4,49-4,61 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,66-1,70 (m, 1H).

Ví dụ 58: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

76mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-clo-2-(pyrrolidin-2-yl)-3-m-tolylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,11mmol, hiệu suất: 96%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,83-7,88 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,38-7,58 (m, 3H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,16-7,19 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 4,73-4,81 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47-3,58 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,41-2,47 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 3H), 2,30-2,41 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,70-1,77 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

57mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-

dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,09mmol, hiệu suất: 79%).

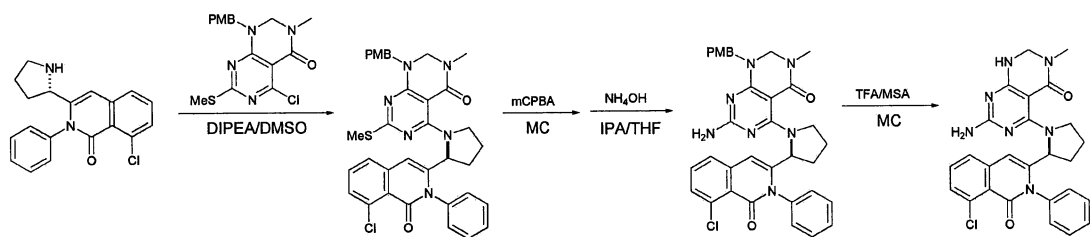
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,62-7,65 (m, 1H), 7,41-7,55 (m, 4H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,13-7,16 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,82-6,85 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 4,68-4,76 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

31mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,06mmol, hiệu suất: 67%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,63-7,65 (m, 1H), 7,51-7,56 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,30-7,32 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,56 (s, 9H), 4,71-4,76 (m, 2H), 4,42-4,58 (m, 1H), 4,94-4,00 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 1H).

Ví dụ 59: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

81mg (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-7-(metylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô

tả trong bước 1 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on được sử dụng (0,12mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,76-7,78 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H), 7,59-7,64 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,30-7,32 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,05-5,09 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 4,89-4,94 (d, $J = 15,3\text{Hz}$, 1H), 4,69-4,74 (d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 4,52-4,56 (d, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H), 4,18-4,22 (d, $J = 10,9\text{Hz}$, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07-3,13 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,61-1,81 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

38mg (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 48 trừ điều là (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,06mmol, hiệu suất: 49%).

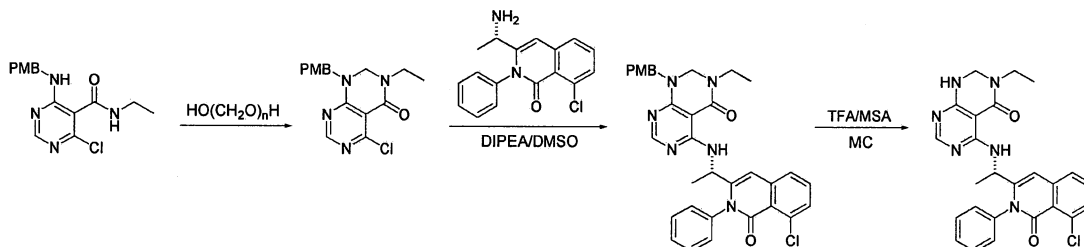
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,55 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,16-7,18 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 6,83-6,86 (m, 3H), 5,01-5,07 (m, 1H), 4,84-4,89 (d, $J = 15,4\text{Hz}$, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,48-4,59 (m, 2H), 4,10-4,13 (d, $J = 10,3\text{Hz}$, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,89-1,93 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

13mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 trừ điều là (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,03mmol, hiệu suất: 42%).

^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 7,49-7,63 (m, 7H), 7,23-7,33 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,47-5,58 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H).

Ví dụ 60: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl-amino)-3-etyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế 5-clo-3-etyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

400mg 5-clo-3-etyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 600mg 1,87mmol) 4-clo-N-etyl-6-(4-metoxibenzylamino)pyrimidin-5-carboxamit theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 34 (1,2mmol, hiệu suất: 64%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,89 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,08 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl-amino)-3-etyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

60mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl-amino)-3-etyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 40mg (0,12mmol) 5-clo-3-etyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,1mmol, hiệu suất: 84%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,15 (s, -NH), 7,99 (s, 1H), 7,51-7,30 (m, 8H), 7,23 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (s, 2H),

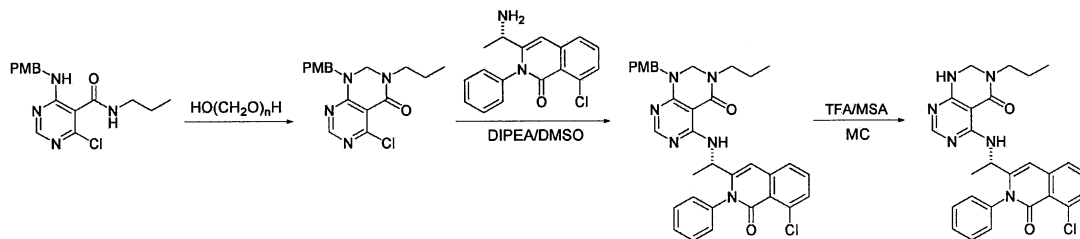
4,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,11 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-ethyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

47mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-ethyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 60mg (0,1mmol) (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydro-isoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-ethyl-1-(4-metoxymethyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,1mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,06 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, -NH), 7,94 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 8H), 6,56 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 61: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế 5-clo-1-(4-metoxymethyl)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

289mg 5-clo-1-(4-metoxymethyl)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 653mg (1,95mmol) 4-clo-6-(4-metoxymethylamino)-N-propylpyrimidin-5-carboxamit theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 34 (1,12mmol, hiệu suất: 57%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 6,89 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-1-(4-metoxybenzyl)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

56mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-1-(4-metoxybenzyl)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 41mg (0,12mmol) 5-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,09mmol, hiệu suất: 73%).

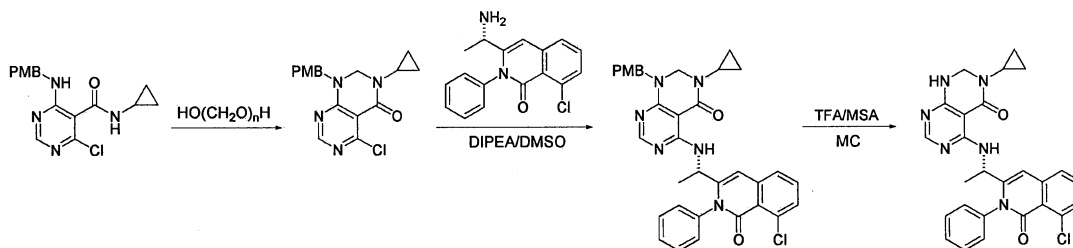
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,17-9,15 (m, -NH), 7,99 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 8H), 7,21-7,07 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,96-4,87 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H), 1,01-0,96 (m, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

45mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 56mg (0,09mmol) (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-1-(4-metoxybenzyl)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,09mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, -NH), 7,95 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 8H), 6,57 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H), 1,01-0,96 (m, 3H).

Ví dụ 62: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế 5-clo-3-xyclopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

224mg 5-clo-3-xyclopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 360mg (1,08mmol) 4-clo-N-xyclopropyl-6-(4-metoxibenzylamino)pyrimidin-5-carboxamit theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 34 (0,65mmol, hiệu suất: 60%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 6,90 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,60-2,56 (m, 1H), 0,84-0,82 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etylamin)-3-xyclopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

43mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etylamin)-3-xyclopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 40mg (0,12mmol) 5-clo-3-xyclopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,07mmol, hiệu suất: 59%).

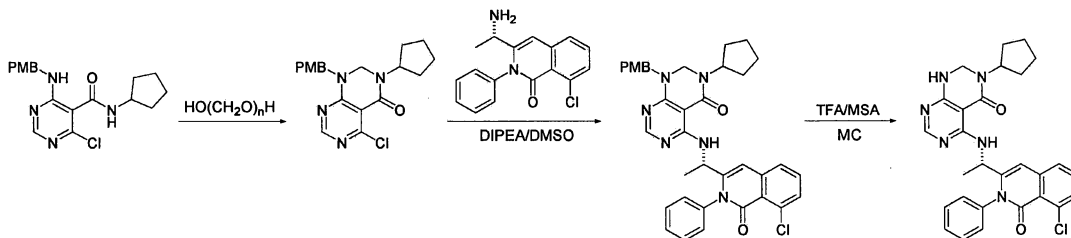
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,19-9,15 (m, -NH), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,32 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 9,4\text{Hz}$, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,38 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 0,86-0,80 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H).

Bước 3: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etylamin)-3-xyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

34mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etylamin)-3-xyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 43mg (0,07mmol) (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etylamin)-3-xyclopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,07mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,09 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51-7,32 (m, 8H), 6,56 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,75-0,73 (m, 2H).

Ví dụ 63: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế 5-clo-3-xyclopentyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

405mg 5-clo-3-xyclopentyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 620mg (1,72mmol) 4-clo-N-xyclopentyl-6-(4-metoxibenzylamino)pyrimidin-5-carboxamit theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 34 (1,08mmol, hiệu suất: 63%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,90 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

45mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 40mg (0,1mmol) 5-clo-3-xyclopentyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,07mmol, hiệu suất: 70%).

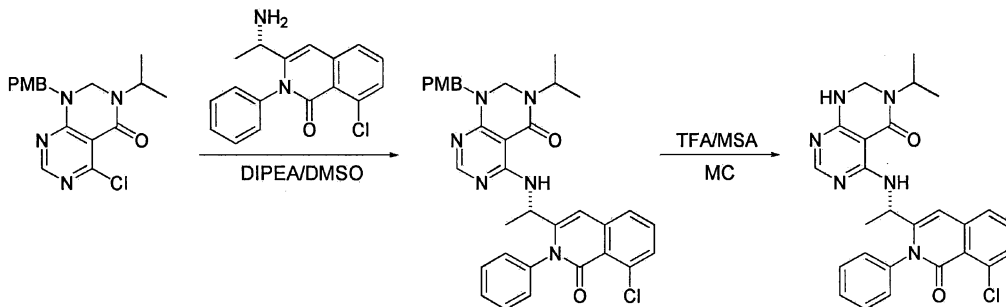
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,20 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56-7,30 (m, 8H), 7,23 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,91-4,82 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

37mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 45mg (0,07mmol) (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-xyclopentyl-1-(4-metoxymethyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,07mmol, hiệu suất: 99%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,11 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51-7,32 (m, 8H), 6,57 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,95-4,65 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 64: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-1-(4-metoxymethyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

Hiệu suất định lượng của (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-1-(4-metoxymethyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on thu được dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 69mg (0,20mmol) 5-clo-3-isopropyl-1-(4-metoxymethyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34,

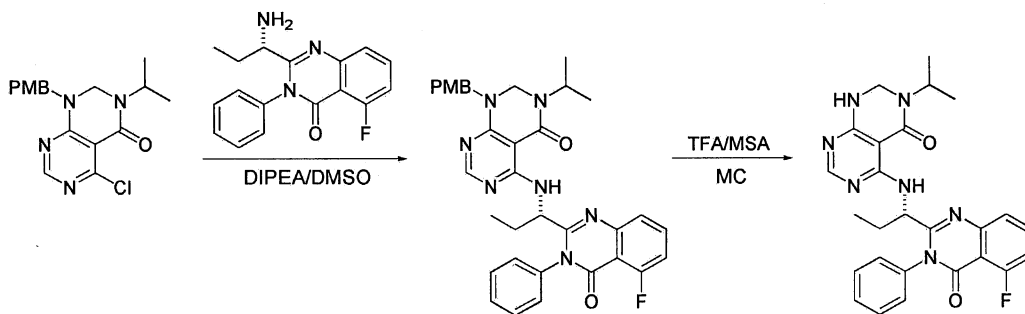
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,02-1,08 (m, 6H), 1,37-1,40 (d, $J = 9,0$, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,32-4,40 (m, 2H), 4,76-4,89 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 7,21-7,53 (m, 10H), 8,05 (s, 1H), 9,17-9,19 (d, $J = 6,0$, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

14mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 25mg 0,041mmol (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (hiệu suất: 70%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,19-1,25 (m, 6H), 1,37-1,40 (d, $J = 9,0$, 3H), 4,61-4,68 (m, 2H), 4,80-4,87 (m, 2H), 5,73(br s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,26-7,50 (m, 8H), 7,94 (s, 1H), 9,10-9,13 (d, $J = 9,0$, 1H).

Ví dụ 65: Điều chế (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

97mg (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là 69mg (0,20mmol) 5-clo-3-isopropyl-1-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on và (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-

phenylquinazolin-4(3H)-on (1,1 đương lượng) được sử dụng (0,20mmol, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0,84-0,88 (t, $J = 6,0$, 3H), 1,02-1,04 (d, $J = 6,0$, 6H), 1,74-1,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,05-7,30 (m, 4H), 7,45-7,69 (m, 6H), 8,02 (s, 1H), 9,44-9,46 (d, $J = 6,0$, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

14mg (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 30mg (0,049mmol, 1,0 đương lượng) (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-1-(4-metoxybenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (hiệu suất: 75%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0,83-0,87 (t, $J = 6,0$, 3H), 1,19-1,21 (d, $J = 6,0$, 6H), 1,73-1,95 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,33(br s, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,44-7,69 (m, 6H), 7,90 (s, 1H), 9,39-9,41 (d, $J = 6,0$, 1H).

Các Ví dụ từ 66 đến 98 sau đây được thực hiện bằng phương pháp được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 3A.

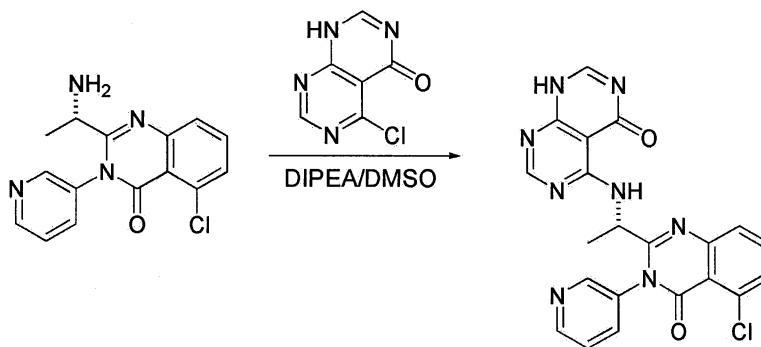
4,6-diclopyrimidin-5-cacbonyl clorua (1,0 đương lượng) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong toluen, thionyl clorua lượng dư (SOCl_2) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 115°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung môi phản ứng được cô dưới áp suất giảm và làm khô để thu được acid clorua. Formamidin hydroclorua (1,1 đương lượng) được hòa tan trong tetrahydrofuran ở 0°C , triethylamin (4,0 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp thu được. Clorua axit vừa điều chế được hòa tan trong 5,0ml tetrahydrofuran khan, rồi được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở trên. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trong 4 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết bằng diethyl eter. Lớp nước được chiết bằng cách sử dụng etylaxetat:tetrahydrofuran (1:1). Tiếp đó, lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: diclometan/metanol, 15/1 $\rightarrow$ diclometan/metanol, 10/1) để thu được hợp chất đích 5-clopyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on.

Bước 3: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

25mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 15mg (0,08mmol, 1,0 đương lượng) 5-clopyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 và 30mg (0,10mmol, 1,2 đương lượng) (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,06mmol, hiệu suất: 68%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 7H), 7,37 (s, 1H), 5,11-5,16 (m, 1H), 1,51-1,53 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 3H).

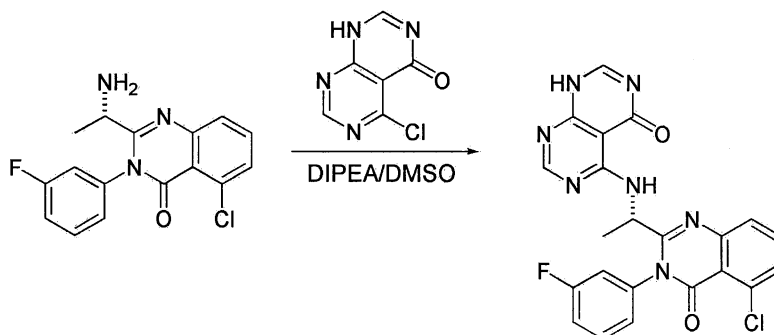
Ví dụ 67: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



18,8mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 66 trừ điều là (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,04mmol, hiệu suất: 77%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,66-8,69 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00-8,11 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 4,82-4,86 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 3H).

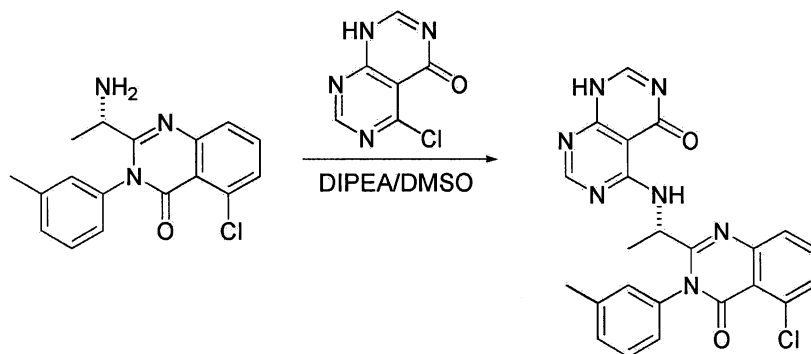
Ví dụ 68: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



13,8mg (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 66 trừ điều là (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,03mmol, hiệu suất: 55%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,53-9,62 (m, 1H), 8,63-8,65 (d, $J = 3,0$ Hz 1H), 8,43-8,44 (m, 1H), 7,63-7,69 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 5,12-5,18 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 3H).

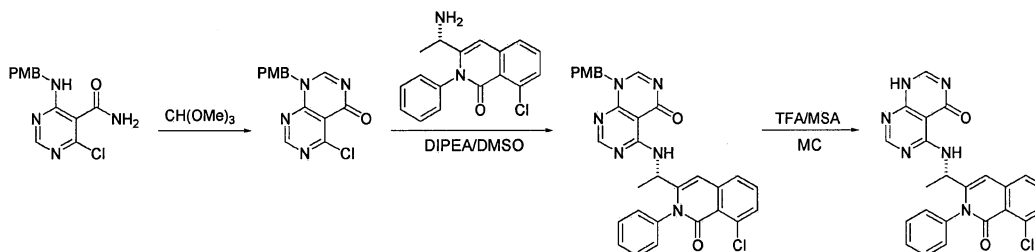
Ví dụ 69: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



10,5mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 66 trừ điều là (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-(m-tolyl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,02mmol, hiệu suất: 42%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,79-9,81 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 8,77-8,79 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 8,66-8,68 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 5,18-5,22 (m, 1H), 2,41-2,49 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 3H), 1,53-1,55 (m, 3H).

Ví dụ 70: Điều chế (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế 5-clo-1-(4-metoxibenzyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

50mg (0,171mmol) 4-clo-6-((4-metoxibenzyl)amino)pyrimidin-5-carboxamid, 1ml trietyl orthoformat, và 10 μl axit metansulfonic được trộn cùng nhau, rồi được khuấy ở 50 $^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết ra được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn

được tách ra bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat, 4/1 $\rightarrow$ hexan/ethyl axetat, 1/1) để thu được 10mg hợp chất đích 5-clo-1-(4-metoxybenzyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,033mmol, hiệu suất: 19%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,96 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 6,89 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxybenzyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

18mg (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxybenzyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 10mg (0,033mmol) 5-clo-1-(4-metoxybenzyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 và 9mg (0,036mmol) (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,032mmol, hiệu suất: 96%).

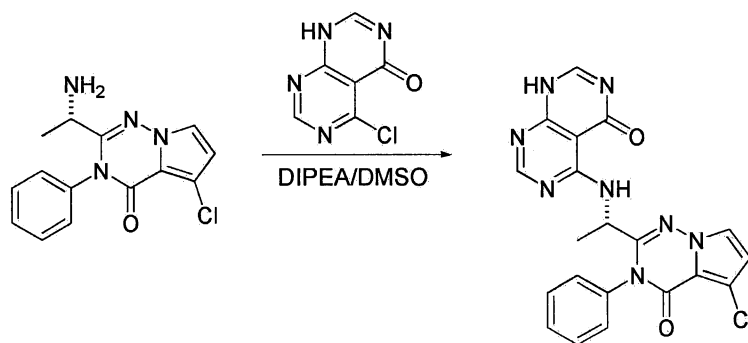
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,89 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 8,36 (d, $J = 9,4\text{Hz}$, 2H), 7,38-7,54 (m, 5H), 7,29-7,37 (m, 5H), 6,87 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,95 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

13mg (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt in 25ml round-bottom flask bằng cách sử dụng 18mg (0,032mmol) (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-metoxybenzyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,029mmol, hiệu suất: 92%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,24 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, 5H), 7,32-7,38 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 5,03 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 1,50 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

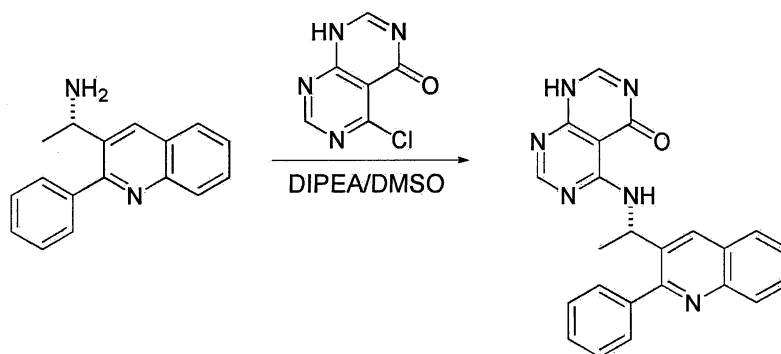
Ví dụ 71: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



20mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 15mg (0,08mmol, 1,0 đương lượng) 5-clopyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on và 28mg (0,10mmol, 1,2 đương lượng) (S)-2-(1-aminoethyl)-5-clo-3-phenylpyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,05mmol, hiệu suất: 58%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,10-5,14 (m, 1H), 1,51-1,53 (d, $J = 3,2\text{Hz}$, 3H).

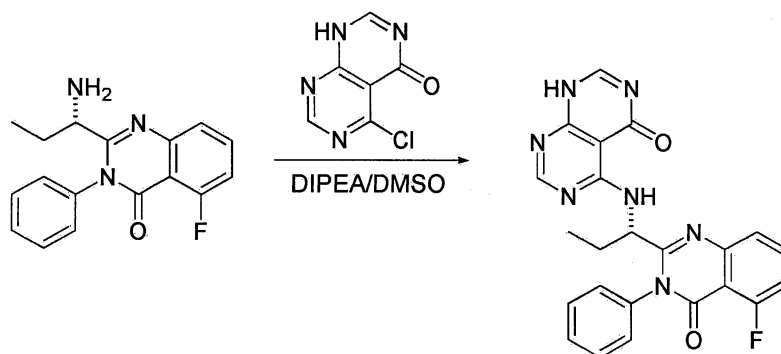
Ví dụ 72: Điều chế (S)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



6mg (S)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etanamin được sử dụng (0,015mmol, hiệu suất: 28%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,86 (s, 1H), 9,42-9,44 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,58-7,74 (m, 5H), 7,42-7,45 (m, 3H), 5,48-5,52 (m, 1H), 1,46-1,48 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 73: Điều chế (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



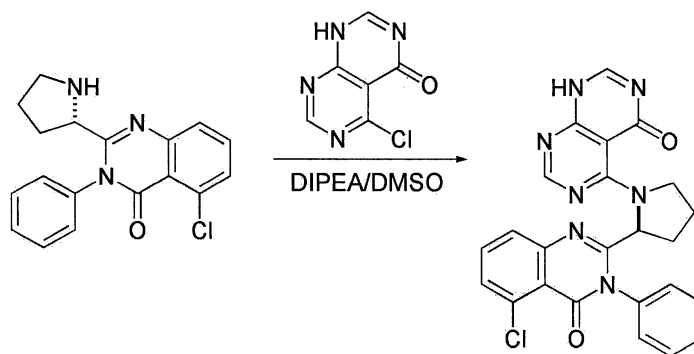
10,7mg

(S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-

yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-(phenylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,02mmol, hiệu suất: 44%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,69-9,72 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,51-7,69 (m, 7H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,09-7,15 (t, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H), 5,07-5,11 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 0,87-0,92 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 6H).

Ví dụ 74: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

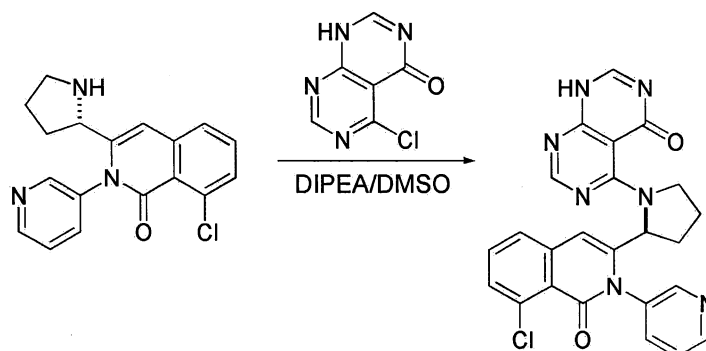


24,7mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-

yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,05mmol, hiệu suất: 95%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,42-7,63 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 4,84-4,88 (m, 1H), 4,00-4,02 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 2,04-2,29 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H).

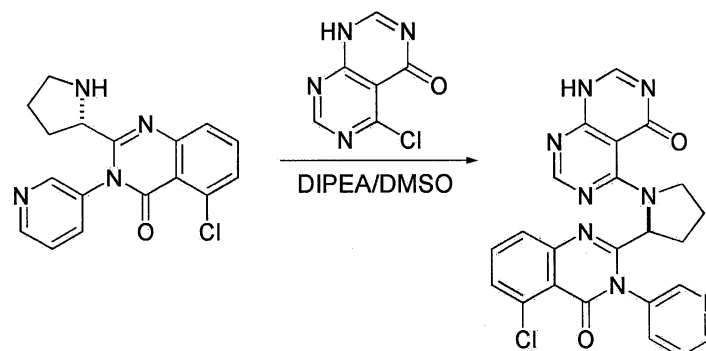
Ví dụ 75: Điều chế (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



10,6mg (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-8-clo-2-(pyridin-3-yl)-3-(pyrrolidin-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on được sử dụng (0,02mmol, hiệu suất: 41%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,48-7,61 (m, 6H), 7,35-7,41 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 3H), 1,49-1,53 (m, 1H).

Ví dụ 76: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

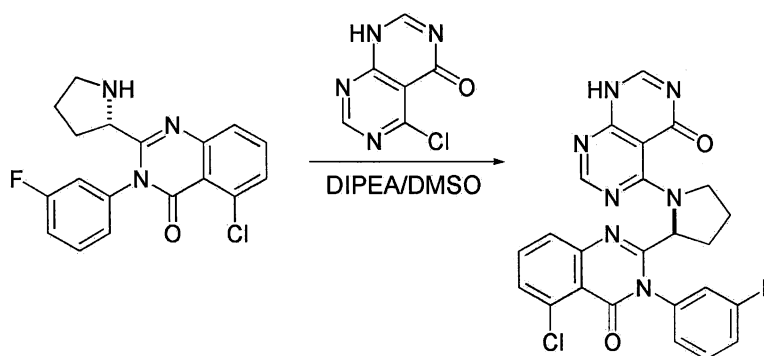


15,8mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn

màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)-2-(pyrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,03mmol, hiệu suất: 61%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01-8,22 (m, 3H), 7,39-7,63 (m, 4H), 4,41-4,47 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 1,99-2,15 (m, 3H), 1,69-1,75 (m, 1H).

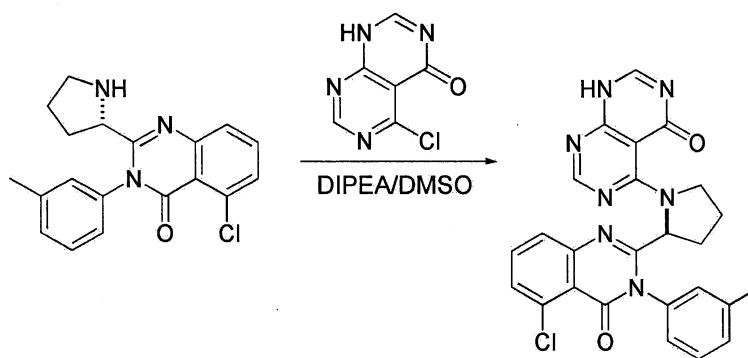
Ví dụ 77: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



4,1mg (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrolidin-2-yl)isoquinolin-4(3H)-on được sử dụng (0,01mmol, hiệu suất: 15%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,52-7,64 (m, 4H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 4,86-4,90 (q, $J = 3,0, 1,5\text{Hz}$, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 1H).

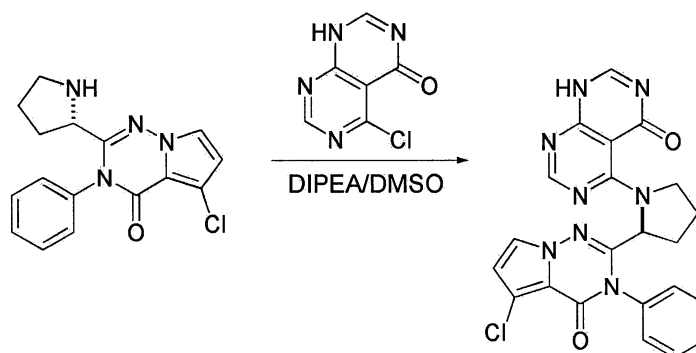
Ví dụ 78: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



10,7mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-2-(pyrrolidin-2-yl)-3-m-tolylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,02mmol, hiệu suất: 40%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,57 (m, 6H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 2,46-2,49 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 3H), 2,31-2,34 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 3H).

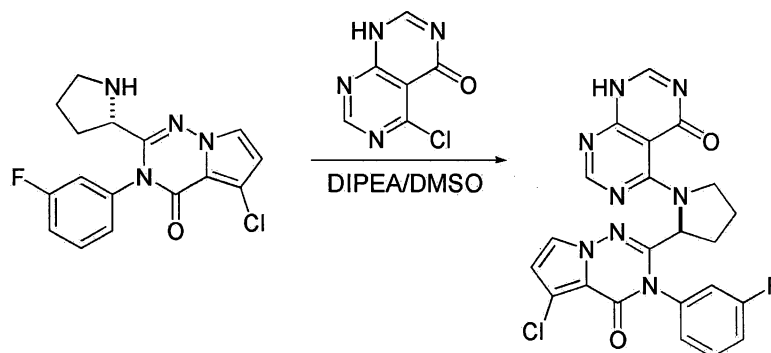
Ví dụ 79: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



10mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 13mg (0,07mmol, 1,0 đương lượng) 5-clopyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on và 30mg (0,09mmol, 1,3 đương lượng) (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,02mmol, hiệu suất: 31%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 3H), 1,70-1,76 (m, 1H).

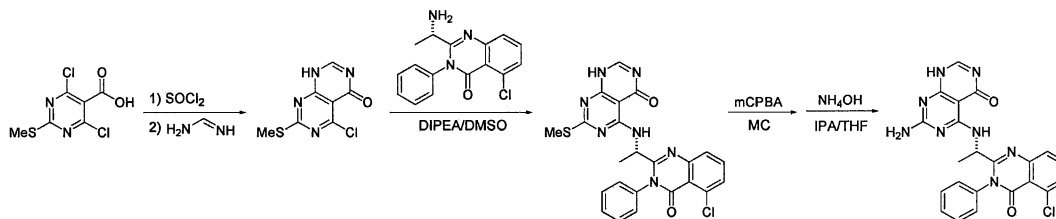
Ví dụ 80: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



20mg (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 16mg (0,09mmol, 1,0 đương lượng) 5-clopyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on và 30mg (0,09mmol, 1,2 đương lượng) (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,04mmol, hiệu suất: 47%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,56-8,63 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,26-3,33 (m, 1H), 1,86-2,28 (m, 4H).

Ví dụ 81: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế 5-clo-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

3,0g (12,55mmol, 1,0 đương lượng) 4,6-diclo-2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxylic acid được hòa tan trong 40ml toluen khan, 15ml thionyl clorua (SOCl_2) được

thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo khuấy ở 115 °C trong 12 giờ. Dung môi phản ứng được cô dưới áp suất giảm và làm khô để thu được acid clorua. Tiếp đó, 1,6g 5-clo-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ 66 (2 bước hiệu suất: 56%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,56-2,58 (d, J = 6,0, 3H), 8,42-8,44 (d, J = 6,0, 1H), 12,88(br s, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-5-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl-amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

22mg (S)-5-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl-amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 10mg (0,055mmol) 5-clo-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 và 20mg (0,066mmol, 1,2 đương lượng) (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-2-phenylquinazolin-4(3H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,044mmol, hiệu suất: 80%).

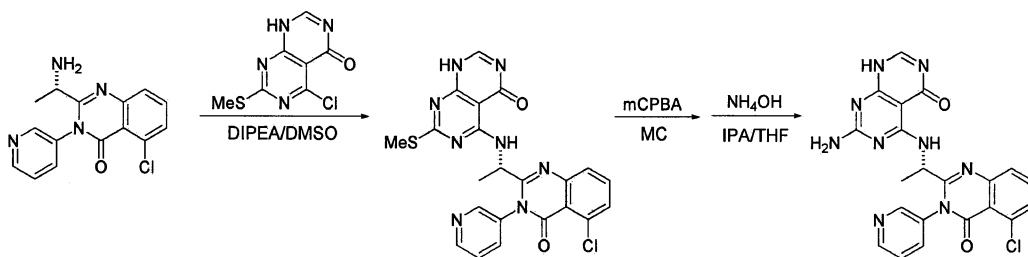
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,42 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64-7,33 (m, 7H), 7,36-7,33 (m, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Bước 3: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl-amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

16mg (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl-amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 19,6mg (0,04mmol) (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl-amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (0,034mmol, hiệu suất: 85%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,61-9,58 (m, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 6H), 4,77-4,72 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Ví dụ 82: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl-amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

30mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,06mmol, hiệu suất: 60%).

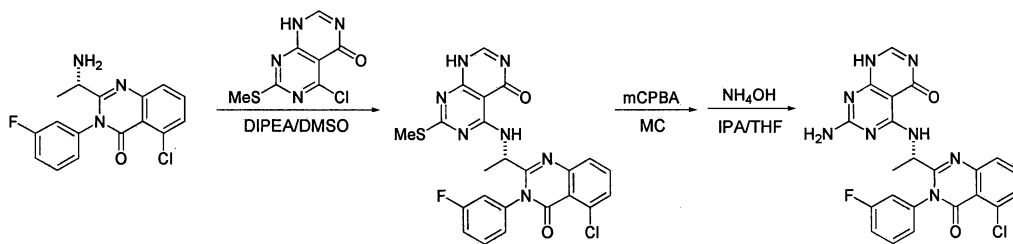
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,77 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 9,28-9,20 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,63-8,62 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,66-7,48 (m, 5H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 2,49 (d, $J = 11,7\text{Hz}$, 3H), 1,56-1,52 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

11mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 24mg (0,049mmol) (S)-5-(1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (0,024mmol, hiệu suất: 49%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,14(brs, 1H), 9,40(brs, 1H), 8,74-8,81 (m, 1H), 8,64-8,73 (m, 1H), 8,03-8,14 (m, 2H), 7,72-7,84 (m, 1H), 7,52-7,67 (m, 3H), 6,80(brs, 2H), 4,62-4,75 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 83: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

38mg (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-(3-flophenyl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,075mmol, hiệu suất: 75%).

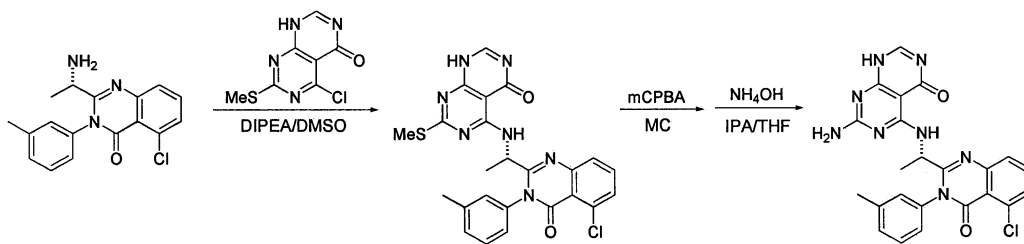
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,40 (s, -NH), 8,26 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 5H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

27mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,056mmol, hiệu suất: 81%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s, -NH), 9,46 (s, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,62-7,31 (m, 6H), 6,87 (s, -NH), 6,64 (s, -NH), 4,80-4,72 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 3H).

Ví dụ 84: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

45mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-3-m-tolylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,089mmol, hiệu suất: 89%).

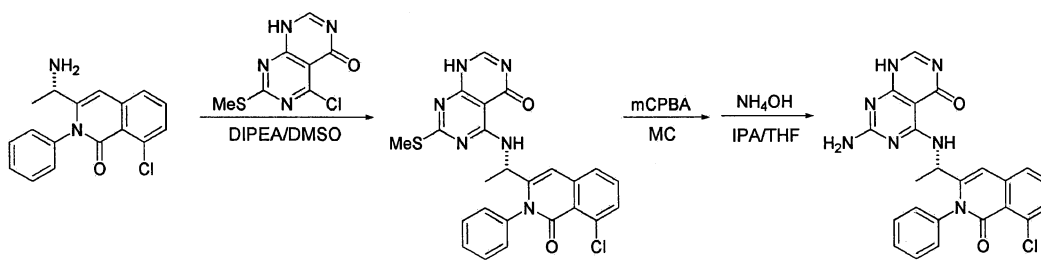
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 6H), 2,48-47 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

35mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,073mmol, hiệu suất: 82%).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s, -NH), 9,60-9,48 (s, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 4H), 6,80-6,71 (m, -NH₂), 4,84-4,77 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,35-1,30 (m, 3H).

Ví dụ 85: Điều chế (S)-7-amino-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

35mg (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 17mg (0,0743mmol, 1,0 đương lượng) 5-clo-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 1 của Ví dụ 81 và 27mg (0,0892mmol, 1,2 đương lượng) (S)-3-(1-aminoethyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (hiệu suất: 96%).

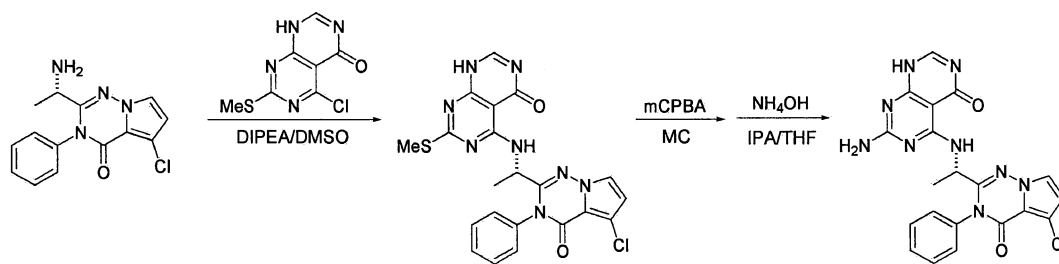
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,40-1,42 (d, J = 6,0, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,75-4,80 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 9,13-9,15 (d, J = 6,0, 1H), 12,78(br s, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

60mg (S)-7-amino-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 170mg (0,346mmol) (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế trong bước 2 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (hiệu suất: 38%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,29-1,31 (d, J = 6,0, 3H), 4,58-4,62 (m, 1H), 6,57-6,94 (m, 3H), 7,42-7,64 (m, 8H), 8,08 (s, 1H), 9,05-9,06 (d, J = 3,0, 1H), 12,24 (s, 1H).

Ví dụ 86: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

102mg (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 58mg (0,20mmol) (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (hiệu suất: 94%).

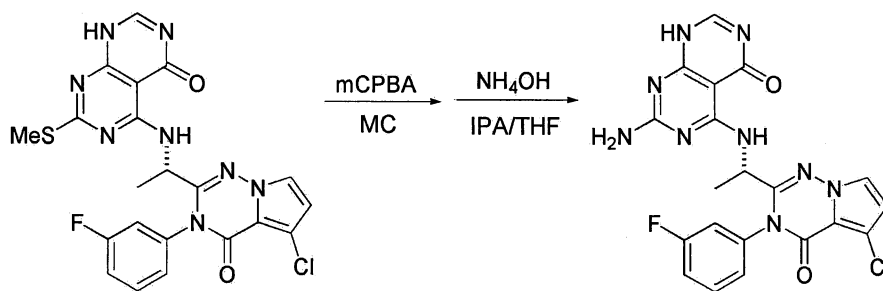
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,15(br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,30-7,65 (m, 7H), 6,52 (s, 1H), 5,10-5,25 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

14mg (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 43mg (0,089mmol) (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (0,031mmol, hiệu suất: 35%).

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,18(brs, 1H), 9,11(brs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 6,93(brs, 1H), 6,70 (dd, $J = 1,0\text{Hz}$, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 1,35-1,41 (m, 3H).

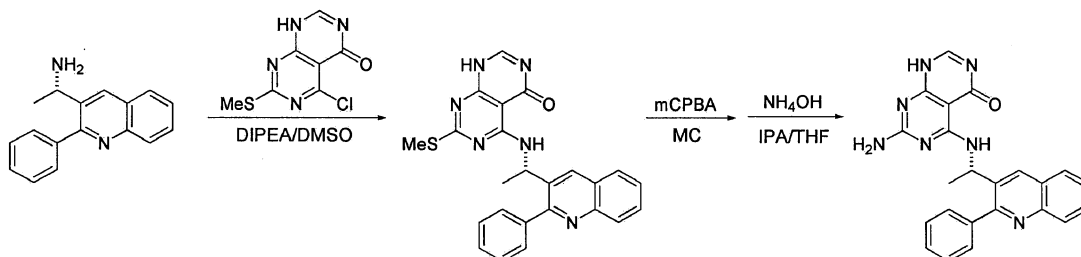
Ví dụ 87: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)etyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



20mg (S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 86mg (0,172mmol) (S)-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)ethyl)amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 (0,043mmol, hiệu suất: 25%).

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9,19(brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 6,95(brs, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60(brs, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 1,32-1,38 (m, 3H).

Ví dụ 88: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-7-(methylthio)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

23mg (S)-7-(methylthio)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-1-(2-phenylquinolin-3-yl)etanamin được sử dụng (0,052mmol, hiệu suất: 52%).

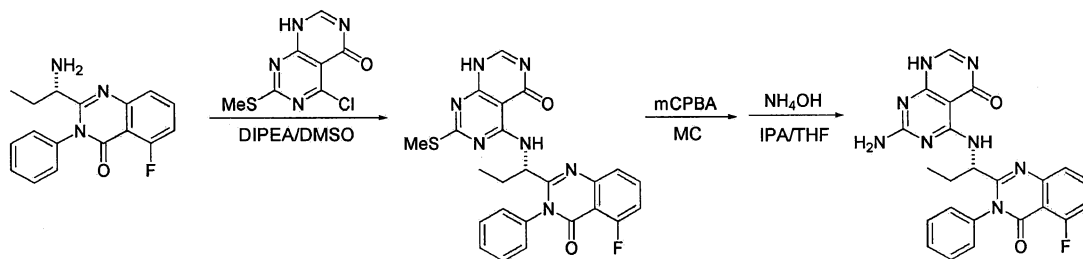
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12,32 (s, -NH), 9,31-9,29 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,57-7,43 (m, 4H), 5,78-5,68 (m, 1H), 1,51 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

16mg (S)-7-amino-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-7-(methylthio)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,039mmol, hiệu suất: 81%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (s, -NH), 9,36 (s, -NH), 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,75-7,44 (m, 7H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 4H), 6,86 (m, -NH), 6,75 (m, -NH), 5,48-5,44 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 89: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

45mg (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-2-(1-aminopropyl)-5-flo-3-(pyridin-3-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,089mmol, hiệu suất: 89%).

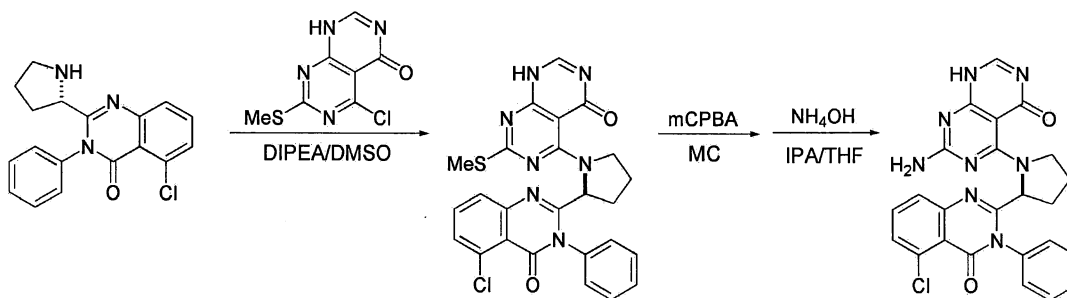
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,49-9,45 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72-7,47 (m, 5H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98-1,76 (m, 2H), 0,87-0,78 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

34mg (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,075mmol, hiệu suất: 88%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (s, -NH), 9,45 (s, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 5H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,85 (s, -NH), 6,50 (s, -NH), 4,67 (s, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 0,71-0,66 (m, 3H).

Ví dụ 90: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

23mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,044mmol, hiệu suất: 80%).

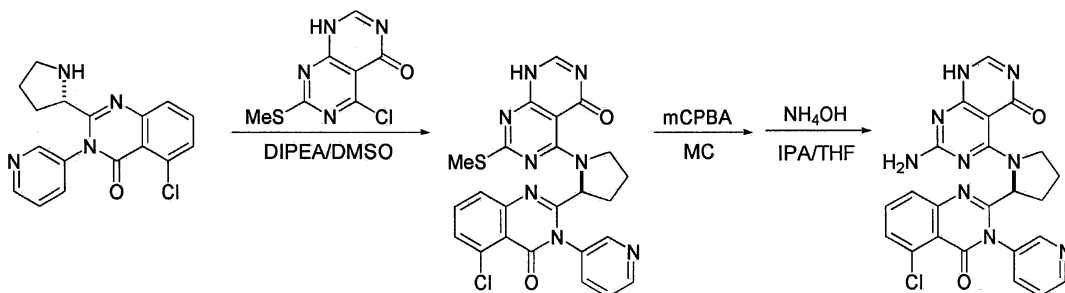
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,69-7,40 (m, 8H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,29-2,10 (2H), 1,83-1,76 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

20mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,043mmol, hiệu suất: 86%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,77 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69-7,47 (m, 4H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 4H).

Ví dụ 91: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

30mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-(pyridin-3-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,057mmol, hiệu suất: 57%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10,96 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45-8,42 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,28-1,24 (m, 1H).

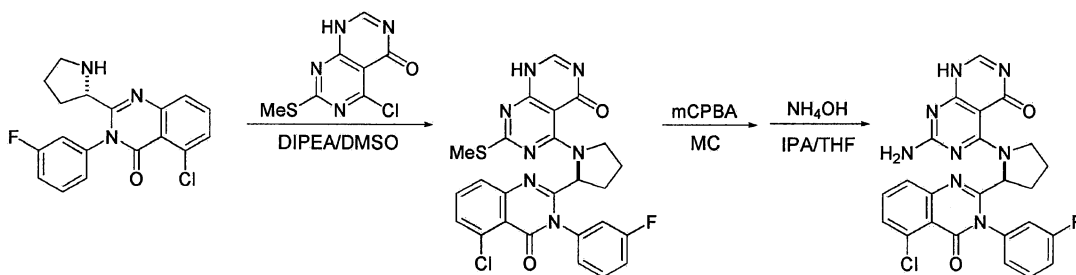
Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

20mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn

màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,043mmol, hiệu suất: 86%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,77 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69-7,47 (m, 4H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 4H).

Ví dụ 92: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

38mg (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)quinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,071mmol, hiệu suất: 71%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,62 (s, -NH), 8,29 (s, 1H), 7,86-8,72 (m, 1H), 7,68-7,41 (m, 5H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H).

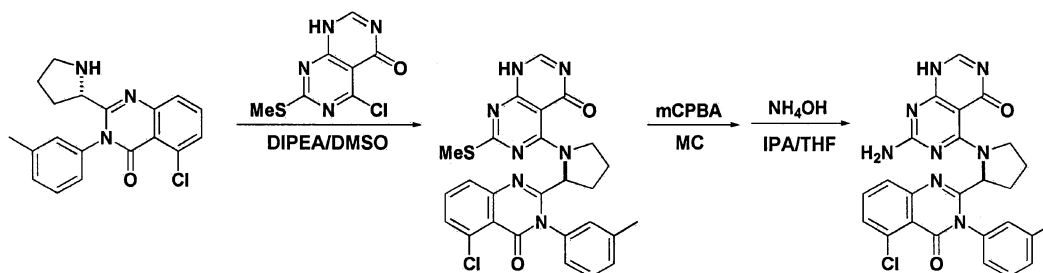
Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

(S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-

oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,76(br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95-7,30 (m, 8H), 6,62 (br s, 2H), 4,60-4,40 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,65-1,77 (m, 6H).

Ví dụ 93: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

45mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-2-(pyrrolidin-2-yl)-3-m-tolylquinazolin-4(3H)-on được sử dụng (0,085mmol, hiệu suất: 85%).

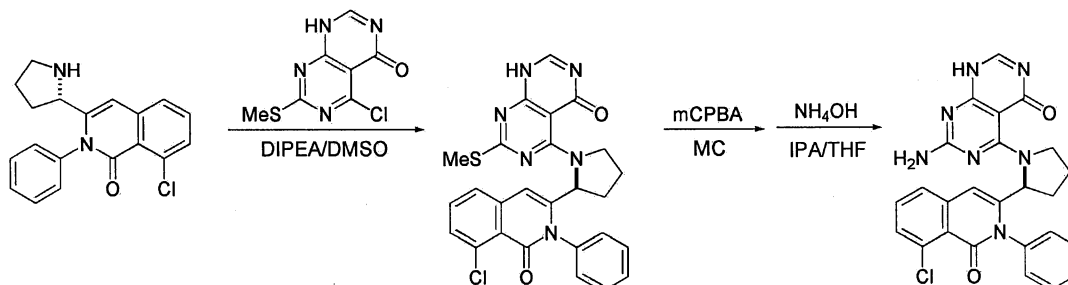
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,72 (s -NH), 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

31mg (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng (0,061mmol, hiệu suất: 77%).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80-7,20 (m, 7H), 6,53 (br s, 2H), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,10-1,27 (m, 4H).

Ví dụ 94: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

42mg (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-8-clo-2-phenyl-3-(pyrrolidin-2-yl)isoquinolin-4(3H)-on được sử dụng (0,081mmol, hiệu suất: 81%).

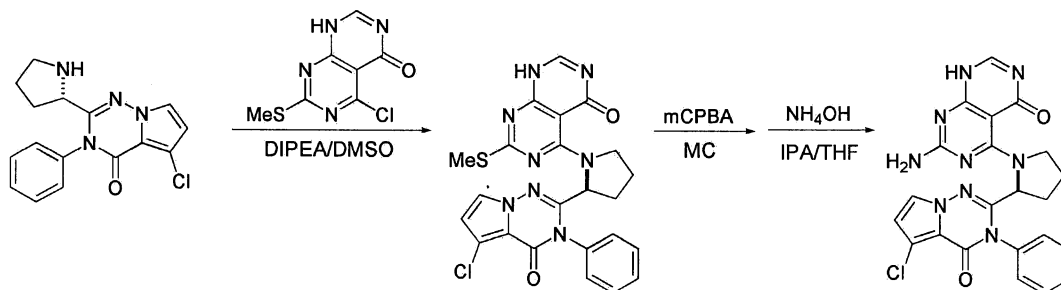
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11,55 (s, -NH), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,69-7,33 (m, 7H), 6,63 (s, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

(S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,86(br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,69-7,33 (m, 8H), 6,65(br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,96-4,80 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 4H).

Ví dụ 95: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

30mg (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on hydroclorua được sử dụng (0,06mmol, hiệu suất: 66%).

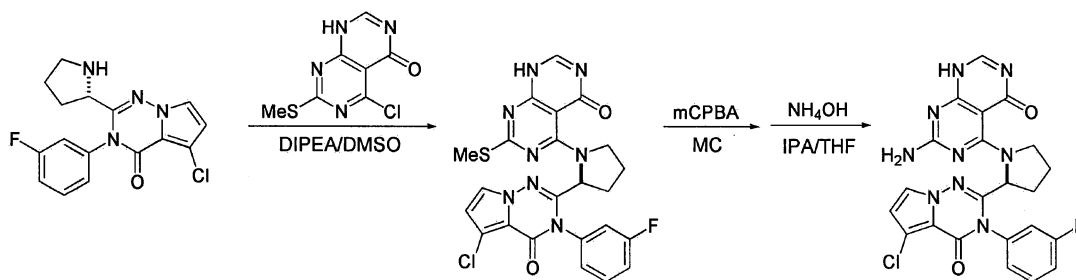
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,82-1,72 (s, 1H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

(S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 7,60-7,05 (m, 7H), 6,43 (s, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 2,45-1,65 (m, 4H).

Ví dụ 96: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

60mg

(S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 trừ điều là (S)-5-clo-3-(3-flophenyl)-2-(pyrolidin-2-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on hydroclorua được sử dụng (0,011mmol, hiệu suất: 79%).

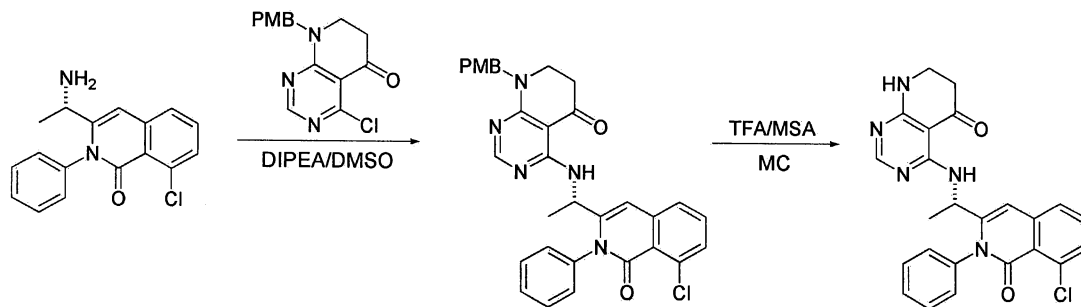
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,94 (s, -NH), 8,16 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on

(S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 4 của Ví dụ 15 trừ điều là (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-7-(metylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on được sử dụng.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,58 (br s, 1H), 7,65-6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,75-3,50 (m, 1H), 2,25-1,10 (m, 4H).

Ví dụ 97: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on

326mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 200mg (0,658mmol) 4-clo-8-(4-metoxibenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on và 136mg (0,790mmol) (S)-3-(1-aminoetyl)-8-clo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,576mmol, hiệu suất: 87%).

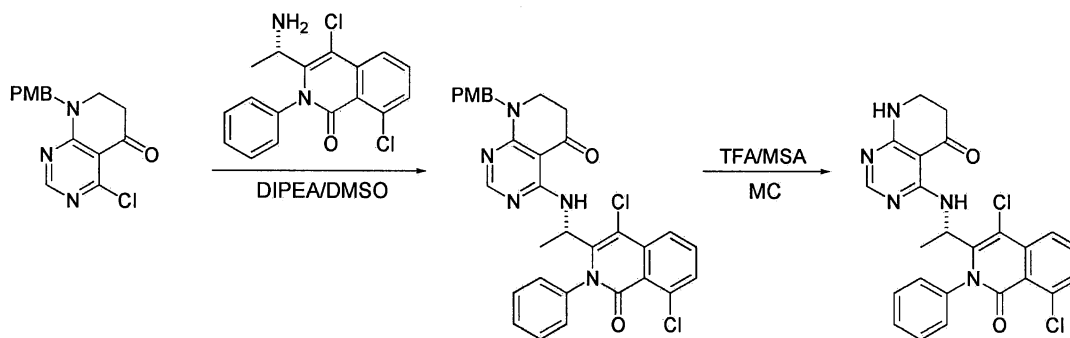
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,52 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,35-7,56 (m, 7H), 7,31 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,93 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Điều chế (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on

36mg (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 50mg (0,088mmol) (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,081mmol, hiệu suất: 91%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,35 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,34-7,55 (m, 7H), 7,30 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11(brs, 1H), 4,91 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 98: Điều chế (S)-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on



Bước 1: Điều chế (S)-4-((4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on

150mg (S)-4-((4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 100mg (0,30mmol) (S)-3-(1-aminoetyl)-4,8-diclo-2-phenylisoquinolin-1(2H)-on được điều chế trong bước 8 của Ví dụ điều chế 10 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 5 của Ví dụ 34 (0,25mmol, hiệu suất: 83%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,97 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,64 (m, 5H), 7,19-7,24 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 5,07-5,11 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,59-2,63 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

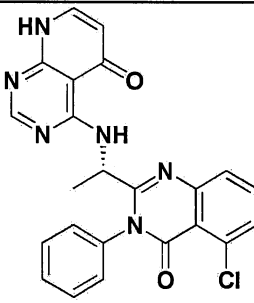
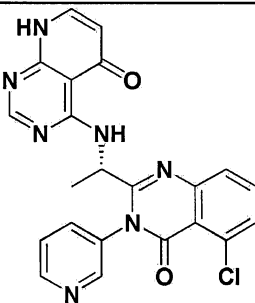
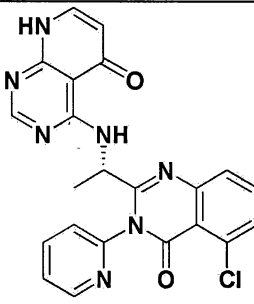
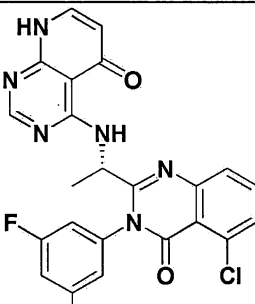
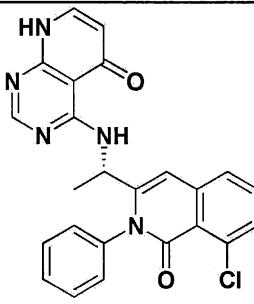
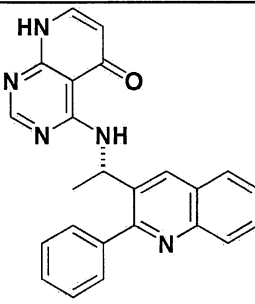
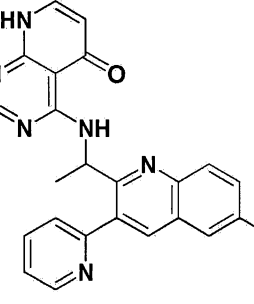
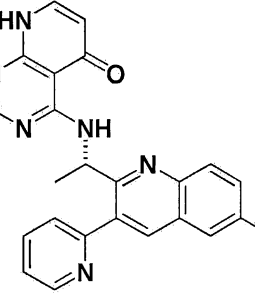
Bước 2: Điều chế (S)-4-((4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on

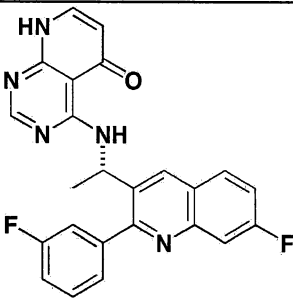
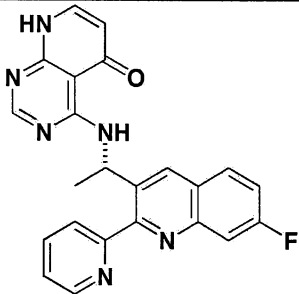
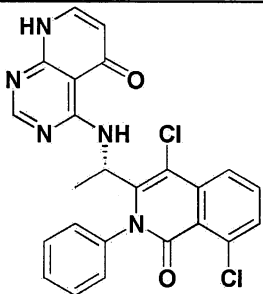
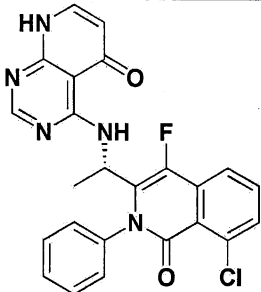
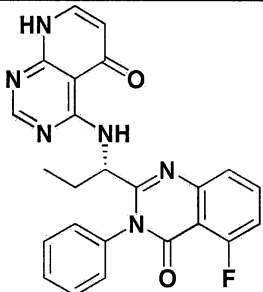
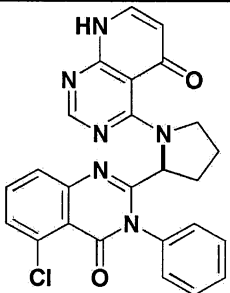
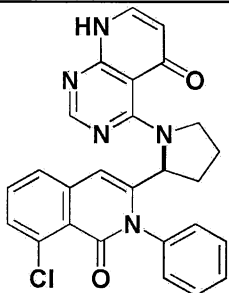
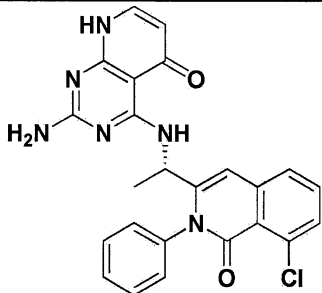
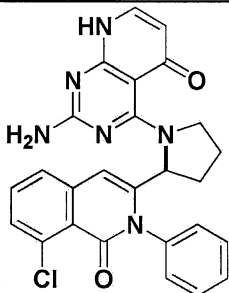
78mg (S)-4-((4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 100mg (0,17mmol) (S)-4-((4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-8-(4-metoxibenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on được điều chế trong bước 1 theo cách tương tự như được mô tả trong bước 8 của Ví dụ 1 (0,16mmol, hiệu suất: 98%).

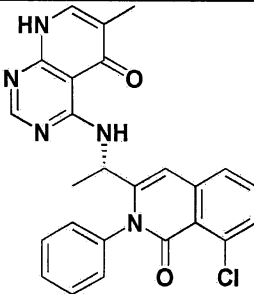
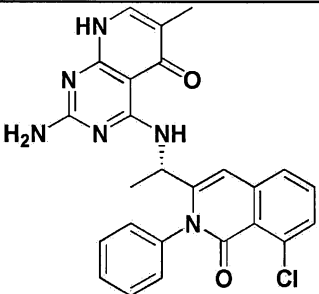
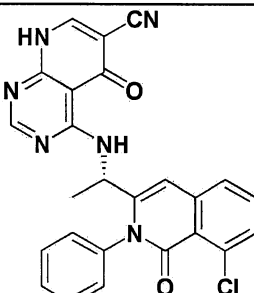
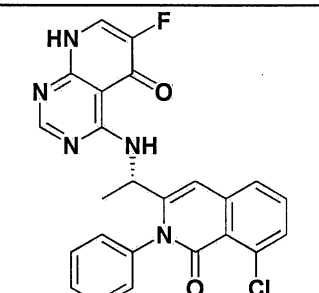
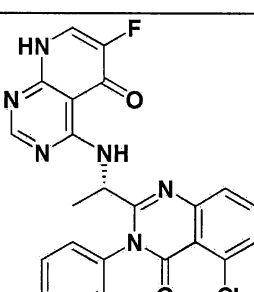
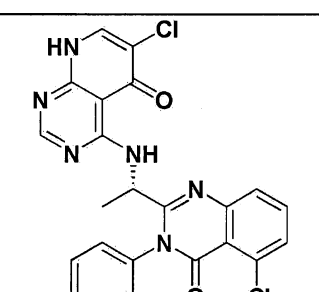
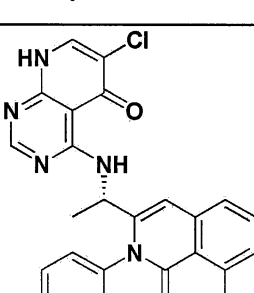
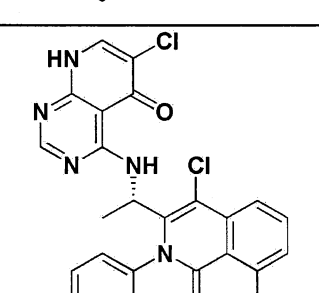
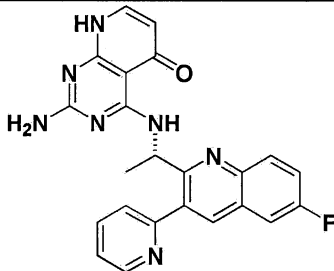
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,82 (br s, 1H), 7,99 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 9,48-7,63 (m, 5H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,03-5,11 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

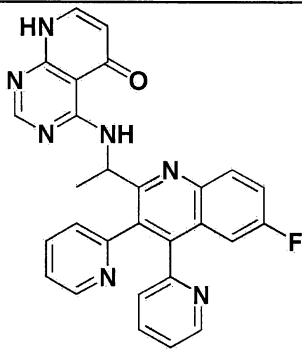
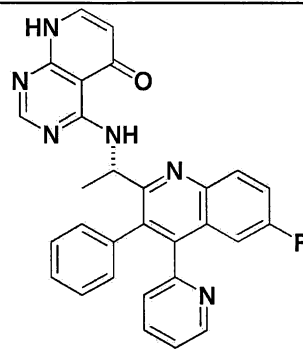
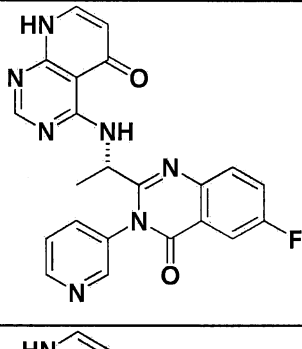
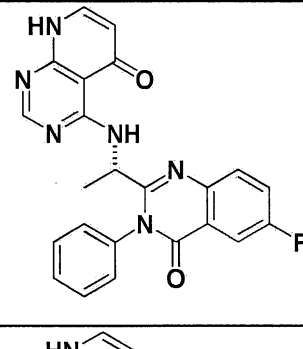
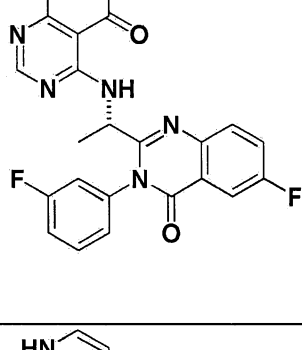
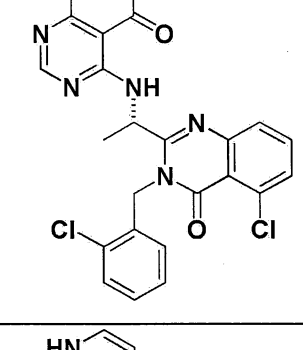
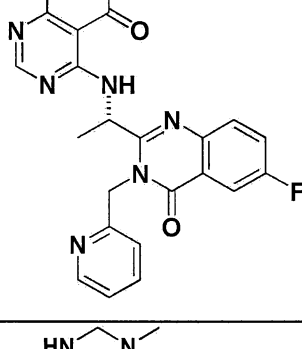
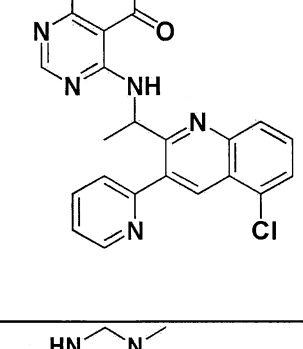
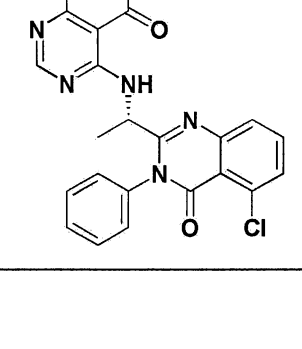
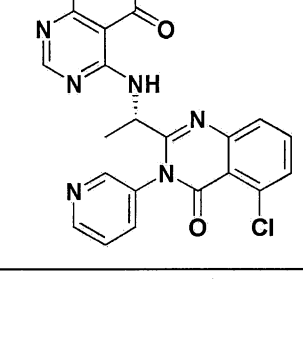
Công thức của các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ từ 1 đến 98 được thể hiện trong Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1

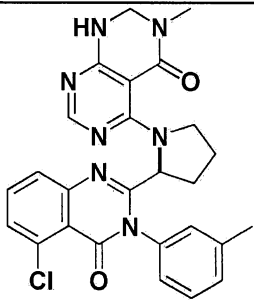
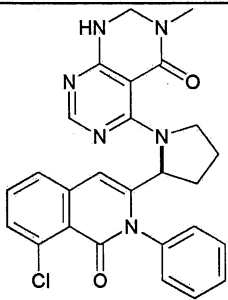
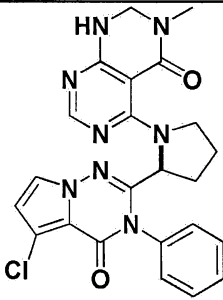
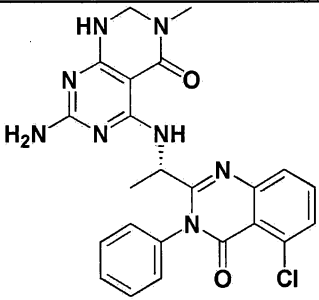
Ví dụ	Công thức	Ví dụ	Công thức
1		2	
3		4	
5		6	
7		7-1	

8			
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

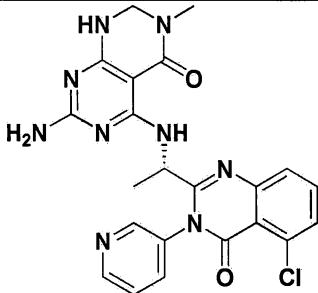
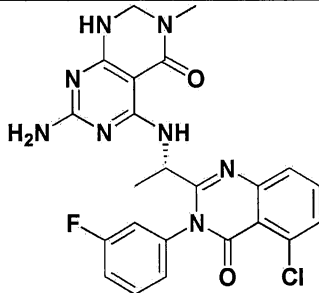
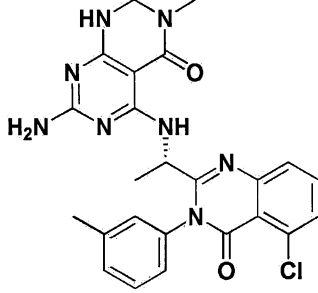
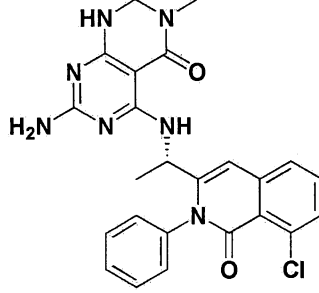
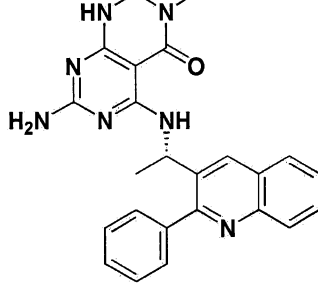
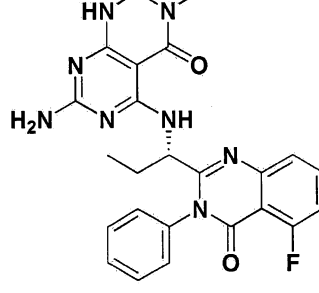
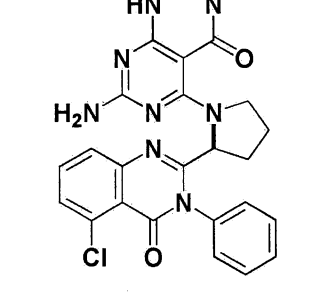
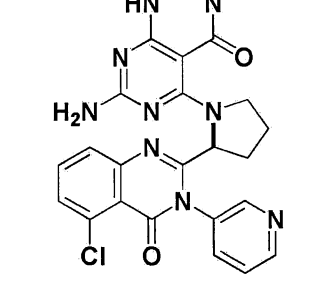
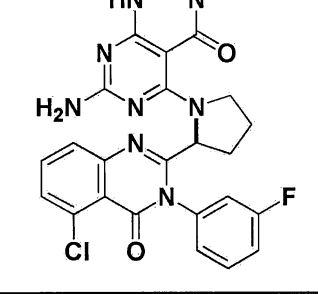
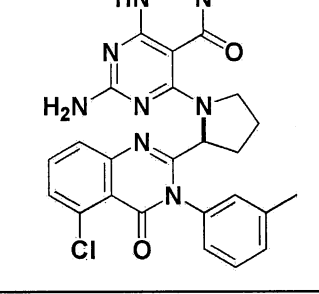
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25			

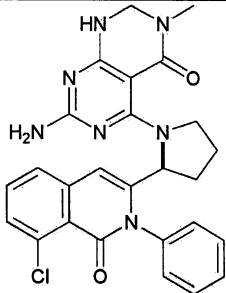
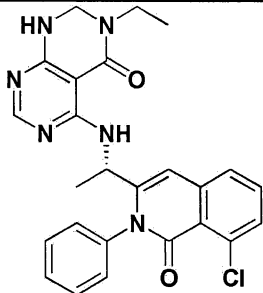
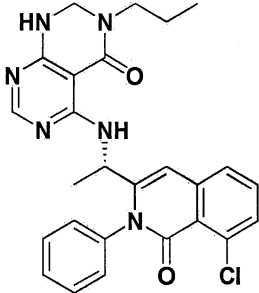
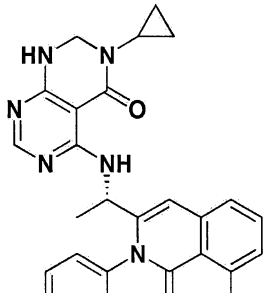
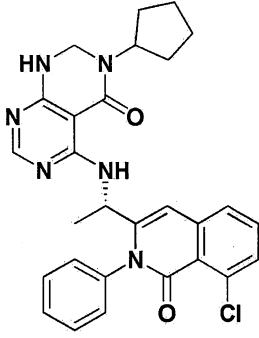
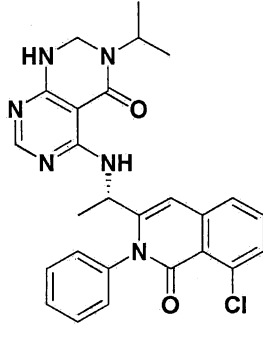
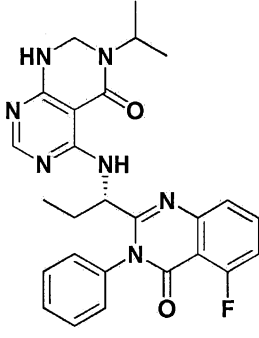
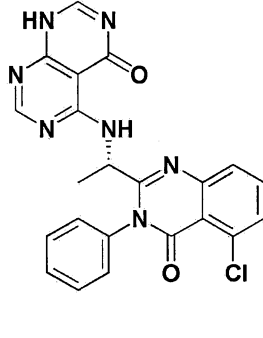
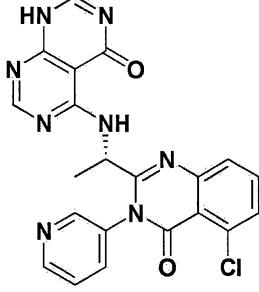
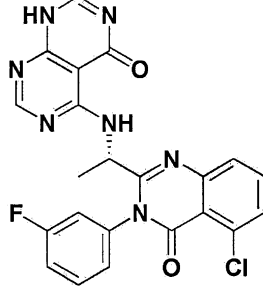
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

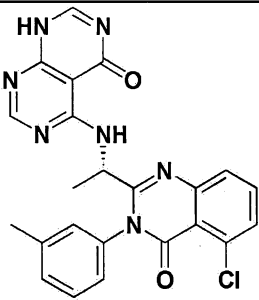
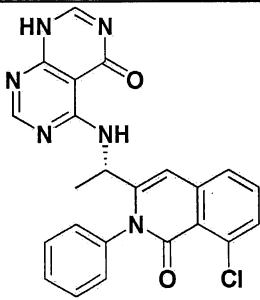
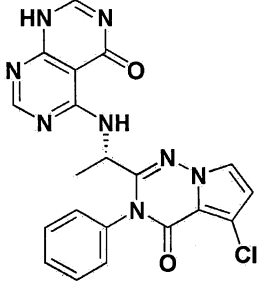
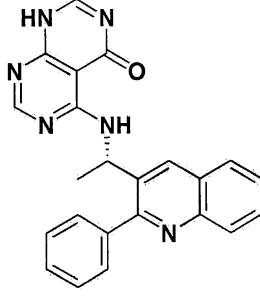
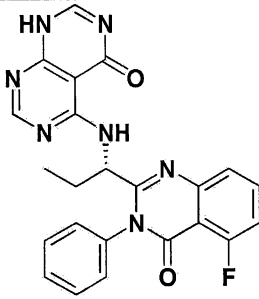
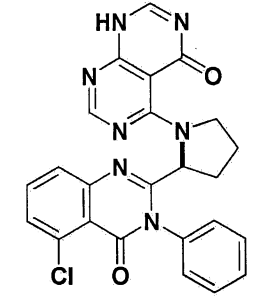
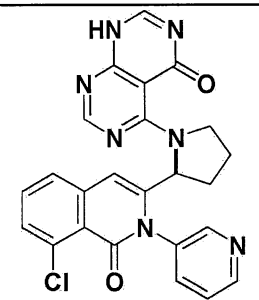
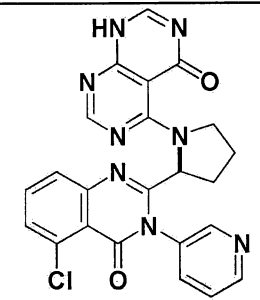
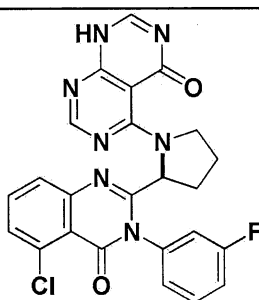
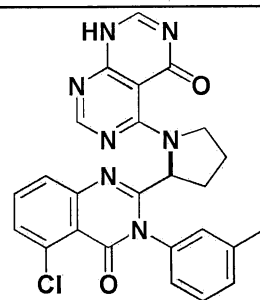
36		37	
38		39	
39-1		40	
41		42	
43		44	

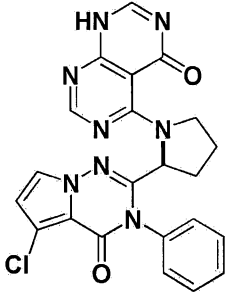
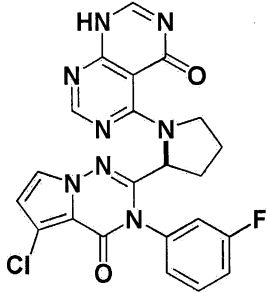
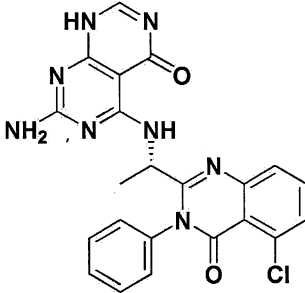
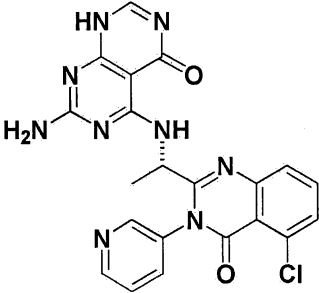
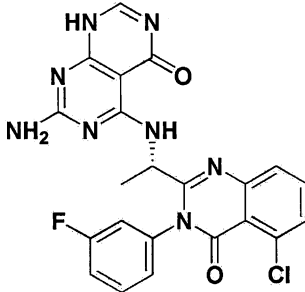
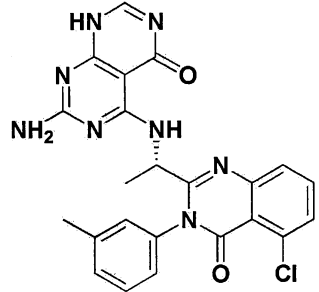
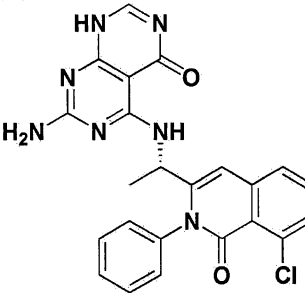
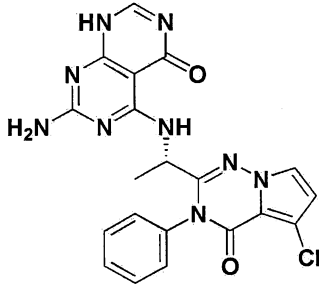
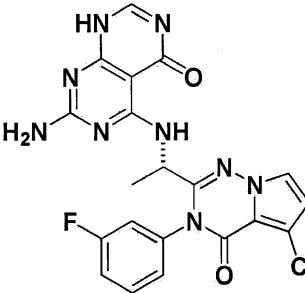
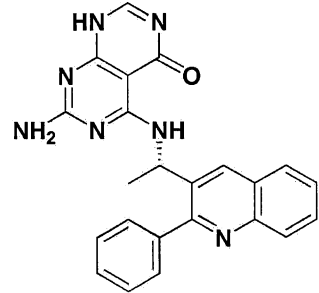
45		46	
47		48	

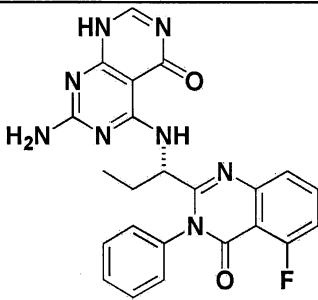
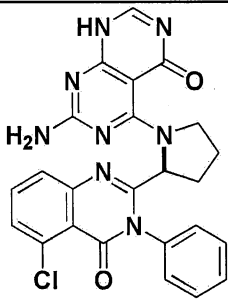
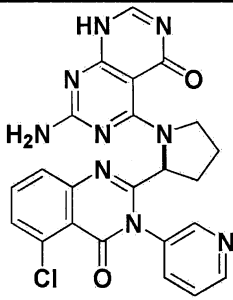
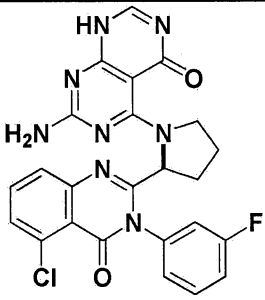
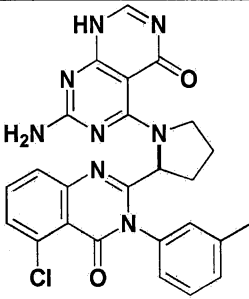
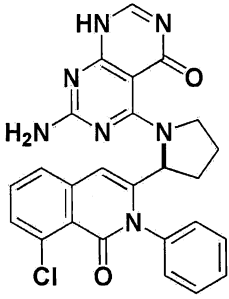
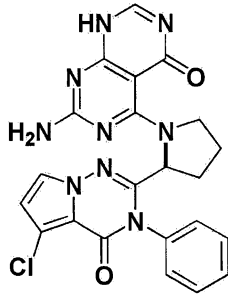
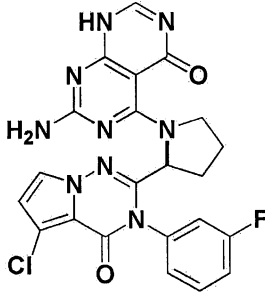
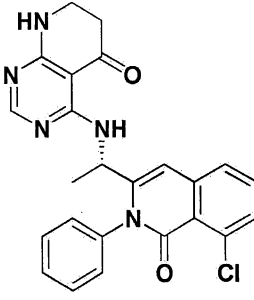
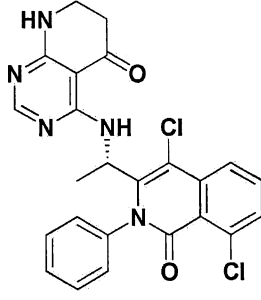
Bảng 2

Ví dụ	Công thức	Ví dụ	Công thức
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

Ví dụ thử nghiệm 1: ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza alpha (PI3K α)

Việc ức chế phosphatidylinositol 3 kinaza alpha (PI3K α) bằng các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ 1 ~ 98 được thực hiện bằng thử nghiệm sau đây. Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất được xác định trong các điều kiện sau: ATP = 10 μ M, và nồng độ mẫu = 100nM.

Bước 1: Tế bào ung thư vú của người (MDA-MB-453) được nuôi cấy trong môi trường DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*: Môi trường đại bàng biến tính Dulbecco, Hyclon, SH30243,01) được bổ sung thêm 10% huyết thanh bào thai bò (Hyclon, USA) được phân phối vào đĩa 12 lỗ ở mật độ là 1.000.000 tế bào/lỗ. Các tế bào được làm ổn định trong điều kiện 37°C CO₂ trong 24 giờ và tiếp theo được xử lý bằng mỗi hợp chất trong 1,5 giờ. Các tế bào được xử lý bằng 10ng/ml EGF (Epidermal Growth Factor: Yếu tố tăng trưởng biểu bì, 10 μ g/ml; R&D, 2150-C5) để làm gia tăng hoạt tính nội bào của PI3K alpha. 5 phút sau đó, môi trường được gạn ra và các tế bào được rửa bằng PBS lạnh (phosphate buffered saline: Dung dịch muối đệm phosphat, Gibco, 14190-250). Tiếp theo, PBS được loại bỏ hoàn toàn bằng cách sử dụng pipet. Phép tách Tây được thực hiện như được mô tả trong bước 2 để đánh giá hoạt tính PI3K alpha nội bào.

Bước 2: Phép tách Tây

Các tế bào đã được kích thích được chuyển vào ống dung tích 1,5ml, tiếp theo ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút (rpm) trong 1 phút. 100 μ l Dung dịch đệm RIPA (*radioimmunoprecipitation assay buffer*: Dung dịch đệm thử nghiệm kết tủa miễn dịch phóng xạ), 50mM Tris-HCl, 5mM EDTA, 150mM NaCl, 1% NP-40, 1mM PMSF, độ pH=8,0; ELPIS, Korea) được thêm vào hỗn hợp thu được, hỗn hợp này được bảo quản trong tủ lạnh ở 4°C trong 12 giờ. Việc ly tâm được thực hiện ở 4°C ở tốc độ 14.000 vòng/phút trong 20 phút. Chất nổi lên trên được chuyển sang ống dung tích 1,5ml mới. Protein được xác định số lượng bằng phương pháp BCA (bicinchoninic acid: axit bixinchonic) và các mẫu được điều chế. Thành phần của mẫu là như sau: Dung dịch đệm mẫu (ELPIS, EBA-1052) 5X, protein 10 μ g, và 1X dung dịch đệm mẫu để tạo ra tổng thể tích là 20 μ l. Mẫu này được đun nóng ở 100°C trong 5 phút. Hơi nước bay hơi lên được ngưng tụ lại trong tủ lạnh. Chất lỏng bị biến màu trên thành sẽ được nhỏ xuống bằng cách ly tâm trong 1 vài giây. Mẫu sẽ được biến đổi thành gel acrylamit 10% SDS

(Natri Dodecyl Sulfate) để tách chiết. Protein đã được tách ra sẽ được biến đổi thành màng PVDF (poly-vinyl diflorua), tiếp theo được cho phản ứng với kháng thể pAkt (phospho protein kinaza B) (Ser473 hoặc Thr308; Cell signaling, 9271s hoặc 13038s) trong 12 giờ ở 4°C. Màng này được rửa bằng TBST (Dung dịch muối đệm Tris với Tween 20, 10mM Tris-HCl, pH=7,5, 150mM NaCl, 0,1% Tween-20) ba lần, mỗi lần 5 phút, kháng thể thứ hai (kháng thể thỏ, Santacruz,sc-2004) được thêm vào hỗn hợp thu được, tiếp theo cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Màng được rửa bằng TBST 3 lần, mỗi lần 10 phút, ECL (*enhanced chemiluminescence*: Chất phát quang hóa học tăng cường, Thermo, NCI34095KR) được phun vào hỗn hợp thu được. Các dải được phát hiện bằng cách sử dụng LAS-3000.

Ví dụ thử nghiệm 2: ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza beta (PI3K β)

Việc ức chế phosphatidylinositol 3 kinaza beta (PI3K β) bằng các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ 1 ~ 98 được thực hiện bằng thử nghiệm sau đây. Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất được xác định trong các điều kiện sau: ATP = 10uM, và nồng độ mẫu = 100nM.

Tế bào ung thư tuyến tiền liệt của người (tế bào PC3) được nuôi cấy trong môi trường DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*, Hyclon, SH30243,01) được bổ sung thêm 10% huyết thanh bào thai bò (Hyclon, USA) được phân phối vào đĩa 12 lỗ ở mật độ là 1.000.000 tế bào/lỗ. Các tế bào được làm ổn định trong điều kiện 37°C CO₂ trong 24 giờ và tiếp theo được xử lý bằng mỗi hợp chất trong 1,5 giờ. Các tế bào được xử lý bằng 10ng/ml LPA (axit lysophosphatidic, 10μg/ml; R&D, 2150-C5) để làm gia tăng hoạt tính nội bào của PI3K beta. 5 phút sau đó, môi trường được gạn ra và các tế bào được rửa bằng PBS lạnh (Gibco, 14190-250). Tiếp theo, PBS được loại bỏ hoàn toàn bằng cách sử dụng pipet. Phép thẩm tách Tây được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ thử nghiệm 1 để đánh giá hoạt tính PI3K beta trong tế bào.

Ví dụ thử nghiệm 3: ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza gama (PI3K γ)

Việc ức chế phosphatidylinositol 3 kinaza gama (PI3K γ) bằng các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ 1 ~ 98 được thực hiện bằng thử nghiệm sau đây. Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất được xác định trong các điều kiện sau: ATP = 10uM, và nồng độ mẫu = 100nM.

Đại thực bào (RAW264,7) được nuôi cấy trong môi trường DMEM (Dulbecco's *Modified Eagle Medium*, Hyclon, SH30243,01) được bổ sung thêm 10% huyết thanh bào thai bò (Hyclon, USA) được phân phối vào đĩa 12 lỗ ở mật độ là 1.000.000 tế bào/lỗ. Các tế bào được làm ổn định trong điều kiện 37°C CO₂ trong 24 giờ và tiếp theo được xử lý bằng mỗi hợp chất trong 1,5 giờ. Các tế bào được xử lý bằng 10ng/ml C5a (thành phần bổ sung 5a, 10µg/ml; R&D, 2150-C5) để làm gia tăng hoạt tính nội bào của PI3K gama. 5 phút sau đó, môi trường được gạn ra và các tế bào được rửa bằng PBS lạnh (Gibco, 14190-250). Tiếp theo, PBS được loại bỏ hoàn toàn bằng cách sử dụng pipet. Phép thẩm tách Tây được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của Ví dụ thử nghiệm 1 để đánh giá hoạt tính PI3K gama trong tế bào.

Ví dụ thử nghiệm 4: ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza delta (PI3K δ)

Việc ức chế phosphatidylinositol 3 kinaza delta (PI3K δ) bằng các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ 1 ~ 98 được thực hiện bằng thử nghiệm sau đây. Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất được xác định trong các điều kiện sau: ATP = 10uM, và nồng độ mẫu = 100nM.

Tế bào Raji được nuôi cấy trong môi trường RPMI1640 (Hyclone, SH30027,02) được bổ sung thêm 10% huyết thanh bào thai bò (Hyclon, USA) được phân phối vào đĩa 12 lỗ ở mật độ là 1.000.000 tế bào/lỗ. Các tế bào được làm ổn định trong điều kiện 37°C CO₂ trong 24 giờ và tiếp theo được xử lý bằng mỗi hợp chất trong 1,5 giờ. Các tế bào được xử lý bằng 0,25µg/ml IgM (*immunoglobulin M*: Globulin miễn dịch M, Southern Biotech, USA) để làm gia tăng hoạt tính nội bào của PI3K delta. 30 phút sau đó, môi trường được gạn ra và các tế bào được rửa bằng PBS lạnh (Gibco, 14190-250). Tiếp theo, PBS được loại bỏ hoàn toàn bằng cách sử dụng pipet. Phép thẩm tách Tây được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 of Ví dụ thử nghiệm 1 để đánh giá hoạt tính PI3K delta trong tế bào.

Việc ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza alpha, beta, gama, và delta (PI3K α, β, γ, và δ) bằng các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ 1 ~ 98 được thực hiện và kết quả thu được trong Ví dụ thử nghiệm 1 ~ 4 được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ	PI3 kinaza (p110 α /p85 α)(h)	PI3 kinaza (p110 β /p86 α)(h)	PI3 kinaza (p120 γ)(h)	PI3 kinaza (p110 δ /p85 α)(h)
1	+	++	++	+++
2	+	+	++	+++
3	+	+	++	+++
4	+	+	++	+++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	+++
7	+	+	+	+++
7-1	+	+	+	++
8	+	+	++	+++
9	+	+	++	+++
10	+	+	++	+++
11	+	+	++	+++
12	+	+	++	+++
13	+	+	++	+++
14	+	+	++	++
15	++	++	++	+++
16	+	+	++	++
17	+	+	++	++
18	++	++	++	+++
19	+	+	+	+
20	+	+	++	+++
21	++	++	++	+++
22	+	+	++	+++
23	+	+	++	+++
24	+	+	++	++
25	+	+	+++	+++
26	+	+	+	++
27	+	+	++	++

28	+	+	+	++
29	+	+	++	+++
30	+	+	++	+++
31	+	+	+	++
32				+
33	+	+	++	+++
34			++	+++
35			++	++
36			++	+++
37			++	+++
38	++	+	+++	+++
39			++	++
39-1			+++	++
40	+	+	++	+++
41			++	++
42			++	++
43			+	+
44			++	+++
45			++	++
46			++	+++
47			++	++
48			+++	+++
49			++	+++
50			++	+++
51			++	+++
52			+++	+++
53			++	++
54			++	++
55			++	++
56			+	+
57			++	+

58			+	+
59			+	+
60	+	+	++	++
61	+	+	+	+
62	+	+	+	+
63	+	+	+	+
64			+	+
65			+	+
66			+	++
67			+	+
68			+	+
69			+	++
70			++	++
71			+	++
72			+	+
73			+	+
74			+	+
75			+	++
76			+	+
77			+	+
78			+	+
79	+	+	+	+
80			+	+
81			++	++
82			++	++
83			+	+
84			++	++
85	+	+	++	++
86			++	++
87			++	+++
88	++	++	++	++

89			++	++
90			+	+
91			+	+
92			+	+
93			+	+
94			++	++
95	+	+	++	++
96			+	+
97			++	+++
98	+	++	++	+++

Trong Bảng 3:

+ là 'lớn hơn 500nM';

++ là 'từ 10nM đến tối đa 500nM'; và

+++ là 'tối đa đến 10uM'.

Như được thể hiện trong Bảng 3, kết quả của việc nghiên cứu ức chế PI3K α , β , γ , và δ bằng hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế là tuyệt vời trong việc ức chế hoạt tính PI3K α , β , γ , và δ . Cụ thể là, hợp chất ức chế hoạt tính của PI3 kinaza γ hoặc δ thậm chí ở nồng độ rất thấp.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể hoạt động làm chất ức chế PI3 kinaza, sao cho chúng có thể được sử dụng một cách hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza including bệnh ung thư như tình trạng huyết ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư kết tràng, u ác tính màng bụng, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, sacom xương, xơ hóa khối u, và khối u não; bệnh tự miễn như viêm đa khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ 1, tăng năng tuyến giáp, chứng nhược cơ, bệnh Crohn, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh vảy nến, thiếu máu ác tính tự miễn, và hội chứng Sjogren; và bệnh hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính(COPD), bệnh viêm mũi, bệnh hen, viêm phế quản

mạn tính, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh bụi silic phổi, bệnh saccit phổi, viêm màng phổi, viêm phế nang, viêm mạch, tràn khí, bệnh viêm phổi, và giãn phế quản.

Phương pháp điều chế theo sáng chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng từ 1 đến 3 là các phương pháp mới không chỉ tạo điều kiện thuận lợi để điều chế các hợp chất có Công thức 11, 20, và 23, các hợp chất này là hợp chất trung gian của hợp chất có công thức 1, mà còn tạo ra các bước khác nhau để điều chế hợp chất có công thức 1 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau các hợp chất trung gian được thể hiện bằng Công thức 11, 20, và 23 với hợp chất mà có thể phản ứng với nhóm thế của các hợp chất này.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế bột

Hợp chất có công thức 1	2g
Lactosa	1g

Bột được điều chế bằng cách trộn tất cả các thành phần trên đây, hỗn hợp này được nạp đầy vào túi kín khí theo phương pháp thông thường để điều chế bột.

Ví dụ điều chế 2: Điều chế viên nén

Hợp chất có công thức 1	100 mg
Tinh bột ngô	100 mg
Lactosa	100 mg
Magie stearat	2 mg

Viên nén được điều chế bằng cách trộn tất cả các thành phần trên đây bằng phương pháp thông thường để điều chế viên nén.

Ví dụ điều chế 3: Điều chế viên nang

Hợp chất có công thức 1	100 mg
Tinh bột ngô	100 mg
Lactosa	100 mg
Magie stearat	2 mg

Viên nang được điều chế bằng cách trộn tất cả các thành phần trên đây, hỗn hợp này được nạp đầy vào gelatin viên nang theo phương pháp thông thường để điều chế viên nang.

Ví dụ điều chế 4: Điều chế dung dịch tiêm

Hợp chất có công thức 1	100 mg
Manitol	180 mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	26 mg
Nước cất	2974 mg

Dung dịch tiêm được điều chế bằng cách trộn tất cả các thành phần trên đây bằng phương pháp thông thường để điều chế dung dịch tiêm.

Ví dụ điều chế 5: Điều chế thực phẩm chức năng

Hợp chất có công thức 1	500 ng
Vitamin A axetat	70 mg
Vitamin E	1,0 mg
Vitamin B1	0,13 mg
Vitamin B2	0,15 mg
Vitamin B6	0,5 mg
Vitamin B12	0,2 μg
Vitamin C	10 mg
Biotin	10 μg
Axit nicotinic	1,7 mg
Axit folic	50 μg
Canxi pantotenat	0,5 mg
Chất khoáng	Lượng thích hợp
Sắt sulfat	1,75 mg

Kẽm oxit	0,82 mg
Magie cacbonat	25,3 mg
Kali phosphat monobazơ	15 mg
Kali phosphat dibazơ	55 mg
Kali xitrat	90 mg
Canxi cacbonat	100 mg
Magie clorua	24,8 mg

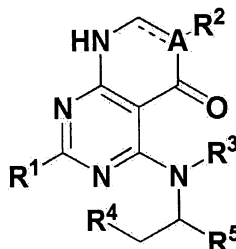
Vitamin và các chất khoáng được trộn với nhau theo tỷ lệ thành phần được ưu tiên đối với thực phẩm chức năng. Tuy nhiên, tỷ lệ thành phần này có thể được điều chỉnh. Các thành phần được trộn với nhau theo phương pháp thông thường để điều chế thực phẩm chức năng và tiếp theo chế phẩm dùng trong thực phẩm chức năng được điều chế theo phương pháp thông thường.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng, các khái niệm và các phương án cụ thể được mô tả trong phần Mô tả trên đây có thể được sử dụng một cách dễ dàng trên cơ sở biến đổi hoặc sử dụng các phương án khác để thực hiện các mục đích giống nhau của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng biết rõ rằng, các phương án tương đương như thế sẽ không đi trệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế như được đề cập đến trong Yêu cầu bảo hộ sau đây.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dùng của nó:

Công thức 1



trong công thức 1:

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

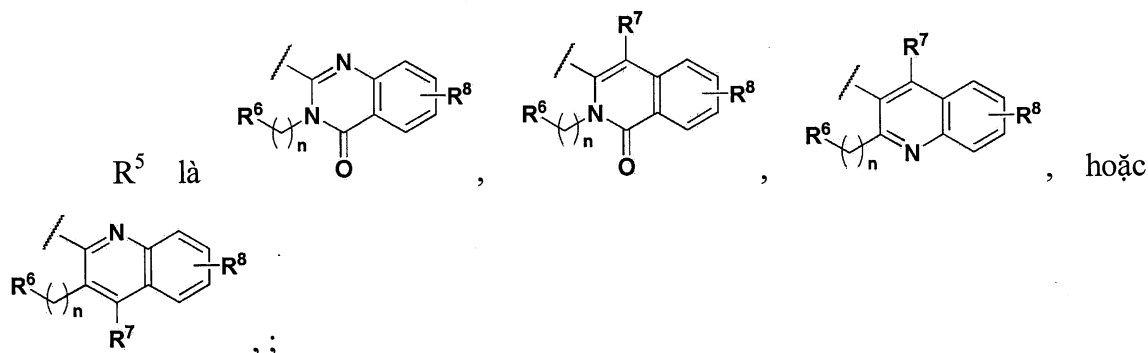
A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nito (N);

R¹ nguyên tử hydro (H) hoặc -NH₂;

R² là H, -CN, C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc halogen;

R³ và R⁴ độc lập là H hoặc C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; hoặc

R³ và R⁴ có thể tạo ra heteroxycloalkyl không được thế có từ 5 đến 7 cạnh chứa một nguyên tử N cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 ~ 3,

R⁶ là C₆₋₁₀ aryl không được thế hoặc được thế hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn

từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó nhóm aryl được thế và heteroaryl được thế nêu trên có thể có một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và C₁₋₅ alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

R⁷ và R⁸ độc lập là H, halogen, -CN, C₆₋₁₀ aryl không được thế hoặc được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁₋₅ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -NR⁹R¹⁰, trong đó R⁹ và R¹⁰ độc lập là H, C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁₋₅ alkylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆₋₁₀ aryl không được thế hoặc được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó các nhóm C₆₋₁₀ aryl được thế, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế, và heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh được thế này có thể có một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

2. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

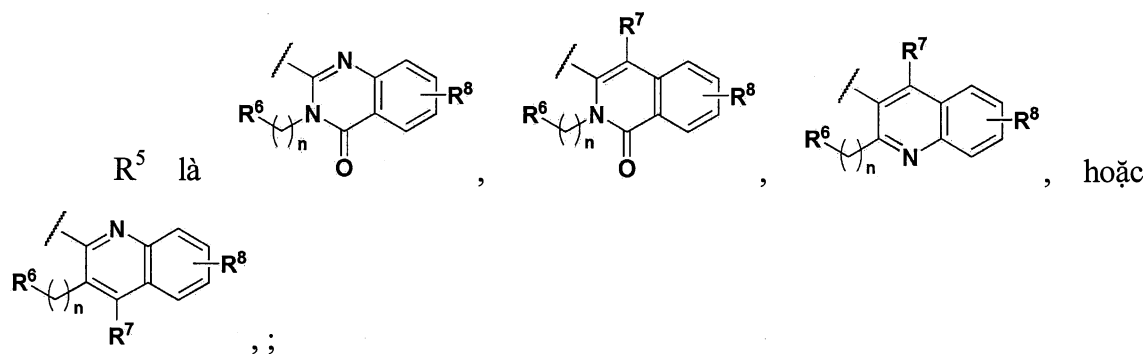
A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nitơ (N);

R¹ là H hoặc -NH₂;

R² là H, -CN, C₁₋₃ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃₋₅ xycloalkyl không được thế hoặc halogen;

R³ và R⁴ độc lập là H hoặc C₁₋₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; hoặc

R³ và R⁴ có thể tạo ra heteroxycloalkyl không được thế có từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của N cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 hoặc 1,

R^6 là C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó nhóm aryl được thế và heteroaryl được thế nêu trên có thể có một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

R^7 là H, halogen, C_{6-10} aryl không được thế hoặc được thế, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó nhóm aryl được thế và heteroaryl được thế nêu trên có thể có một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

R^8 là H, halogen, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-3} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

3. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó:

--- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nitơ (N);

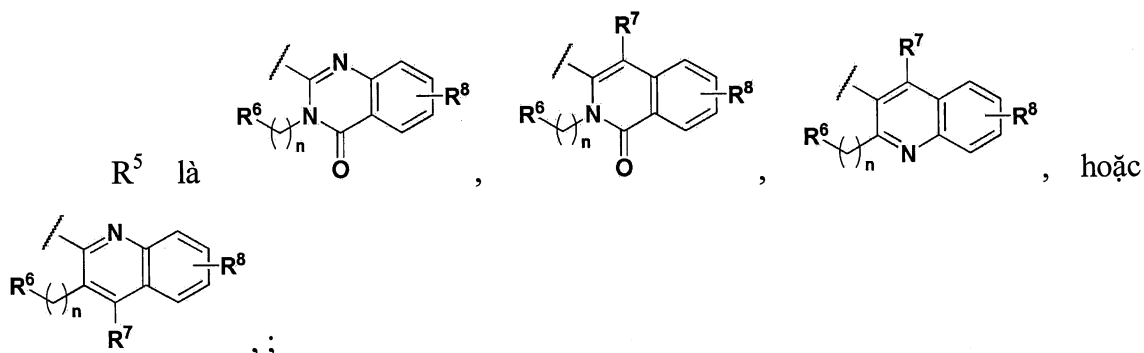
R^1 là H hoặc $-NH_2$;

R^2 là H, $-CN$, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{3-5} xycloalkyl không được thế hoặc halogen;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; hoặc

R^3 và R^4 có thể tạo ra heteroxycloalkyl không được thể có từ 5 đến 7 cạnh chứa một nguyên tử N cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 hoặc 1,

R^6 là phenyl hoặc pyridinyl không được thể hoặc được thể,

trong nhóm phenyl và pyridinyl được thể nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là có thể được thể;

R^7 là H, halogen, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 7 cạnh không được thể hoặc được thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của N, trong đó nhóm aryl và heteroaryl được thể nêu trên có thể có một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

R^8 là H, halogen, hoặc C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

4. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

--- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là nguyên tử cacbon (C) hoặc nguyên tử nitơ (N);

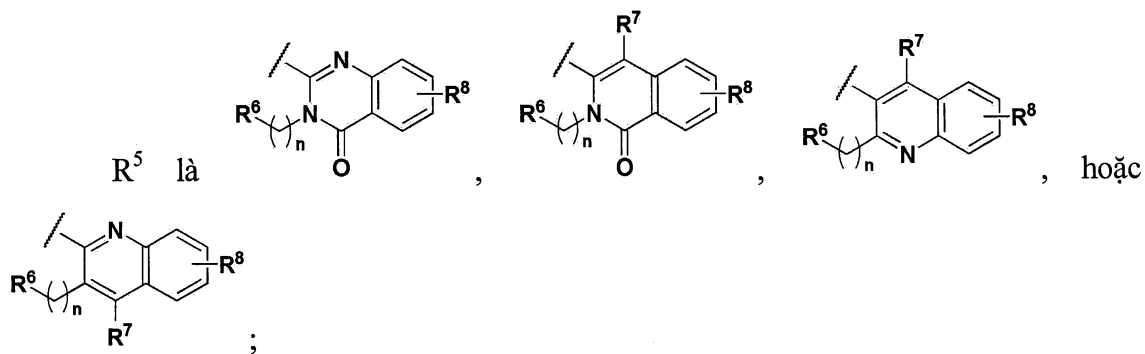
R^1 là H hoặc $-NH_2$;

R^2 là H, -F, -Cl, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, hoặc xyclopentyl;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc metyl; hoặc

R^3 và R^4 có thể tạo ra pyrrolidin cùng với nguyên tử mà được liên kết vào đó; và



trong đó, n là một số nguyên trong số 0 hoặc 1,

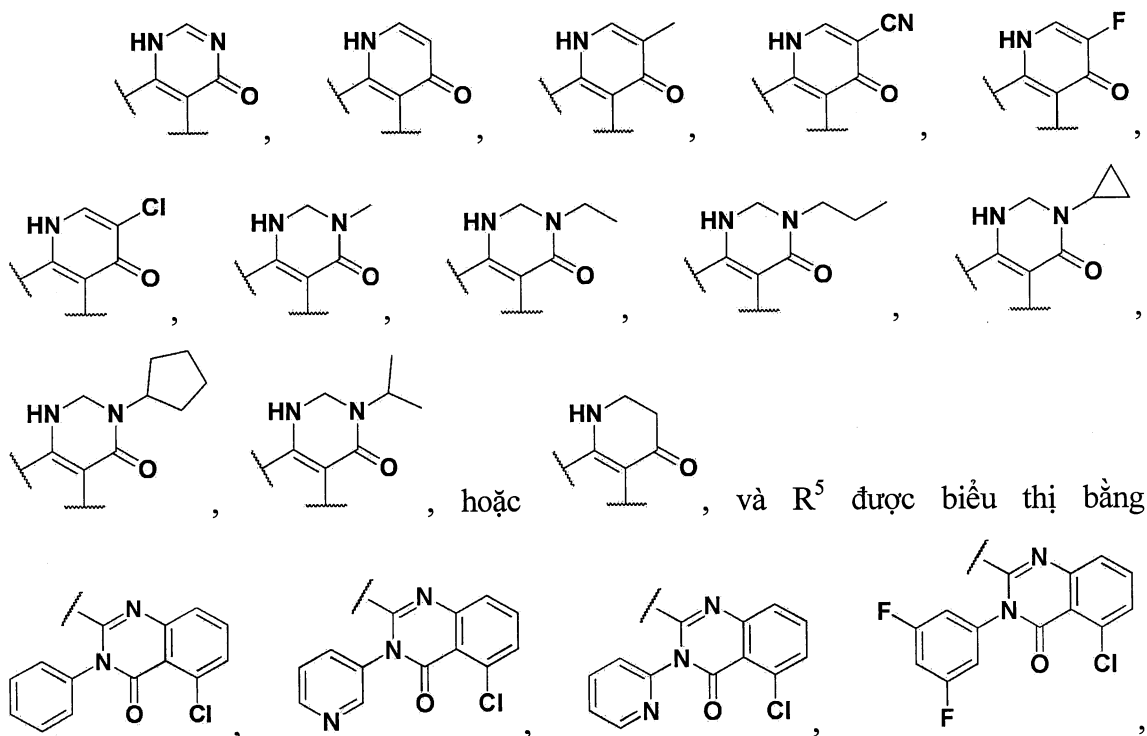
R^6 là phenyl hoặc pyridinyl không được thế hoặc được thế,

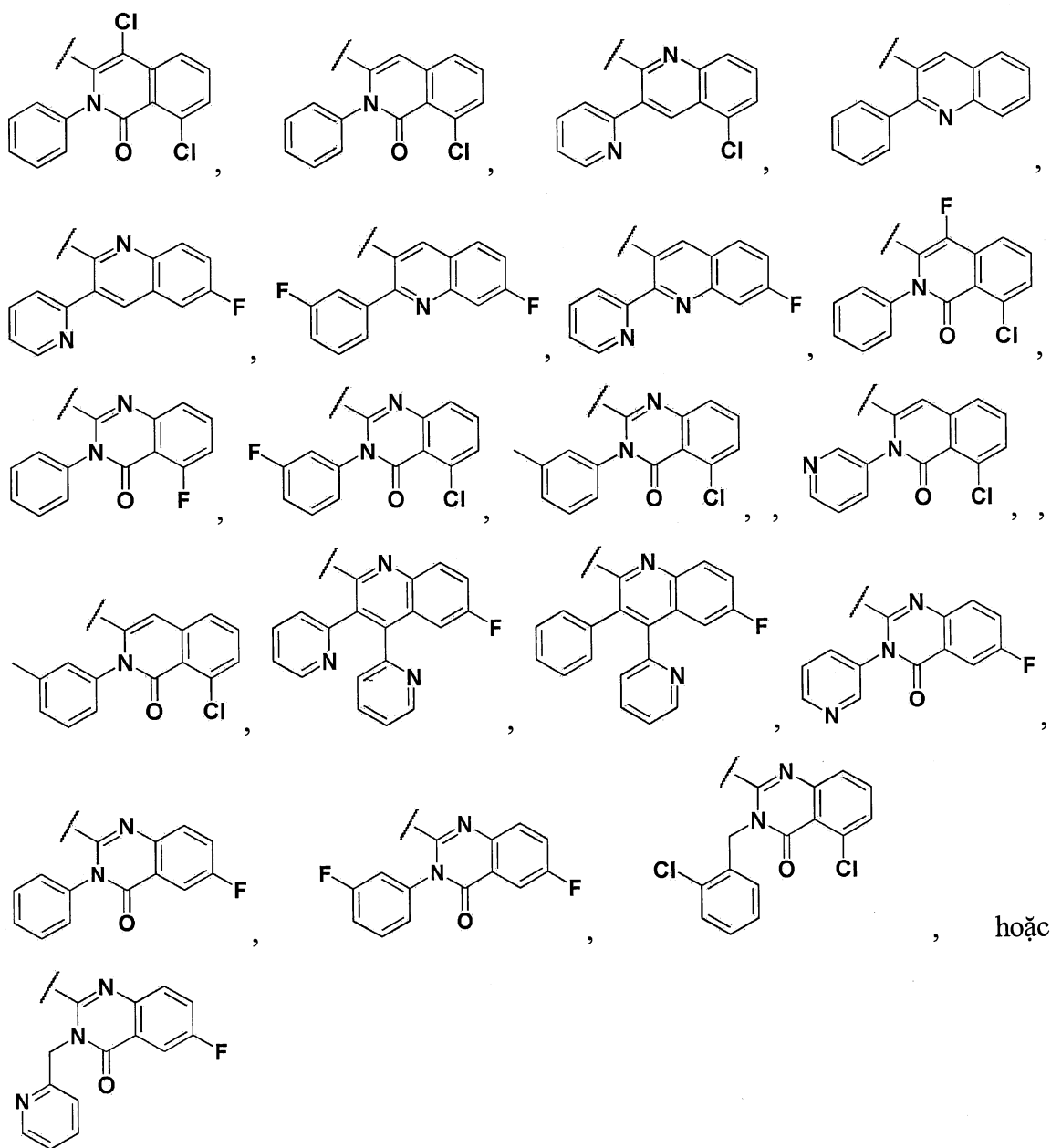
trong nhóm phenyl và pyridinyl được thế nêu trên, một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, và methyl là có thể được thế;

R^7 là H, -F, -Cl, hoặc pyridinyl; và

R^8 là H, -F, hoặc -Cl.

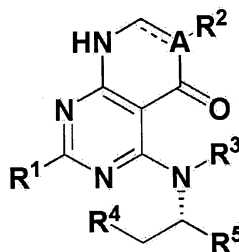
5. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó vòng chứa A và R^2 được biểu thị bằng công thức:





6. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 1 là hợp chất đặc trưng có công thức 1A:

Công thức 1A



trong công thức 1A,

---, A, R¹, R², R³, R⁴, và R⁵ là như được xác định theo điểm 1.

7. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 1 là được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

<1> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<2> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<3> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<4> 4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<5> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<6> 4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<7> 4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<8> 4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<9> 4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)ethylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <10> 4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <11> 4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <12> 4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <13> 4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <14> 4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <15> 2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <16> 2-amino-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <17> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <18> 2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <19> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;
- <20> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <21> 4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <22> 6-clo-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <23> 6-clo-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<24> 6-clo-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<25> 2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<26> 4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<27> 4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<28> 4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<29> 4-((1-(6-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<30> 4-((1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<31> 4-((1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<32> 4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<33> 4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<34> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<35> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<36> 5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<37> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<38> 5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<39> 3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<40> 5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<41> 5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<42> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<43> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<44> 5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<45> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<46> 5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<47> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<48> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<49> 7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<50> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<51> 7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

- <52> 7-amino-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <53> 7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <54> 7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <55> 7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <56> 7-amino-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <57> 7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <58> 7-amino-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <59> 5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-ethyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <60> 5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <61> 5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-cyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <62> 5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-cyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <63> 5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <64> 5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <65> 5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<66> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<67> 5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<68> 5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<69> 5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<70> 5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<71> 5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<72> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<73> 5-(2-(8-clo-1-oxo-2-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<74> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<75> 5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<76> 5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<77> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<78> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<79> 7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<80> 7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<81> 7-amino-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<82> 7-amino-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<83> 7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<84> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<85> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<86> 7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<87> 7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<88> 7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<89> 4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on; và

<90> 4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on.

8. Hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 1 là được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

<1> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<2> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <3> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <4> (S)-4-((1-(5-clo-3-(3,5-diflophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <5> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <6> (S)-4-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <7> (S)-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <8> (S)-4-((1-(7-flo-2-(3-flophenyl)quinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <9> (S)-4-(1-(7-flo-2-(pyridin-2-yl)quinolin-3-yl)ethylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <10> (S)-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <11> (S)-4-((1-(8-clo-4-flo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <12> (S)-4-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <13> (S)-4-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <14> (S)-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <15> (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <16> (S)-2-amino-4-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<17> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<18> (S)-2-amino-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<19> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril;

<20> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<21> (S)-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-6-flopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<22> (S)-6-clo-4-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<23> (S)-6-clo-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<24> (S)-6-clo-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<25> (S)-2-amino-4-((1-(6-flo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<26> (S)-4-((1-(6-flo-3,4-di(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<27> (S)-4-((1-(6-flo-3-phenyl-4-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<28> (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<29> (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

<30> (S)-4-((1-(6-flo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;

- <31> (S)-4-((1-(5-clo-3-(2-clobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <32> (S)-4-((1-(6-flo-4-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <33> (S)-4-((1-(5-clo-3-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on;
- <34> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <35> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <36> (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <37> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <38> (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <39> (S)-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <40> (S)-5-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <41> (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <42> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <43> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;
- <44> (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<45> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<46> (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<47> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<48> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<49> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<50> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<51> (S)-7-amino-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)etyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<52> (S)-7-amino-3-metyl-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)etyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<53> (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<54> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<55> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<56> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<57> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<58> (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<59> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-ethyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<60> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<61> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-cyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<62> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-cyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<63> (S)-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<64> (S)-5-(1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<65> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<66> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<67> (S)-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<68> (S)-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<69> (S)-5-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<70> (S)-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<71> (S)-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<72> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<73> (S)-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-(pyridin-3-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<74> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<75> (S)-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<76> (S)-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<77> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<78> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<79> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<80> (S)-7-amino-5-((1-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<81> (S)-7-amino-5-(1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethylamino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<82> (S)-7-amino-5-((1-(2-phenylquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<83> (S)-7-amino-5-((1-(5-flo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<84> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<85> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<86> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-3-(3-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<87> (S)-7-amino-5-(2-(5-clo-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

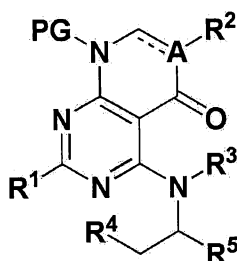
<88> (S)-7-amino-5-(2-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-on;

<89> (S)-4-((1-(8-clo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on; và

<90> (S)-4-((1-(4,8-diclo-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5(6H)-on.

9. Hợp chất trung gian có công thức 1B dưới đây hoặc chất đồng phân quay quang của nó:

Công thức 1B



trong công thức 1B,

---, A, R¹, R², R³, R⁴, và R⁵ là như được xác định theo điểm 1; và

PG là nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm t-butyloxycarbonyl (Boc), carbobenzyloxy (Cbz), 9-florenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), acetoxyl (Ac), benzoyl (Bz), benzyl (Bn), p-methoxybenzyl (PMB), 3,4-dimethoxybenzyl (DMPM), p-methoxyphenyl (PMP), tosyl (Ts), 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc), 2-trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc), và aryloxycarbonyl (Alloc).

10. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 2A bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 5 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 4 (bước 2);

điều chế hợp chất có công thức 7 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 5 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 6 (bước 3);

điều chế hợp chất có công thức 8 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 7 được điều chế trong bước 3 và hợp chất có công thức 2B trong điều kiện bazơ (bước 4);

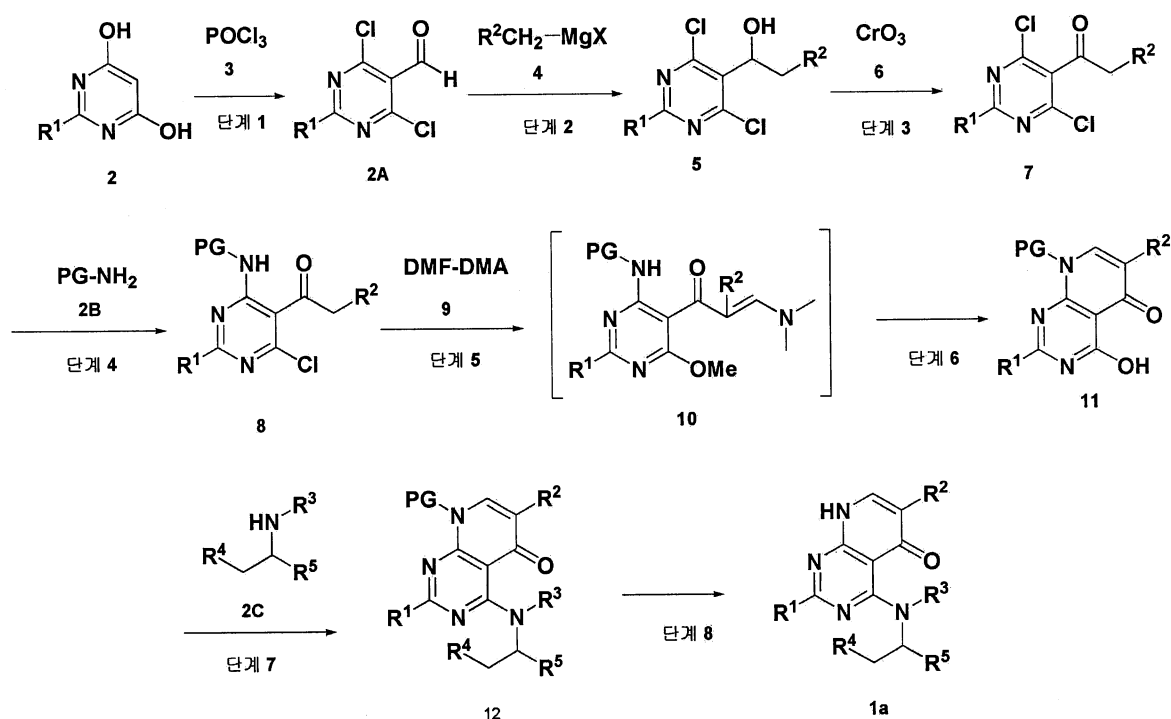
điều chế hợp chất có công thức 10 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 8 được điều chế trong bước 4 và hợp chất có công thức 9 (bước 5);

điều chế hợp chất có công thức 11 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 10 được điều chế trong bước 5 trong điều kiện axit (bước 6);

điều chế hợp chất có công thức 12 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 11 được điều chế trong bước 6 và hợp chất có công thức 2C (bước 7); và

điều chế hợp chất có công thức 1a bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 12 được điều chế trong bước 7 trong điều kiện axit (bước 8):

Sơ đồ phản ứng 1



trong sơ đồ phản ứng 1:

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1a là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó --- là liên kết đơn và A là cacbon, và R^1, R^2, R^3, R^4 , và R^5 là như được xác định theo điểm 1.

11. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 2 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 15 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A và hợp chất có công thức 14 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 17 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 15 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 16 (bước 2);

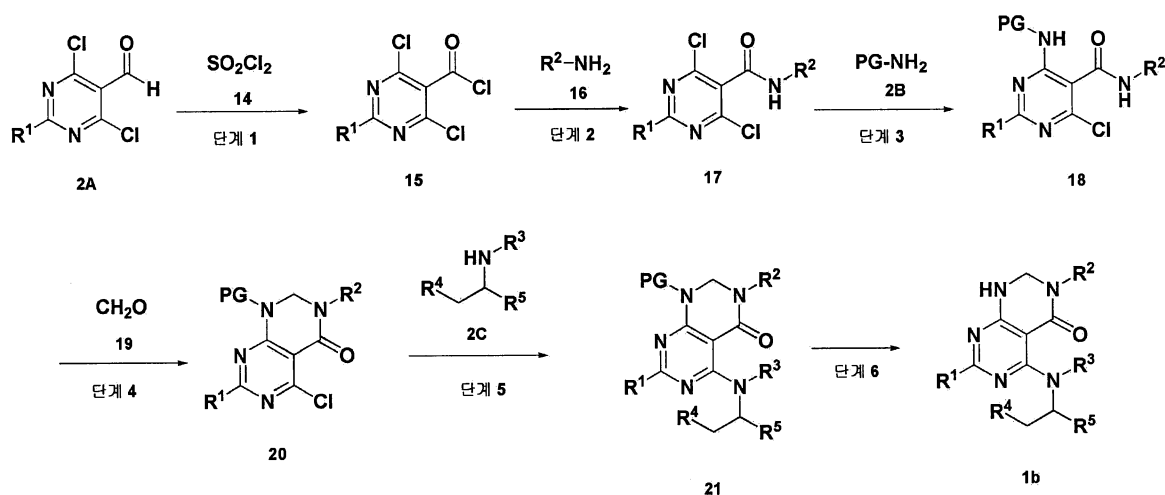
điều chế hợp chất có công thức 18 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 17 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 2B (bước 3);

điều chế hợp chất có công thức 20 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 18 được điều chế trong bước 3 và hợp chất có công thức 19 (bước 4);

điều chế hợp chất có công thức 21 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 20 được điều chế trong bước 4 và hợp chất có công thức 2C trong điều kiện bazơ (bước 5); và

điều chế hợp chất có công thức 1b bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 21 được điều chế trong bước 5 trong điều kiện axit (bước 6):

Sơ đồ phản ứng 2



trong sơ đồ phản ứng 2:

PG là nhóm bảo vệ amin;

hợp chất có công thức 1b là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó ---- là liên kết đơn và A là nito, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định theo điểm 1.

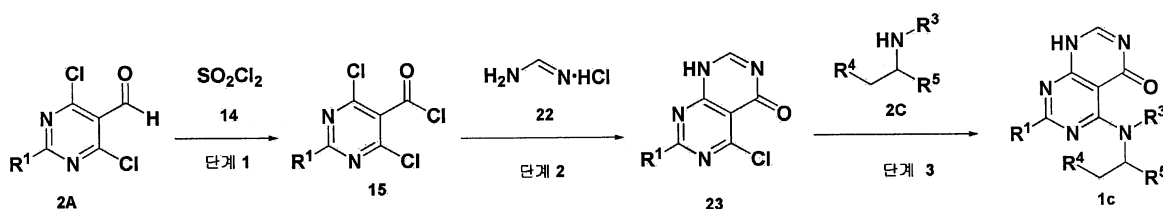
12. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, phương pháp này bao gồm các bước sau như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3 dưới đây:

điều chế hợp chất có công thức 15 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 2A và hợp chất có công thức 14 (bước 1);

điều chế hợp chất có công thức 23 bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 15 được điều chế trong bước 1 và hợp chất có công thức 22 (bước 2); và

điều chế hợp chất có công thức 1c bằng cách cho phản ứng cùng với nhau hợp chất có công thức 23 được điều chế trong bước 2 và hợp chất có công thức 2C trong điều kiện bazơ (bước 3):

Sơ đồ phản ứng 3



trong sơ đồ phản ứng 3:

hợp chất có công thức 1c là dẫn xuất của hợp chất có công thức 1, trong đó ---- là liên kết đơn và A là nito, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định theo điểm 1.

13. Dược phẩm để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm hoạt chất.

14. Sản phẩm thực phẩm có chức năng hỗ trợ sức khỏe để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc làm cải thiện bệnh có liên quan đến PI3 kinaza, trong đó sản phẩm này chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quay quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm hoạt chất.