



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

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

(11)



1-0034943

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/5377; A61K 31/541; A61K 31/55; A61K 31/551; A61K 31/553; C07D 519/00; A61P 19/02; A61P 29/00; A61P 35/00; A61P 43/00; A61P 9/10; A61K 31/519; A61P 11/00

(21) 1-2019-03048

(22) 27/11/2017

(86) PCT/JP2017/042443 27/11/2017

(87) WO 2018/097297 A1 31/05/2018

(30) 2016-229969 28/11/2016 JP

(45) 27/03/2023 420

(43) 25/09/2019 378A

(73) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

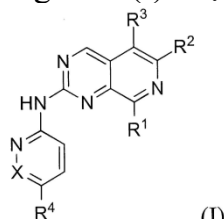
2-1, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000013, Japan

(72) MIZUNO, Tsuyoshi (US); SHIMADA, Tomohiro (JP); UNOKI, Gen (JP); MARUYAMA, Akinobu (JP); SASAKI, Kosuke (JP); YOKOSAKA, Takuya (JP); TAKAHASHI, Hiroshi (JP); HORIE, Kyohei (JP); SAKAI, Yuri (JP).

(74) Văn phòng Luật sư MINERVAS (MINERVAS)

(54) HỢP CHẤT PYRIDO[3,4-D]PYRIMIDIN, MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế DK4/6 tuyệt vời. Sáng chế là hợp chất được biểu thị bằng công thức (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập đến

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrido[3,4-d]pyrimidin và muối được dụng của nó. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất mà bộc lộ hoạt tính ức chế kháng kinaza phụ thuộc cyclin 4 và/hoặc kinaza phụ thuộc cyclin 6 (sau đây gọi tắt là “CDK4/6”) và hữu ích đối với việc ngăn chặn hoặc điều trị viêm khớp dạng thấp, chứng xơ cứng động mạch, xơ phổi, nhồi máu não, hoặc ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tăng trưởng tế bào, đó là một quy trình bao gồm sự tăng sinh và phân chia các tế bào, xảy ra để phản ứng với các tác nhân kích thích khác nhau.

Các điều kiện bệnh lý do sự tăng sinh quá mức của các tế bào, như là ung thư, được đặc trưng bởi quy trình chu kỳ tế bào không kiểm soát được và do đó quá trình tăng sinh quá mức của chu kỳ tế bào, ví dụ, dẫn đến sự bất thường ở các gen hoặc các protein mà điều chỉnh một cách trực tiếp hoặc gián tiếp quy trình chu kỳ tế bào. Các chất mà điều chỉnh sự tăng sinh quá mức của các tế bào qua sự kiểm soát chu kỳ tế bào có thể được sử dụng để điều trị các điều kiện bệnh lý đa dạng được đặc trưng bởi sự phát triển không thể kiểm soát hoặc không mong muốn của tế bào.

Quy trình chu kỳ tế bào là một quy trình phức tạp bao gồm sự chuyển hóa ở mức độ cao của các pha và nhiều các điểm kiểm soát.

Các kinaza phụ thuộc cyclin và các kinaza protein serin/threonin gắn kèm là các enzym nội bào có vai trò thiết yếu trong việc điều hòa sự phân chia và tăng sinh các tế bào. Các cấu trúc siêu phân tử xúc tác của các kinaza phụ thuộc cyclin được kích hoạt bởi cấu trúc siêu phân tử điều chỉnh đã biết như các cyclin, và nhiều cyclin được phát hiện ở các động vật có vú (NPL1).

Các protein nhạy cảm với khối u ác tính ở mắt (Rb) là một điểm protein kiểm soát để chuyển hóa từ pha G1 vào pha S trong chu kỳ tế bào. Protein Rb liên kết với nhóm gen mã hóa nhân tố phiên mã E2F và ức chế hoạt tính của nó khi không có sự kích thích tăng trưởng phù hợp (NPLs 2 và 3). Tế bào được kích thích bởi một chất gây giãn phân đi vào pha S thông qua sự tổng hợp cyclin D, mà là hoạt chất CDK4/6. Cyclin D liên kết với CDK4/6 khởi hoạt tính của protein Rb thông qua sự photpharyl hóa. Sự photpharyl hóa của protein Rb giải phóng E2F để sao chép gián tiếp một gen

cần thiết cho pha S. Sự khử hoạt tính hoàn toàn của protein Rb đòi hỏi sự photpharyl hóa của cả cyclin D-CDK4/6 và cyclin E-CDK2. Sự photpharyl hóa của protein bởi CDK4/6 tại một vị trí cụ thể là cần thiết trong quá trình photpharyl hóa cyclin E-CDK2 (NPL 4). Do đó, cyclin D-CDK4/6 là phức hợp enzym quan trọng mà kiểm soát sự chuyển từ pha G1 sang pha S.

CDK2 tạo thành một phức hợp với cyclin E và cũng tạo thành một phức hợp với cyclin A. CDK2 cũng tác động đến các bước theo sau pha S và là nguyên nhân nhân bản DNA. Sự ức chế của CDK2 có thể dẫn đến sự bộc lộ độc tố ở cấp độ gen (NPL5).

Cyclin D có cấu trúc phân tử mà điều chỉnh một cách tích cực hoạt tính của CDK4/6. Ngược lại, p16 được mã hóa bởi gen INK4a điều chỉnh một cách tiêu cực hoạt tính của CDK4/6 (NPL6).

Các chất ức chế CDK có thể được sử dụng để chữa trị các bệnh tật khác nhau do sự tăng trưởng tế bào bất thường, như là ung thư, rối loạn tim, bệnh thận, nhiễm khuẩn đặc hiệu, và bệnh tự miễn. Các chất ức chế CDK cũng được kỳ vọng mang lại hiệu quả cho điều trị các bệnh bao gồm nhưng không bị giới hạn đối với viêm khớp dạng thấp, chứng xơ cứng động mạch, xơ phổi, nhồi máu não, và ung thư. Chất ức chế quy trình chu kỳ tế bào và sự phát triển tế bào thông qua chất ức chế CDK được dự tính mang lại hiệu quả đối với một căn bệnh trên cơ sở những phát hiện kỹ thuật được bộc lộ dưới đây.

Viêm khớp dạng thấp bao gồm sự hình thành dịch rỉ viêm khớp thông qua sự tăng sinh quá mức của các tế bào hoạt dịch. Sự tăng sinh quá mức này có thể bị giảm bằng cách đưa thêm p16 vào khu vực bị ảnh hưởng của động vật mẫu hoặc cho động vật uống chất ức chế CDK4/6 (NPLs 7 đến 9). Phức hợp CDK4-cyclin D điều chỉnh sự tạo ra MMP3 trong các tế bào hoạt dịch được tìm thấy từ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Sự điều chỉnh tiêu cực hoạt tính của CDK4/6 ức chế không chỉ sự tăng sinh mà còn sự tạo ra MMP3 (NPL10).

Do đó, các chất ức chế CDK4/6 được dự tính để bộc lộ cả hiệu quả ức chế sự gia tăng của các tế bào hoạt dịch và hiệu quả bảo vệ sụn trong viêm khớp dạng thấp.

Quy trình điều chỉnh sự phát triển tế bào bao gồm các gen chịu trách nhiệm cho các điểm kiểm soát trong các pha G1 và pha S của chu kỳ tế bào liên quan đến sự tiến triển mảng bám, chứng hẹp và tái phát hẹp sau sự tạo mạch. Sự biểu hiện quá mức của CDK ức chế protein p21 ức chế sự tạo mạch và sự phát triển tiếp theo của tế bào cơ

tron mạch và tăng sản nội mô (NPLs 11 và 12).

Sự điều chỉnh bất thường của chu kỳ tế bào cũng liên quan đến bệnh thận đa nang, mà đặc trưng bởi sự phát triển của các nang chứa đầy dịch trong ống thận. Chất ức chế CDK phân tử nhỏ có hiệu quả đối với điều trị căn bệnh (NPL13).

Sự cảm ứng của việc biểu hiện protein ức chế chu kỳ tế bào p21 với adenoviral vector có ảnh hưởng trong mẫu bệnh xơ phổi chuột (NPL14).

Nồng độ cyclin D1/CDK4 được biết đến để tăng trong mẫu bệnh nhồi máu não chuột kết hợp với sự tử vong tế bào thần kinh do thiếu máu cục bộ. Sự tử vong tế bào thần kinh giảm khi cung cấp flavopiridol, chất ức chế CDK không chọn lọc (NPL15).

Quy trình cyclin D-CDK4/6-INK4a-Rb thường được phát hiện trong ung thư ở người do sự bất thường của bất kỳ yếu tố góp phần vào sự phát triển của các tế bào ung thư, như là mất chức năng p16INK4a, sự biểu hiện quá mức cyclin D1, sự biểu hiện quá mức CDK4, hoặc mất chức năng Rb (NPLs 16 đến 18). Bất thường như vậy thúc đẩy quy trình chu kỳ tế bào từ pha G1 sang pha S, và quy trình này chắc chắn đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa gây bệnh ung thư hoặc sự tăng trưởng bất thường của các tế bào ung thư.

Các chất ức chế CDK4/6 có thể hiệu quả, đặc biệt đối với khối u bất thường ở các gen mà kích hoạt hoạt tính kinase CDK4/6, như các bệnh ung thư liên quan đến sự dịch chuyển cyclin D, bệnh ung thư liên quan đến sự mở rộng cyclin D, bệnh ung thư liên quan đến sự mở rộng hoặc biểu hiện quá mức CDK4 hoặc CDK6, và các bệnh ung thư liên quan đến sự bất hoạt của p16. Các chất ức chế CDK4/6 có thể hiệu quả trong điều trị các bệnh ung thư liên quan đến bất thường về di truyền trong điều chỉnh hướng ngược dòng của cyclin D, lượng tăng lên do các sai sót trong bộ điều chỉnh hướng ngược dòng.

Thực tế, nhiều hợp chất mà ức chế hoạt tính CDK4/6 đã được tổng hợp và bộc lộ trong kỹ thuật, và các hợp chất như vậy đã được thử nghiệm lâm sàng cho điều trị các bệnh ung thư, như là ung thư vú (NPL19).

U nguyên bào thần kinh đệm (GBM), một loại u thần kinh đệm có mức độ ác tính cao, được biết đến là một trong những khối u mà các chất ức chế CDK4/6 được dự tính sử dụng hiệu quả điều trị. Chất ức chế CDK4/6 đã thể hiện hiệu quả chống đông trên dòng tế bào có nguồn gốc từ u nguyên bào thần kinh đệm. Để dự tính hiệu quả như vậy trên tổn thương trong não, cần thiết phải di chuyển máu qua các hàng rào

máu não vào trong não, hoặc thực hiện việc uống không thông qua dòng máu, chẳng hạn như cho sự cho uống bằng nội sọ, thiết bị cấy ghép nội sọ, hoặc sự cho uống bằng mũi. Độ thấm của các hợp chất tại hàng rào máu não bị hạn chế bởi các protein vận chuyển ra, như các P-glycoprotein và BCRP. Trong thực tế, đã được báo cáo rằng palbociclib, chất ức chế CDK4/6 đã thể hiện hiệu quả chống đông ở sùron nhưng không phải ở não theo các thí nghiệm của mẫu ghép ngoại lai chuột đã cấy ghép u nguyên bào thần kinh đệm vào sùron hoặc nội sọ, cho thấy rằng sự khởi đầu các hiệu quả trên khối u não bởi palbociclib bị hạn chế bởi độ thấm thông qua hàng rào máu não rất thấp (NPL28).

Hầu hết các phép trị liệu bằng bức xạ cấp tính và nghiêm trọng và các độc tố hóa trị liệu do các ảnh hưởng của các tế bào gốc và các tế bào tiền thân. Chất ức chế CDK4/6 gây ra sự ngừng chu kỳ tế bào tạm thời đối với các tế bào gốc và tiền thân sinh huyết, và bảo vệ chúng khỏi độc tính tế bào trị liệu bằng bức xạ và hóa trị liệu. Sau khi điều trị với chất ức chế, các tế bào gốc và tiền thân sinh huyết (HSPCs) quay trở lại từ trạng thái ngủ tạm thời và sau đó hoạt động bình thường. Do đó, sức đề kháng hóa trị liệu với việc sử dụng chất ức chế CDK4/6 được kỳ vọng tạo ra sự bảo vệ đáng kể cho tủy xương (NPL20).

Do đó, các chất ức chế CDK4/6 được kỳ vọng để có hiệu quả trong điều trị viêm khớp dạng thấp, chứng xơ cứng động mạch, xơ phổi, nhồi máu não hoặc ung thư, và bảo vệ tủy xương, đặc biệt trong điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc ung thư và bảo vệ tủy xương.

PTL1 và NPL21 bộc lộ các chất ức chế CDK4, PTLs 2 và 3 và NPLs từ 22 đến 24 bộc lộ các chất ức chế CDK chứa CDK4/6, và NPL25 bộc lộ các chất ức chế CDK4/FLT3.

Các hợp chất pyrido[3,4-d]pyrimidin thể hiện hiệu quả ức chế trên Mps1 (cũng được biết đến như TTK) (PTL4). Hiệu quả ức chế này khác biệt hoàn toàn so với hiệu quả ức chế CDK4/6 được bộc lộ theo sáng chế.

NPL26 và NPL27 bộc lộ nhiều hợp chất pyrido[3,4-d]pyrimidin thể hiện hoạt tính ức chế CDK2, mà khác biệt hoàn toàn so với hiệu quả ức chế CDK4/6 tốt hơn đã thể hiện theo sáng chế.

PTL5 mô tả các hợp chất pyrido[3,4-d]pyrimidin được biết đến để thể hiện các hiệu quả ức chế EGFR, mà khác biệt hoàn toàn so với hiệu quả ức chế CDK4/6 theo

sáng chế này.

PTL6 liên quan đến chất N2-phenyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,8-điamin mà ức chế chức năng điểm kiểm soát chu kỳ tế bào của các kinaza Mps1 (còn được biết đến là các kinaza TTK).

PTL7 và PTL8 liên quan đến hợp chất pyridopyrimidin có hoạt tính ức chế CDK4 và/hoặc CDK6.

DANH SÁCH TÀI LIỆU TRÍCH DẪN

Tài liệu sáng chế

[PTL1] WO2003/062236A

[PTL2] WO2010/020675A

[PTL3] WO2010/075074A

[PTL4] WO2014/037750A

[PTL5] WO2015/027222A

[PTL6] WO2015/128676A

[PTL7] WO2016/015597A

[PTL8] WO2014/183520A

Tài liệu phi sáng chế

[NPL1] Johnson D. G. and Walker C.L., Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1999; 39: trang 295-312

[NPL2] Ortega et al., Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer 2002; 1602 (1): trang 73-87

[NPL3] Shapiro, Journal of Clinical Oncology 2006; 24 (11): trang 1770-1783

[NPL4] Lundberg et al., Molecular and Cellular Biology 1998; 18 (2): trang 753-761

[NPL5] Andrew J. Olaharski, PLoS Computational Biology 2009; 5 (7): e1000446

[NPL6] Kamb et al., Science 1994; 264 (5157): trang 436-440

[NPL7] Taniguchi, K et al., Nature Medicine, quyển 5, trang 760-767 (1999)

[NPL8] Sekine, C et al., Journal of immunology 2008, 180: trang 1954-1961

[NPL9] Hosoya, T et al., Annals Rheumatic Diseases 2014, Aug 27 Epub ahead of print

[NPL10] Nonomura Y et al., Arthritis & Rheumatology 2006, Jul; 54 (7): trang 2074-83

[NPL11] Chang M.W. et al., Journal of Clinical Investigation, 1995, 96: trang 2260

[NPL12] Yang Z-Y. et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 1996, 93: trang 9905

[NPL13] Bukanov N.O. et al., Nature, 2006, 4444: trang 949-952

[NPL14] American Journal Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology, 2004, quyển. 286, trang L727-L733

[NPL15] Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, quyển.97, trang 10254-10259

[NPL16] Science, quyển 254, trang 1138-1146 (1991)

[NPL17] Cancer Research, 1993, quyển 53, trang 5535-5541

[NPL18] Current Opinion in Cell Biology, 1996, quyển 8, trang 805-814

[NPL19] Guha M, Nature Biotechnology 2013, Mar; 31 (3): trang 187

[NPL20] Journal of Clinical Investigation 2010; 120 (7): trang 2528-2536 Soren M. Johnson

[NPL21] Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, trang 2371-2387

[NPL22] Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, trang 4606-4616

[NPL23] Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, trang 2388-2406

[NPL24] Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, trang 7938-7957

[NPL25] Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, trang 3430-3449

[NPL26] Organic & Biomolecular Chemistry, 2015, 13, trang 893-904

[NPL27] Rapid Discovery of Pyrido[3,4-d]pyrimidin Inhibitors of Monopolar Spindle Kinase 1 (MPS1) Using a Structure-Based Hybridization Approach, Paolo Innocenti et al, J. Med. Chem., Article ASAP, ngày xuất bản (mạng): 07/04/2016, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01811.

[NPL28] J. Pharm. Exp. Ther., 2015, 355, 264-271

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất thể hiện hoạt tính ức chế CDK4/6 tốt hơn.

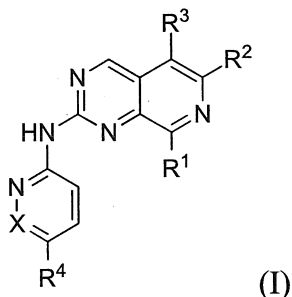
Cách thức giải quyết

Các nhà sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để giải quyết các vấn đề

được mô tả trên đây và đã phát hiện thấy hợp chất pyrido[3,4-d]pyrimidin mới được biểu thị bằng công thức (I) thể hiện hoạt tính ức chế CDK4/6. Sáng chế đã được hoàn thành trên cơ sở phát hiện này.

Sáng chế bao gồm các dạng sau đây:

Hợp chất được biểu thị bằng công thức (I):



trong công thức này,

R^1 biểu thị C_{3-12} xycloalkyl, C_{4-12} xycloalkenyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl 5 đến 10 phân tử, trong đó mỗi nhóm chứa dị nguyên tử được biểu thị bằng R^1 chứa 1 đến 4 dị nguyên tử độc lập được chọn từ các nguyên tử oxy, lưu huỳnh và nitơ,

R^1 được thể một cách tùy ý bằng một đến sáu phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử halogen, =O, -OH, -CN, -COOH, -COOR⁶, -R⁷, C_{3-6} xycloalkyl được thể với [không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo], heteroxyclyl 3 đến 10 phân tử được thể với [không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo], C_{1-8} axyl được thể với [không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo], và C_{1-8} alkoxy được thể với [không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo];

mỗi R⁶ và R⁷ biểu thị độc lập nhóm C_{1-6} alkyl được thể với [không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo];

R^2 biểu thị C_{1-8} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử, C_{1-8} axyl, -COOR⁸, hoặc -CONR⁹R¹⁰, trong đó mỗi trong số C_{1-8} alkyl được biểu thị bằng R^2 được thể độc lập với không đến một nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thể với [không đến một nhóm -OH, không đến một nhóm C_{1-4} alkoxy, và không đến ba nguyên tử flo], và không đến năm nguyên tử flo; mỗi trong số C_{3-8} xycloalkyl được biểu thị bằng R^2 được thể độc lập với không đến một nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thể với [không đến một nhóm -OH, không đến một nhóm C_{1-4} alkoxy, và

không đến ba nguyên tử flo], không đến một nhóm hydroxymetyl, và không đến năm nguyên tử flo; miễn là R^2 không phải là C_{1-8} alkyl không được thế, cũng không phải là C_{3-8} xycloalkyl không được thế, cũng không phải là nhóm triflorometyl;

mỗi trong số R^8 , R^9 , và R^{10} biểu thị độc lập nguyên tử hydro hoặc C_{1-8} alkyl;

mỗi heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử được biểu thị bằng R^2 được thế một cách tùy ý với một đến bốn phần tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nhóm -OH, các nhóm C_{1-4} alkyl, và các nhóm C_{1-4} alkoxy;

mỗi trong số C_{1-8} axyl, $-COOR^8$, và $-CONR^9R^{10}$ được biểu thị bằng R^2 được thế một cách tùy ý độc lập với một đến bốn phần tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nhóm -OH, và các nhóm C_{1-4} alkoxy;

R^9 và R^{10} của $-CONR^9R^{10}$ được biểu thị bằng R^2 được liên kết một cách tùy ý qua liên kết đơn hoặc -O- để tạo thành vòng bao gồm nguyên tử nitơ liên kết với R^9 và R^{10} ;

mỗi nhóm heteroxyclyl được biểu thị bằng R^2 chứa một nguyên tử oxy là dị nguyên tử trong trường hợp vòng 4 đến 5 phân tử, và một đến hai nguyên tử oxy là các dị nguyên tử trong trường hợp vòng 6 phân tử;

R^3 biểu thị nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, hoặc nguyên tử halogen;

X biểu thị CR^{11} hoặc nguyên tử nitơ;

R^{11} biểu thị nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 được biểu thị bằng $-A^1-A^2-A^3$;

A^1 biểu thị liên kết đơn hoặc C_{1-8} alkylen;

một đến hai nguyên tử cacbon sp^3 tại các vị trí bất kỳ của A^1 được thế một cách tùy ý độc lập với một đến hai cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có $[-O-$, $-NR^{14}-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-O-$, $-C(=O)-NR^{15}-$, $-O-C(=O)-NR^{16}-$, $-NR^{17}-C(=O)-$, $-NR^{18}-C(=O)-O-$, $-NR^{19}-C(=O)-NR^{20}-$, $-S(=O)_p-$, $-S(=O)_2-NR^{21}-$, $-NR^{22}-S(=O)_2-$, và $-NR^{23}-S(=O)_2-NR^{24}-]$, miễn là không có cấu trúc được chọn từ $-O-O-$, $-O-NR^{14}-$, $-NR^{14}-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-NR^{14}-$, và $-NR^{14}-CH_2-O-$ được tạo thành trong trường hợp thay thế hai nguyên tử cacbon sp^3 ;

A^2 biểu thị liên kết đơn, C_{1-7} alkylen, C_{3-12} xycloalkylen, C_{3-12} xycloalkyliden, heteroxyclylen 4 đến 12 phân tử, heteroxyclyliden 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} arylen, hoặc heteroarylen 5 đến 10 phân tử;

A^3 biểu thị một halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{25}$, $-OR^{26}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-C(=O)R^{29}$, $-C(=O)-OR^{30}$, $-O-C(=O)R^{31}$, $-O-C(=O)-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-NR^{36}-C(=O)R^{37}$, $-NR^{38}-$

$C(=O)-OR^{39}$, $-S(=O)_2-R^{40}$, $-S(=O)_2-NR^{41}R^{42}$, hoặc $-NR^{43}-S(=O)_2R^{44}$; miễn là A^3 biểu thị $-R^{25}$ nếu đầu cuối A^1 nằm bên cạnh A^2 là một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có $[-O-$, $-NR^{14}-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-O-$, $-C(=O)-NR^{15}-$, $-O-C(=O)-NR^{16}-$, $-NR^{17}-C(=O)-$, $-NR^{18}-C(=O)-O-$, $-NR^{19}-C(=O)-NR^{20}-$, $-S(=O)_p-$, $-S(=O)_2-NR^{21}-$, $-NR^{22}-S(=O)_2-$, và $-NR^{23}-S(=O)_2-NR^{24}-$] và A^2 là liên kết đơn;

mỗi trong số R^{14} , R^{32} , R^{34} , R^{36} , R^{38} , R^{41} , và R^{43} biểu thị độc lập nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} axyl, C_{1-8} alkylsulfonyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử) C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl) C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl) C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử) C_{1-3} alkyl;

mỗi trong số R^{15} đến R^{31} , R^{33} , R^{35} , R^{37} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , và R^{44} biểu thị độc lập nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử) C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl) C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl) C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử) C_{1-3} alkyl;

mỗi trong số A^1 , A^2 , A^3 , và R^{14} đến R^{44} có trong A^1 , A^2 , và A^3 được thể một cách tùy ý độc lập với một đến bốn phần tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, $-CN$, $-NO_2$, một halogen, C_{1-8} alkyl được thể với [không đến hai nhóm $-OH$, không đến hai nhóm $-OR^{45}$, và không đến sáu nguyên tử flo], C_{3-12} xycloalkyl thể với [không đến hai nhóm $-OH$, không đến hai nhóm $-OR^{46}$, và không đến sáu nguyên tử flo], C_{1-8} alkoxy được thể với [không đến hai nhóm $-OH$, không đến hai nhóm $-OR^{47}$, và không đến sáu nguyên tử flo], và heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử được thể với [không đến hai nhóm $-OH$, không đến hai nhóm $-OR^{49}$, và không đến sáu nguyên tử flo];

R^{14} đến R^{44} được liên kết một cách tùy ý trong A^1 , trong A^2 , trong A^3 , [giữa A^1 và A^2], [giữa A^1 và A^3], hoặc [giữa A^2 và A^3] qua [liên kết đơn, $-O-$, $-NR^{50}-$, hoặc $-S(=O)_p-$] để tạo thành vòng;

R^{11} được liên kết một cách tùy ý với $[A^1, A^2, \text{ hoặc } A^3]$ qua [liên kết đơn, $-O-$, $-NR^{51}-$, hoặc $-S(=O)_p-$] để tạo thành vòng;

mỗi R^{45} đến R^{47} và R^{49} đến R^{51} biểu thị nguyên tử hydro, hoặc C_{1-4} alkyl được thể với [không đến một nhóm $-OH$ và không đến sáu nguyên tử flo];

p biểu thị số nguyên tử không đến hai; và

mỗi trong số heteroxyclyl, heteroaryl, (heteroxyclyl)alkyl, và (heteroaryl)alkyl được biểu thị bằng A^1 và A^3 và heteroxycylen, heteroxyclyliden, và heteroarylen được

biểu thị bằng A^2 chứa một đến bốn dị nguyên tử được chọn độc lập từ nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ, hoặc một muối được dụng của nó.

Các phương án ưu tiên của hợp chất được được biểu thị bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của như được yêu cầu bảo hộ tại điểm 1 là đối tượng của các điểm phụ thuộc từ 2 đến 11. Sáng chế còn đề cập đến được chất, cụ thể là được chất có hoạt tính ức chế CDK4/6, gồm hợp chất này hoặc muối được dụng của nó như được yêu cầu bảo hộ tại các điểm 12 và 13. Cuối cùng, sáng chế đề cập đến hợp chất pyrido[3,4-d]pyrimidin được biểu thị bằng một trong các công thức (II), (III) hoặc (IV) hoặc muối của nó như được yêu cầu bảo hộ tại điểm 14.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất của sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế CDK4/6 tốt hơn và hữu dụng như thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị viêm khớp dạng thấp, chứng xơ cứng động mạch, xơ phổi, nhồi máu não, hoặc ung thư.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ngay bây giờ sẽ mô tả các cấu trúc (các nhóm) của hợp chất theo sáng chế này được biểu thị bằng Công thức (I). Mô tả của “các nhóm” với dấu ngoặc đơn như sau: Ví dụ, thuật ngữ “(xycloalkyl)-alkyl” liên quan đến nhóm xycloalkyl đã liên kết với nhóm alkyl sao cho nhóm alkyl được liên kết với một cấu trúc khác nhóm xycloalkyl. Tương tự, thuật ngữ “(heteroxyclyl)-alkyl” liên quan đến nhóm heteroxyclyl được liên kết với nhóm alkyl sao cho nhóm alkyl được liên kết với một cấu trúc khác nhóm heteroxyclyl.

Cần lưu ý rằng dạng số ít của mạo từ xác định hoặc mạo từ không xác định, như được sử dụng ở đây hoặc trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cũng liên quan đến hai hoặc nhiều hơn trừ khi bối cảnh chỉ ra khác rõ ràng.

Như được sử dụng ở đây, “nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thể với không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo” liên quan đến trường hợp ở đó nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thể với các phần tử thay thế sau đây: không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo. Các ví dụ của nhóm C_{3-6} xycloalkyl đã thể bao gồm nhóm C_{3-6} xycloalkyl đã thể với hai nhóm -OH, một nhóm C_{1-8} alkoxy, và ba nguyên tử flo; nhóm C_{3-6} xycloalkyl đã thể với hai nhóm C_{1-8} alkoxy và bốn nguyên tử flo; và nhóm C_{3-6} xycloalkyl đã thể với một

nhóm -OH, và nhóm chất tương tự. Nhóm C₃₋₆ xycloalkyl không được thế trong trường hợp ở đó tổng số các phân tử thay thế bằng không. Hơn nữa, đối với số lượng các phân tử thay thế, số lượng có thể về phương diện hóa học được chấp nhận. Ví dụ, mệnh đề “C₁ alkyl được thế với không đến sáu nguyên tử flo” có nghĩa thực sự là “C₁ alkyl được thế với không đến ba nguyên tử flo”.

Như được sử dụng ở đây, “C₁₋₈” liên quan đến một nhóm có một đến tám nguyên tử cacbon, và “C₁₋₆” liên quan đến nhóm có một đến sáu nguyên tử cacbon. Tương tự, “5 đến 10 phân tử” liên quan tới cấu trúc có 5 đến 10 nguyên tử cacbon, và “5 đến 6 phân tử” liên quan tới cấu trúc có 5 tới 6 nguyên tử cacbon.

Các ví dụ không giới hạn của các nhóm được mô tả trong bản mô tả này như sau:

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm đơn hóa trị thu được bởi sự tháo đi một nguyên tử hydro từ alkan tại nguyên tử cacbon bất kỳ.

Thuật ngữ “alkylen” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hóa trị hai thu được bởi sự tháo đi hai nguyên tử hydro từ alkan tại hai nguyên tử cacbon bất kỳ khác nhau.

Thuật ngữ “alkan” được sử dụng ở đây liên quan đến hydrocacbon béo no.

Thuật ngữ “C₁₋₈ alkyl” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có một đến tám nguyên tử cacbon. Các ví dụ của C₁₋₈ alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, isopentyl, 1,2-đimetylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1,1-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, isoheptyl, n-octyl, isooctyl và chất tương tự.

Alkan của “C₁₋₈ alkylen” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có một đến tám nguyên tử cacbon. Các ví dụ của alkan bao gồm metan, etan, propan, n-butan, 2-metylpropan, n-pentan, 2,2-đimetylpropan, n-hexan, 2-metylpentan, 3-metylpentan, 2,2-đimetylbutan, 2,3-đimetylbutan, n-heptan, 2,2-đimetylhexan, 2,3-đimetylhexan, n-octan, 2-metylheptan và chất tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm đơn hóa trị thu được bởi sự tháo đi một nguyên tử hydro từ xycloalkan tại nguyên tử cacbon bất kỳ.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm đơn hóa trị thu được bởi sự tháo đi một nguyên tử hydro từ xycloalken tại nguyên tử cacbon bất kỳ.

Thuật ngữ “xycloalkylen” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hóa trị hai thu được bởi sự tháo đi hai nguyên tử hydro từ xycloalkan tại hai nguyên tử cacbon bất kỳ khác nhau.

Thuật ngữ “xycloalkylen” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hóa trị hai thu được bởi sự tháo đi hai nguyên tử hydro từ xycloalkan tại một nguyên tử cacbon bất kỳ.

Thuật ngữ “xycloalkan” được sử dụng ở đây liên quan đến hydrocacbon vòng no.

Xycloalkan của “C₃₋₁₂ xycloalkyl”, “C₃₋₁₂ xycloalkylen”, hoặc “C₃₋₁₂ xycloalkyliden” được sử dụng ở đây liên quan đến hệ thống vòng hydrocacbon béo 3 đến 12 phân tử đa vòng hoặc đơn vòng. Các ví dụ cụ thể của xycloalkan bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, spiro[3.3]heptan, bixyclo[1.1.1]pentan, bixyclo[2.2.2]octan, adamantan và chất tương tự.

Xycloalkan của “C₄₋₁₂ xycloalkenyl” được sử dụng ở đây liên quan đến hệ thống vòng hydrocacbon béo 4 đến 12 phân tử đa vòng hoặc đơn vòng. Các ví dụ cụ thể của xycloalkan bao gồm xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, spiro[3.3]hepten, và bixyclo[2.2.2]octen.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm đơn hóa trị thu được bởi sự tháo đi một nguyên tử hydro từ dị vòng tại nguyên tử cacbon hoặc nitơ bất kỳ.

Thuật ngữ “heteroxyclylen” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hóa trị hai thu được bởi sự tháo đi hai nguyên tử hydro từ dị vòng tại hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ bất kỳ khác nhau.

Thuật ngữ “heteroxyclyliden” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hóa trị hai thu được bởi sự tháo đi hai nguyên tử hydro từ dị vòng tại một nguyên tử cacbon bất kỳ.

Thuật ngữ “dị vòng” được sử dụng ở đây liên quan đến hệ thống vòng no một phần hoặc toàn phần mà chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ các nguyên tử lưu huỳnh, nitơ và oxy.

Dị vòng của “heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử”, “heteroxyclylen 4 đến 12 phân tử” hoặc “heteroxyclyliden 4 đến 12 phân tử” được sử dụng ở đây liên quan đến “heteroxycloalkan 4 đến 12 phân tử”, “heteroxycloalkan 4 đến 12 phân tử” có liên kết chưa no, hệ thống vòng 4 đến 12 phân tử bao gồm một heteroxycloalkan và một heteroarene hoặc aren liên kết với một phần của heteroxycloalkan, hệ thống vòng 4 đến 12 phân tử bao gồm một xycloalkan và một heteroarene được liên kết với một phần của xycloalkan, hệ thống vòng 4 đến 12 phân tử bao gồm một dị nguyên tử và có cấu trúc

xoắn, hoặc hệ thống vòng 4 đến 12 phân tử bao gồm một dị nguyên tử và có cấu trúc liên kết chéo. Thuật ngữ “heteroxycloalkan 4 đến 12 phân tử” liên quan tới heteroalkan có vòng 4 đến 12 phân tử; ví dụ, hệ thống vòng hydrocacbon béo đơn vòng hoặc đa vòng chứa một đến bốn dị nguyên tử được chọn từ các nguyên tử lưu huỳnh, nitơ và oxy. Các ví dụ cụ thể của “heteroxycloalkan 4 đến 12 phân tử” bao gồm aziridin, thiiran, azetidín, oxetan, thietan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4-dioxan, piperidin, piperazin, pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, mocpholin, thiomocpholin, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiophen, 1,4-diazepan, oxepan và chất tương tự. Một hợp chất có “cấu trúc xoắn” bao gồm hai cấu trúc vòng (các xycloalkan hoặc heteroxycloalkan) mà đã liên kết với nguyên tử cacbon thông thường. Các ví dụ của hợp chất này bao gồm 2-azaspiro[3.3]heptan, 1,6-diazaspiro[3.3]heptan, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan, 2,6-diazaspiro[3.4]octan, 2,7-diazaspiro[3.5]nonan, 1,7-diazaspiro[4.5]decan, 2,8-diazaspiro[4.5]decan, 4,7-diazaspiro[2.5]octan và chất tương tự. Một hợp chất có “cấu trúc liên kết chéo” bao gồm hai cấu trúc vòng (các xycloalkan và heteroxycloalkan) mà đã liên kết với hai hoặc nhiều hơn các nguyên tử cacbon, nitơ và oxy thông thường. Các ví dụ của hợp chất này bao gồm 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan, 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan, octahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol và chất tương tự.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm đơn hóa trị thu được bởi sự tháo đi một nguyên tử hydro từ aren tại nguyên tử cacbon bất kỳ.

Thuật ngữ “arylen” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hóa trị hai thu được bởi sự tháo đi hai nguyên tử hydro từ aren tại hai nguyên tử cacbon bất kỳ khác nhau.

Thuật ngữ “aren” được sử dụng ở đây liên quan đến hydrocacbon thơm.

Aren của “C₆₋₁₀ aryl” hoặc “C₆₋₁₀ arylen” được sử dụng ở đây liên quan đến vòng hydrocacbon thơm có sáu đến mười nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể của aren bao gồm benzen, naphtalen và chất tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm đơn hóa trị thu được bởi sự tháo đi một nguyên tử hydro từ heteroaren tại nguyên tử cacbon hoặc nitơ bất kỳ.

Thuật ngữ “heteroaren” được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm hóa trị hai thu được bởi sự tháo đi hai nguyên tử hydro từ heteroaren tại hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ bất kỳ khác nhau.

Thuật ngữ “heteroaren” được sử dụng ở đây liên quan đến hệ thống dị vòng thơm chứa dị nguyên tử được lựa chọn từ các nguyên tử lưu huỳnh, nitơ và oxy.

Heteroaren của “heteroaryl 5 đến 10 phân tử” hoặc “heteroarylen 5 đến 10 phân tử” được sử dụng ở đây liên quan đến hệ thống dị vòng thơm 5 đến 10 phân tử chứa một đến bốn dị nguyên tử được lựa chọn từ các nguyên tử lưu huỳnh, nitơ và oxy. Các ví dụ cụ thể của heteroaren bao gồm furan, thiophen, pyrrol, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, thiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, thiadiazol, isothiazol, pyridin, pyridazin, pyrazin, pyrimidin, quinolon, isoquinolon, benzofuran, benzothiophen, indol, indazol, benzimidazol và chất tương tự.

Thuật ngữ “(heterocyclyl 4 đến 12 phân tử)-C₁₋₆ alkyl” như được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm heterocyclyl 4 đến 12 phân tử được liên kết với nhóm C₁₋₆ alkyl sao cho nhóm C₁₋₆ alkyl được liên kết với một cấu trúc khác nhóm heterocyclyl 4 đến 12 phân tử. Các ví dụ cụ thể của (heterocyclyl 4 đến 12 phân tử)-C₁₋₆ alkyl bao gồm các nhóm được tạo ra bởi sự liên kết của bất kỳ các nhóm heterocyclyl 4 đến 12 phân tử được minh họa ở trên với bất kỳ các nhóm C₁₋₆ alkyl được minh họa ở trên.

Thuật ngữ “(C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₆ alkyl” như được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm C₆₋₁₀ alkyl được liên kết với nhóm C₁₋₆ alkyl sao cho nhóm C₁₋₆ alkyl được liên kết với một cấu trúc khác nhóm C₆₋₁₀ aryl. Các ví dụ cụ thể của (C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₆ alkyl bao gồm các nhóm được tạo ra bởi sự liên kết của bất kỳ các nhóm C₆₋₁₀ aryl được minh họa ở trên với bất kỳ các nhóm C₁₋₆ alkyl được minh họa ở trên.

Thuật ngữ “(heteroaryl 5 đến 10 phân tử)-C₁₋₆ alkyl” như được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm heteroaryl 5 đến 10 phân tử được liên kết với nhóm C₁₋₆ alkyl sao cho nhóm C₁₋₆ alkyl được liên kết với một cấu trúc khác nhóm heteroaryl 5 đến 10 phân tử. Các ví dụ cụ thể của (heteroaryl 5 đến 10 phân tử)-C₁₋₆ alkyl bao gồm các nhóm được tạo ra bởi sự liên kết của bất kỳ các nhóm heteroaryl 5 đến 10 phân tử được minh họa ở trên với bất kỳ các nhóm C₁₋₆ alkyl được minh họa ở trên.

Thuật ngữ “C₁₋₈ alkylsulfonyl” như được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm C₁₋₈ alkyl được liên kết với nhóm sulfonyl (-S(=O)₂-) sao cho nhóm sulfonyl được liên kết với một cấu trúc khác nhóm C₁₋₈ alkyl.

Thuật ngữ “C₁₋₈ axyl” như được sử dụng ở đây liên quan đến nhóm C₁₋₇ alkyl được liên kết với nhóm cacbonyl (-CO-) sao cho nhóm cacbonyl được liên kết với một cấu trúc khác nhóm C₁₋₇ alkyl.

Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng ở đây liên quan đến nguyên tử flo, clo, bromin hoặc iốt.

Thuật ngữ “C₁₋₈ alkoxy” như được sử dụng ở đây liên quan nhóm alkoxy thẳng, phân nhánh hoặc dạng vòng có một tới tám nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể của C₁₋₈ alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, neopentyloxy, tert-pentyloxy, 2-metylbutoxy, n-hexyloxy, isohexyloxy, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy, xyclooctyloxy, spiro[3.3]heptyloxy, bixyclo[2.2.2]octyloxy và chất tương tự.

“C₃₋₁₂ xycloalkyl” của R¹ tốt hơn là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, spiro[3.3]heptyl, bixyclo[1.1.1]pentan, bixyclo[2.2.2]octyl, hoặc adamantyl.

“C₃₋₁₂ xycloalkenyl” của R¹ tốt hơn là xyclopentenyl, xyclohexenyl, hoặc xycloheptenyl.

Dị vòng của “heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử” trong R¹ tốt hơn là azetidín, oxetan, thietan, tetrahydrofuran, 1,4-đioxan, mocpholin, thiomocpholin, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, hoặc oxepan.

“C₆₋₁₀ aryl” của R¹ tốt hơn là phenyl.

“Heteroaryl 5 đến 10 phân tử” của R¹ tốt hơn là furanyl, pyrazolyl, hoặc thienyl.

“Halogen” trong phần tử thay thế của R¹ tốt hơn là nguyên tử flo hoặc clo.

“-COOR⁶” trong phần tử thay thế của R¹ tốt hơn là -COOH hoặc -COOCH₃.

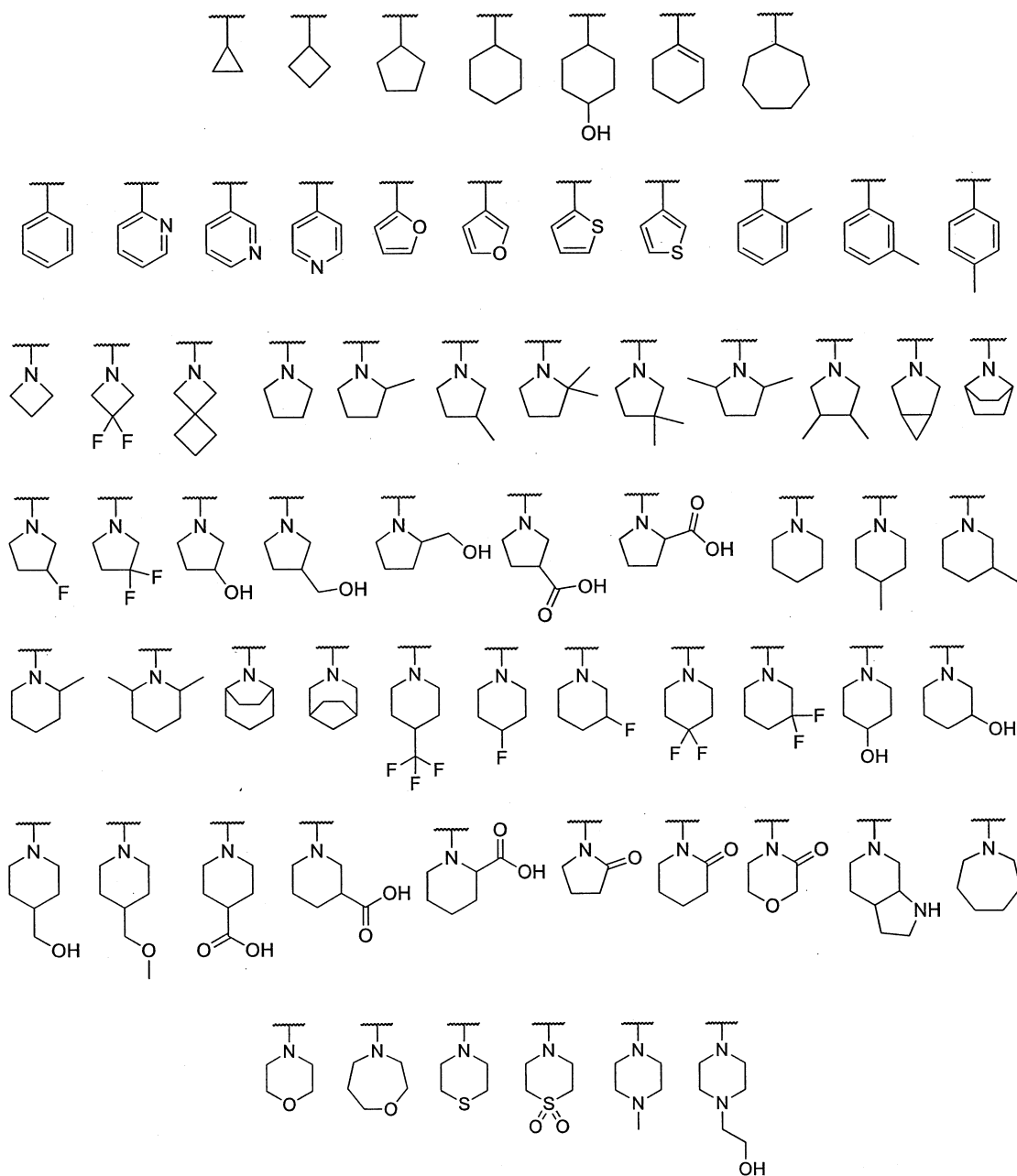
“R⁷” trong phần tử thay thế của R¹ tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, isopentyl, 1,1-đimetyl-2-metoxymetyl, 1-metyl-2-metoxymetyl, 1-metyl-2-hydroxymetyl, 2,2,2-trifloroetyl, hydroxymetyl, hoặc 1-metyl-2,2,2-trifloroetyl.

“C₃₋₆ xycloalkyl được thế với [không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C₁₋₈ alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo]” trong phần tử thay thế của R¹ tốt hơn là xyclopentyl, xyclohexyl, 4-metoxyxyclohexyl, hoặc 4-isopropoxyxyclohexyl.

Heteroxyclyl 3 tới 10 phân tử được thế với [không đến hai nhóm -OH, không đến hai nhóm C₁₋₈ alkoxy, và không đến sáu nguyên tử flo] trong phần tử thay thế của R¹ tốt hơn là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc 2,2-đimetyltetrahydropyranyl.

R¹ tốt hơn là có cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau đây:

Công thức hóa học 5



“C₁₋₈ alkyl” của R² tốt hơn là metyl, etyl, hoặc n-propyl, và phần tử thay thế này tốt hơn là hydroxyl, metoxy, hoặc nhóm etoxy hoặc nguyên tử flo.

“C₃₋₈ xycloalkyl” của R² tốt hơn là xyclopropyl, và phần tử thay thế này tốt hơn là nhóm hydroxyl hoặc nhóm hydroxymetyl hoặc nguyên tử flo.

“Heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử” của R² tốt hơn là oxetanyl hoặc tetrahydrofuranyl.

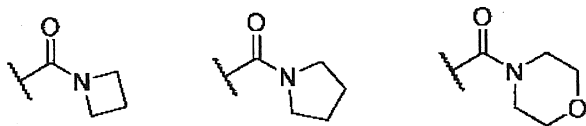
“C₁₋₈ axyl” của R² tốt hơn là axetyl.

“-COOR⁸” của R² tốt hơn là -COOH hoặc -COOCH₃.

“-CONR⁹R¹⁰” của R² tốt hơn là -CON(CH₃)₂.

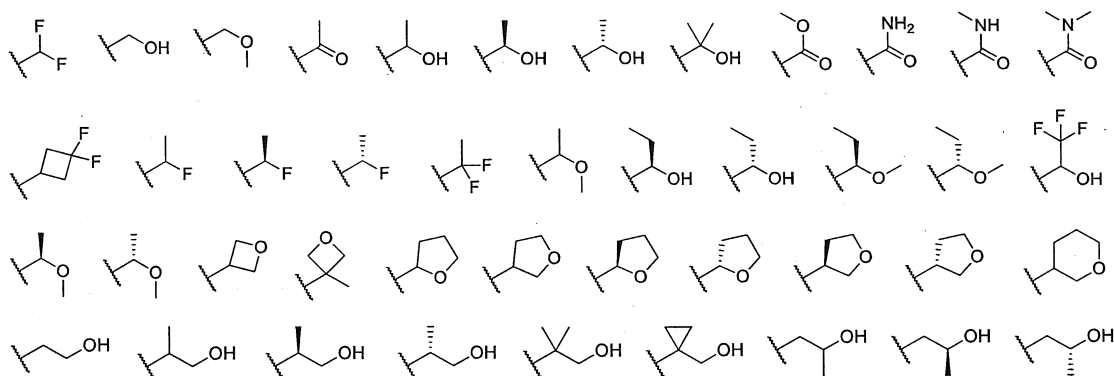
R⁹ và R¹⁰ của -CONR⁹R¹⁰ của R² được liên kết một cách tùy ý qua liên kết đơn hoặc -O- để tạo thành vòng có nguyên tử nitơ liên kết với R⁹ và R¹⁰. Các ví dụ của các vòng như vậy bao gồm các cấu trúc sau đây:

Công thức hóa học 6



Toàn bộ R² tốt hơn là có cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau đây:

Công thức hóa học 7



“C₁₋₈ alkyl” của R³ tốt hơn là metyl.

“Halogen” của R³ tốt hơn là nguyên tử flo hoặc clo.

R³ tốt hơn là nguyên tử hydro, flo hoặc clo hoặc nhóm metyl.

R¹¹ tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc metyl, etyl, hoặc nhóm xyclopropyl.

“C₁₋₈ alkylen” của A¹ tốt hơn là metylen, etylen, hoặc n-propylen.

Cấu trúc đã thu được bằng việc thế một hoặc hai nguyên tử cacbon sp³ tại các vị trí bất kỳ của A¹ tốt hơn -O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂CH₂CO-, -COCH₂CH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH₂COCH₂CH₂-, -NR¹⁴-, -NR¹⁴CH₂-, -CH₂NR¹⁴-, -NR¹⁴CH₂CH₂-, -CH₂NR¹⁴CH₂-, hoặc -CH₂CH₂NR¹⁴-.

Khi R¹¹ được liên kết với A¹ qua liên kết đơn tạo thành một vòng, sau đó A¹ tốt hơn là một cấu trúc xuất phát từ việc thay thế một nguyên tử cacbon sp³ ở vị trí bất kỳ với một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có [-NR¹⁴- hoặc -C(=O)-NR¹⁵-], và A¹ tốt hơn là -CH₂NR¹⁴-, -C(=O)NR¹⁵-, -CH₂-NR¹⁷-C(=O)-, hoặc -CH₂-NR²²-S(=O)₂-.

“C₁₋₇ alkylen” của A² tốt hơn là metylen, etylen, hoặc n-propylen.

“C₃₋₁₂ xycloalkylen” của A² tốt hơn là xyclopropylen, xyclobutylen, xyclopentylen, hoặc xyclohexylen.

“C₃₋₁₂ xycloalkyliden” của A² tốt hơn là xyclopropyliden, xyclobutyliden, xyclopentyliden, hoặc xyclohexyliden.

Dị vòng của “heteroxyclylen 4 đến 12 phân tử” của A² tốt hơn là piperidin, piperazin, pyrrolidin, mocpholin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4-điazepan, oxepan, 2-azaspiro[3.3]heptan, 1,6-điazaspiro[3.3]heptan, 2,6-điazaspiro[3.3]heptan, 2,6-điazaspiro[3.4]octan, 2,5-điazabixyclo[2.2.2]octan, 3,8-điazabixyclo[3.2.1]octan, 2,7-điazaspiro[3.5]nonan, 1,7-điazaspiro[4.5]decan, 2,8-điazaspiro[4.5]decan, 4,7-điazaspiro[2.5]octan, 1,4-điazabixyclo[3.2.2]nonan, hoặc octahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol.

Dị vòng của “heteroxyclyliden 4 đến 12 phân tử” của A² tốt hơn là oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrrolidin, piperidin, piperazin, mocpholin, hoặc oxepan.

“C₆₋₁₀ arylen” của A² tốt hơn là phenylen.

Heteroaren của “heteroarylen 5 đến 10 phân tử” của A² tốt hơn là furan, thiophen, pyrrol, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, thiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, thiadiazol, isothiazol, pyridin, pyridazin, pyrazin, pyrimidin, quinolon, isoquinolin, benzofuran, benzothiophen, indol, indazol, hoặc benzimidazol.

“Halogen” của A³ tốt hơn là nguyên tử flo hoặc clo.

“-R²⁵” của A³ là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, hoặc tert-butyl. -R²⁵ được thế với phần tử thay thế tốt hơn là nhóm hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 2-hydroxy-2-propyl, 2-hydroxy-1-propyl, 1-hydroxy-2-propyl, 1-hydroxy-2-metyl-2-propyl, 2-hydroxy-2-metyl-1-propyl, triflorometyl, 2,2,2-trifloroetyl, cacboxymetyl, 1-cacboxyetyl, 2-cacboxyetyl, 2-cacboxy-2-propyl, hoặc xyanometyl.

“-OR²⁶” của A³ tốt hơn là -OH, metoxy, etoxy, hoặc isopropoxy.

“-NR²⁷R²⁸” của A³ tốt hơn là amin, đimetylamin, metylamin, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, hoặc mocpholin-1-yl.

“-C(=O)R²⁹” của A³ tốt hơn là axetyl, tetrahydrofuran-2-cacbonyl, tetrahydrofuran-3-cacbonyl, pyrrolidin-2-cacbonyl, pyrrolidin-3-cacbonyl, piperidin-2-

cacbonyl, piperidin-3-cacbonyl, piperidin-4-cacbonyl, picolinoyl, nicotinoyl, hoặc isonicotinoyl. Khi $-C(=O)R^{29}$ được thế với phần tử thay thế, $-C(=O)R^{29}$ tốt hơn là hydroxyaxetyl.

“ $-C(=O)-OR^{30}$ ” của A^3 tốt hơn là $-COOH$, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, hoặc isopropoxycacbonyl.

“ $-O-C(=O)R^{31}$ ” của A^3 tốt hơn là axetoxy.

“ $-O-C(=O)-NR^{32}R^{33}$ ” của A^3 tốt hơn là ((đimetyl amino)cacbonyl)oxy, ((pyrrolidin-1-yl)cacbonyl)oxy, ((piperidin-1-yl)cacbonyl)oxy, ((mopholin-1-yl)cacbonyl)oxy, hoặc ((piperazin-1-yl)cacbonyl)oxy.

“ $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$ ” của A^3 tốt hơn là aminocacbonyl (hoặc cacbamoyl), (metyl amino)cacbonyl, (đimetyl amino)cacbonyl, (pyrrolidin-1-yl)cacbonyl, (piperidin-1-yl)cacbonyl, (mopholin-1-yl)cacbonyl, hoặc (piperazin-1-yl)cacbonyl.

“ $-NR^{36}-C(=O)R^{37}$ ” của A^3 tốt hơn là (axetyl)amin, (hydroxyaxetyl)amin, (tetrahydrofuran-2-cacbonyl)amin, (tetrahydrofuran-3-cacbonyl)amin, 2-oxopyrrolidin-1-yl, hoặc 3-oxomopholin.

“ $-NR^{38}-C(=O)-OR^{39}$ ” của A^3 tốt hơn là (metoxycacbonyl)amin, (metoxycacbonyl)(metyl)amin, hoặc (2-oxo)oxazolidin-3-yl.

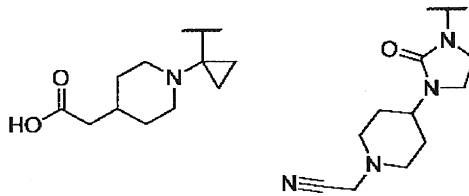
“ $-S(=O)_2-R^{40}$ ” của A^3 tốt hơn là metansulfonyl, etylsulfonyl, (pyrrolidin-3-yl)sulfonyl, (piperidin-3-yl)sulfonyl, hoặc (piperidin-4-yl)sulfonyl.

“ $-S(=O)_2-NR^{41}R^{42}$ ” của A^3 tốt hơn là (đimetyl amino)sulfonyl, (pyrrolidin-1-yl)sulfonyl, (piperidin-1-yl)sulfonyl, (mopholin-1-yl)sulfonyl, hoặc (piperazin-1-yl)sulfonyl.

“ $-NR^{43}-S(=O)_2R^{44}$ ” của A^3 tốt hơn là metansulfonylamin, (metansulfonyl)(metyl)amin, 1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl, 1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazinan-2-yl, hoặc 3,3-dioxido-1,3,4-oxathiazinan-4-yl.

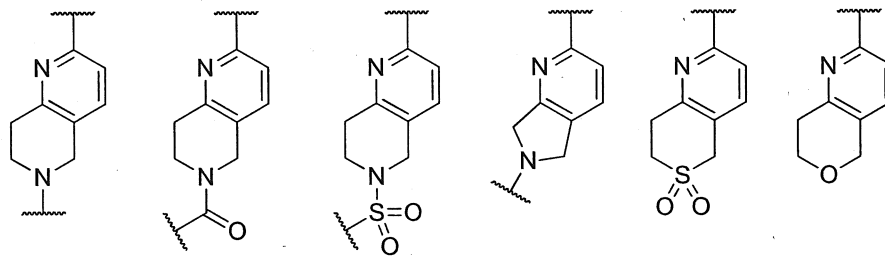
R^{14} đến R^{44} trong A^1 , A^2 , và A^3 được liên kết một cách tùy ý trong A^1 , A^2 , hoặc A^3 hoặc giữa A^1 và A^2 , giữa A^1 và A^3 , hoặc giữa A^2 và A^3 qua liên kết đơn, $-O-$, $-NR^{50}-$, hoặc $-S(=O)_p-$ để tạo thành vòng. Các ví dụ của các vòng như vậy bao gồm các cấu trúc sau đây:

Công thức hóa học 8

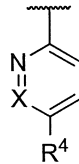


R^{11} được liên kết một cách tùy ý với A^1 , A^2 , hoặc A^3 qua liên kết đơn, $-O-$, $-NR^{51}-$, hoặc $-S(=O)_p-$ để tạo thành vòng. Các ví dụ của các vòng như vậy bao gồm các cấu trúc sau đây:

Công thức hóa học 9

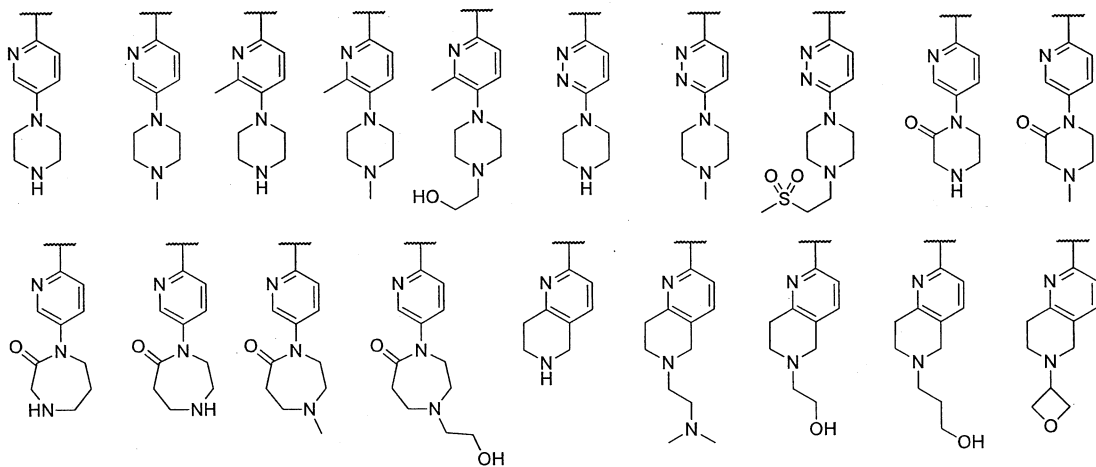


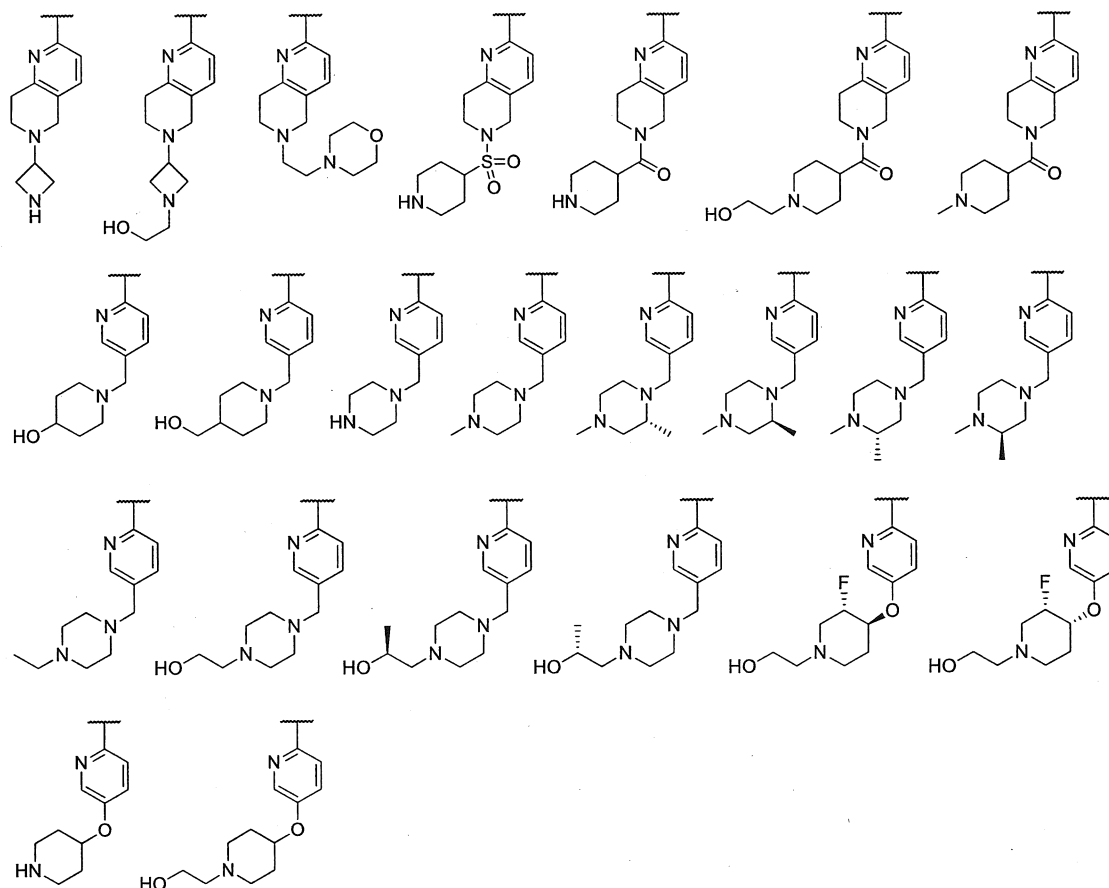
Công thức hóa học 10



Các ví dụ được ưu tiên của cấu trúc tổng thể nói trên như sau:

Công thức hóa học 11





Như hợp chất được biểu thị bằng công thức (I), hợp chất có một hoặc nhiều nhóm ưu tiên hơn là hợp chất ưu tiên hơn, và sự kết hợp các nhóm ưu tiên hơn cũng tạo ra một hợp chất ưu tiên.

Các ví dụ của nhóm bảo vệ thích hợp để bảo vệ -OH của R^1 , R^2 , và R^4 như được sử dụng ở đây bao gồm axetyl, benzoyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, benzyl, 4-metoxymethyl, 2,4-dimethoxybenzyl, (metoxy)methyl, hoặc 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl và các chất tương tự.

Các ví dụ của nhóm bảo vệ thích hợp để bảo vệ amin NH, alkylamin, và heteroaryl chứa nitơ của R^1 và R^4 như được sử dụng ở đây bao gồm tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, 4-metoxymethyl, 2,4-dimethoxybenzyl, trifluoroacetyl, hoặc 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl và chất tương tự.

Hợp chất của sáng chế được biểu thị bằng Công thức (I) có thể tùy ý được tạo thành muối được dụng. Các ví dụ về muối bao gồm muối với axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydriodic, axit sunfuric, axit nitric, axit photphoric, axit cacbonic và các chất tương tự; muối với các axit hữu cơ, như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit triflo axetic, axit phtalic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit

fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit metanesunfonic, axit etanesunfonic, axit benzenesunfonic, axit p-toluensunfonic, và các chất tương tự; muối với axit amin, như lysin, arginin, ornithin, axit glutamic, axit aspartic, và các chất tương tự; muối với kim loại kiềm, như natri, kali, lithi, và các chất tương tự; muối với các kim loại kiềm thổ, như magie canxi, và các chất tương tự; muối với kim loại, như nhôm, kẽm, sắt, và các chất tương tự; muối với các bazơ hữu cơ, như là metylamin, etylamin, t-octylamin, dietylamín, trimetylamin, trietylamin, etylendiámin, piperidin, piperazin, pyridin, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, đixyclohexylamin, N-metylglucamin, tri(hydroxymetyl) aminmetan, N,N'-đibenzyletylendiámin, và các chất tương tự; các muối amoni và muối tương tự.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được điều chế bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử của hợp chất được biểu thị bằng Công thức (I) với các đồng vị bền hoặc đồng vị phóng xạ.

Sáng chế cũng bao gồm các đồng phân lập thể, chất triệt quang, và tất cả các đồng phân quang học chấp nhận được của hợp chất được biểu thị bằng Công thức (I).

Các đồng phân khác của hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra tùy thuộc vào sự kết hợp của các phần tử thay thế. Sáng chế cũng bao gồm các đồng phân khác.

Bây giờ sẽ được mô tả quy trình đặc trưng để tổng hợp hợp chất của sáng chế được biểu thị bằng Công thức (I).

Hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp bằng quy trình được mô tả dưới đây. R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 được thể hiện trong các sơ đồ phản ứng sau đây như được định nghĩa theo Công thức (I). Các thuốc thử hoặc dung môi và các chất tương tự được thể hiện trong các sơ đồ phản ứng chỉ nhằm các mục đích minh họa như mô tả dưới đây. Mỗi phần tử thay thế có thể được bảo vệ một cách tùy ý với nhóm bảo vệ thích hợp hoặc được khử theo bước thích hợp (tham khảo: PROTECTIVE GROUPS trong ORGANIC SYNTHESIS, 4TH EDITION, John Wiley & Sons, Inc.). Các chữ viết tắt của các phần tử thay thế, thuốc thử, và dung môi được mô tả dưới đây và trong các bảng như sau:

Me: metyl

Et: etyl

Ph: phenyl

Boc: tert-butoxycarbonyl

Cbz: benzyloxycarbonyl

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-đimetylformamit

NMP: N-metylpyrrolidôn

TFA: axit trifloroaxetic

TBS: tert-butyldimetylsilyl

BINAP: 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaptyl

TBDPS: tert-butyldiphenylsilyl

DIPEA: N,N-Điisopropyletylamin

LAH: Liti nhôm hydrua

DMAP: 4-Đimetylaminopyridin

Ac: axetyl

Ms: mesyl

WSC: cacbodiimit tan trong nước (1-Etyl-3-(3-Đimetylaminopropyl)cacbodiimit)

m-CPBA: m-axit cloroperoxybenzoic

DAST: Đietylaminosunfur triflorua

dba: đibenzyldenaxeton

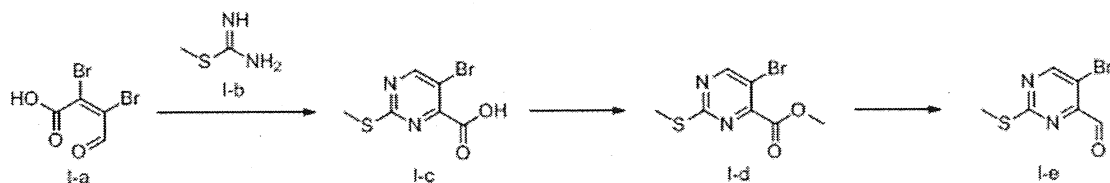
ĐIBAL-H: đisobutylaluminium hydrua

dppf: 1,1'-bis(điphenylphosphin)ferrocen

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflorophosphat

1) Sự tổng hợp hợp chất I-e

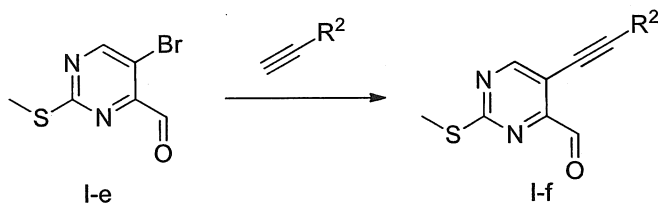
Công thức hóa học 12



Hợp chất I-e, mà là hợp chất đã được biết đến, có thể được tổng hợp bằng quy trình bất kỳ được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật; ví dụ, quy trình đề cập trên đây.

2) Sự tổng hợp hợp chất I-f từ hợp chất I-e

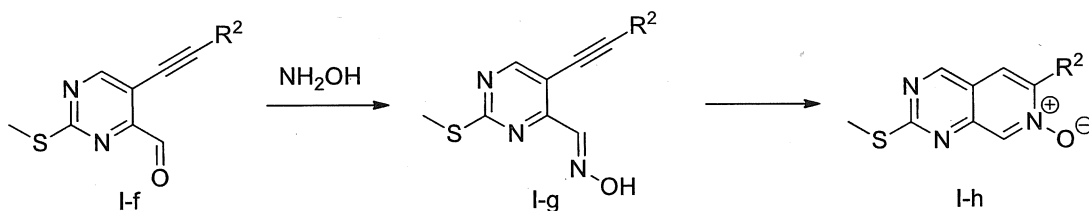
Công thức hóa học 13



Hợp chất I-e được phản ứng với dẫn xuất alkyn đầu cuối được biểu thị bằng công thức $R^2-C\equiv CH$ trong dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, THF hoặc DMF) với sự có mặt của chất xúc tác palladium thích hợp (ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)palladium), chất xúc tác đồng thích hợp (ví dụ, đồng iodua (I)) và bazơ thích hợp (ví dụ, triethylamino) từ nhiệt độ $0^\circ C$ tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-f.

3) Sự tổng hợp hợp chất I-h từ hợp chất I-f

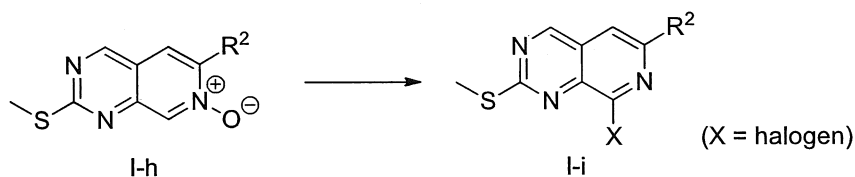
Công thức hóa học 14



Hợp chất I-f được phản ứng với hydroxylamin hoặc muối của nó trong dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, etanol) với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, natri axetat) từ nhiệt độ $0^\circ C$ tới nhiệt độ phản ứng của dung môi. Hợp chất hydroxyimin kết quả được phản ứng với một axit hoặc bazơ thích hợp (ví dụ, bạc triflat hoặc kali cacbonat) để sản xuất hợp chất I-h.

4) Sự tổng hợp hợp chất I-i từ hợp chất I-h

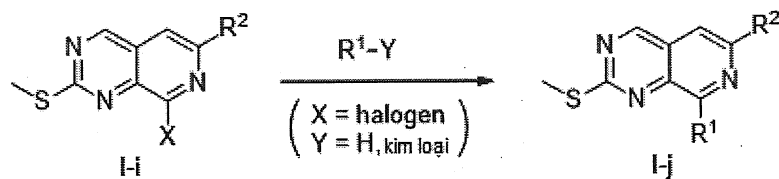
Công thức hóa học 15



Hợp chất I-h được phản ứng với chất halogen hóa thích hợp (ví dụ, thionyl clorua) trong dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, điclorometan) hoặc trong các điều kiện không có dung môi ở nhiệt độ từ $0^\circ C$ đến $140^\circ C$, để sản xuất hợp chất I-i.

5) Sự tổng hợp hợp chất I-j từ hợp chất I-i

Công thức hóa học 16



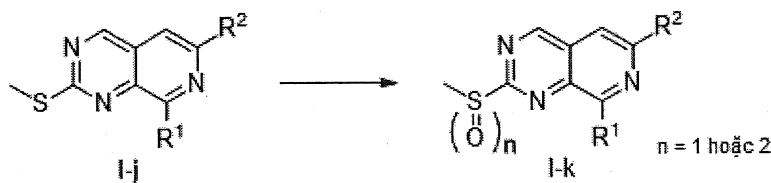
Khi R^1 -Y là một dẫn xuất amin bậc hai có vòng, hợp chất I-i được phản ứng với dẫn xuất amin bậc hai có vòng được biểu thị bằng công thức R^1 -Y trong dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, THF hoặc 1,4-đioxan) hoặc dưới các điều kiện không có dung môi với sự có mặt hoặc vắng mặt của một bazơ thích hợp (ví dụ, triethylamin, kali cacbonat, hoặc natri hydrua) tại nhiệt độ trong phạm vi từ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-j.

Khi R^1 -Y là một thuốc thử kim loại hữu cơ chẳng hạn như dẫn xuất axit boric, hợp chất I-i được phản ứng với một thuốc thử kim loại hữu cơ được biểu thị bằng công thức R^1 -Y chẳng hạn như dẫn xuất axit boric, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp (ví dụ paladi axetat hoặc paladi clorua), với sự có mặt hoặc vắng mặt của một phối tử thích hợp (ví dụ, triphenylphosphin, BINAP, hoặc dppf), với sự có mặt hoặc vắng mặt của một bazơ thích hợp (ví dụ, triethylamin, kali cacbonat, natri hydrua), trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, THF hoặc 1,4-đioxan), tại nhiệt độ trong phạm vi từ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-j.

Hơn nữa, trong bước này, R^2 có thể được thay đổi bởi quy trình bất kỳ đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật với cấu trúc dự kiến của hợp chất này.

6) Sự tổng hợp hợp chất I-k từ hợp chất I-j

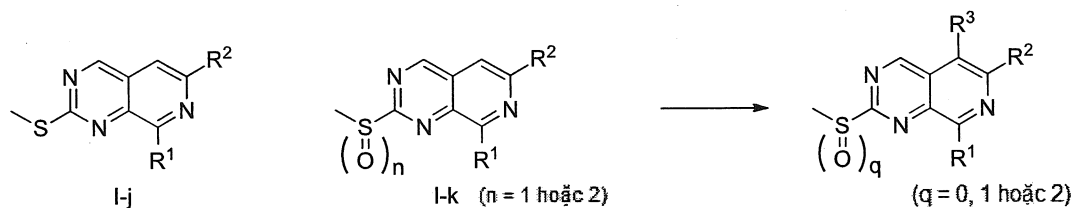
Công thức hóa học 17



Hợp chất I-j được phản ứng với một chất oxy hóa thích hợp (ví dụ, Oxon (R) hoặc m-axit cloroperbenzoic) trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, điclorometan hoặc nước) tại nhiệt độ trong phạm vi từ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-k.

7) Sự tổng hợp hợp chất I-l từ hợp chất I-j hoặc hợp chất I-k

Công thức hóa học 18

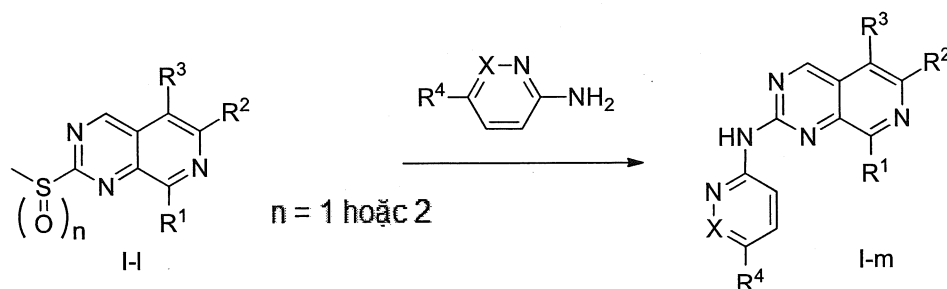


Hợp chất I-j hoặc hợp chất I-k được phản ứng với một chất halogen hóa thích hợp (ví dụ, N-chlorosuccinimit) trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, điclorometan hoặc 1,2-đicloroetan) tại nhiệt độ trong phạm vi từ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-l. Hơn nữa, trong bước này, R³ có thể được chuyển hóa thành một cấu trúc được mong muốn theo phương pháp đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Trong trường hợp trong hợp chất I-l ở đây q = 0, phản ứng oxy hóa của nguyên tử lưu huỳnh có thể được thực hiện theo sau theo phương pháp đã đề cập tại mục 6) ở trên.

8) Sự tổng hợp hợp chất I-m từ hợp chất I-l

Công thức hóa học 19



Hợp chất I-l được phản ứng với một dẫn xuất amin được biểu thị bằng công thức R⁴-(heteroaryl chứa nitơ với X)-NH₂ trong dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, NMP, THF hoặc toluen) hoặc dưới các điều kiện không dung môi với sự có mặt hoặc vắng mặt của một bazơ thích hợp (ví dụ, natri hydrua, triethylamin, hoặc N,N-diisopropyl-N-ethylamino) tại nhiệt độ trong phạm vi từ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-m.

Nếu R¹, R², hoặc R⁴ của hợp chất I-m được bảo vệ với một nhóm bảo vệ thích hợp, sự khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng quy trình bất kỳ đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, sự khử bảo vệ có thể được thực hiện thông qua phản ứng của hợp chất này với một chất khử bảo vệ thích hợp (ví dụ, TFA hoặc hydro clorua đối với nhóm bảo vệ Boc, liti hydroxua đối với nhóm bảo vệ benzoyl, hoặc hydro với sự có mặt của Pd/C cho nhóm bảo vệ Cbz) trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, điclorometan, metanol, hoặc THF) hoặc trong các điều kiện không dung môi tại nhiệt độ trong phạm vi từ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi (tham khảo: Green's Protective Groups in Organic Synthesis, tái bản lần thứ 4, John

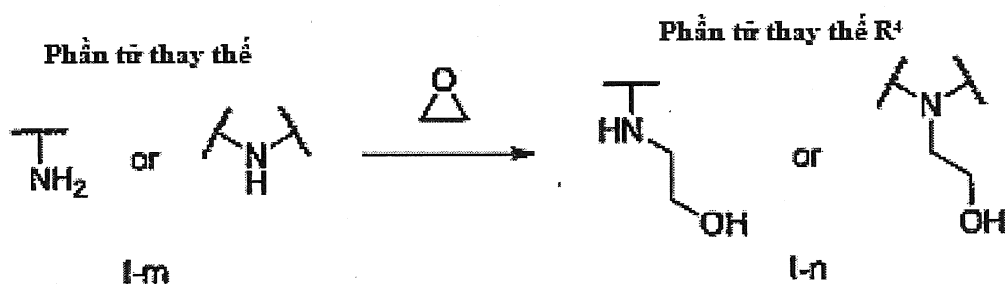
Wiley & Sons Inc.).

Nếu hợp chất I-m được bảo vệ với hai hoặc nhiều các nhóm bảo vệ, sự khử bảo vệ có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp phụ thuộc vào cấu trúc hợp chất I-m.

Mỗi một phản ứng từ 9) đến 13) được mô tả dưới đây, R^1 , R^2 , hoặc R^4 của hợp chất I-m được bảo vệ một cách thích hợp phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng tương ứng. Sau khi hoàn thành phản ứng, sự khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng một quy trình thích hợp.

9) Sự tổng hợp hợp chất I-n từ hợp chất I-m

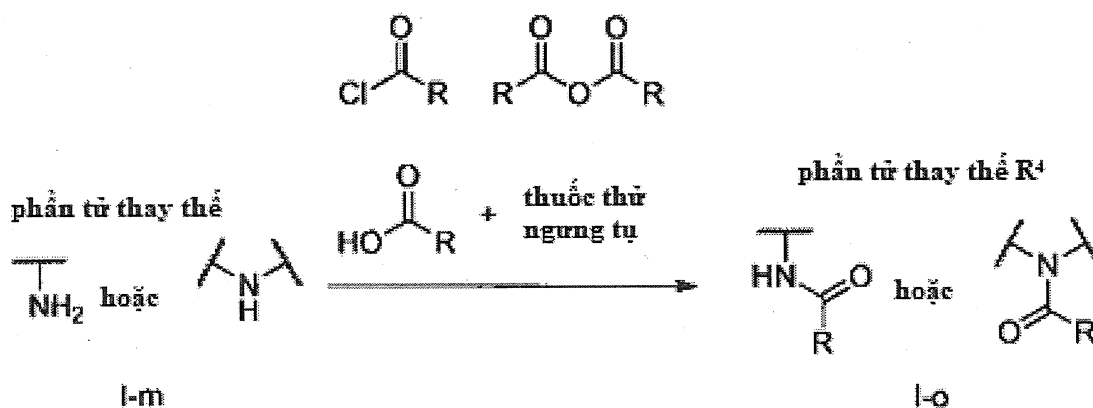
Công thức hóa học 20



Hợp chất I-m trong đó R^4 có cấu trúc amin bậc nhất hoặc bậc hai được phản ứng với một epoxit đã thể một cách tùy ý trong dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, điclorometan, NMP, hoặc THF) với sự có mặt hoặc vắng mặt của một axit thích hợp (ví dụ, phức hợp erte diethyl-boron triflorua) hoặc một bazơ thích hợp (ví dụ, kali cacbonat hoặc triethylamino) tại nhiệt độ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-n.

10) Sự tổng hợp hợp chất I-o từ hợp chất I-m

Công thức hóa học 21

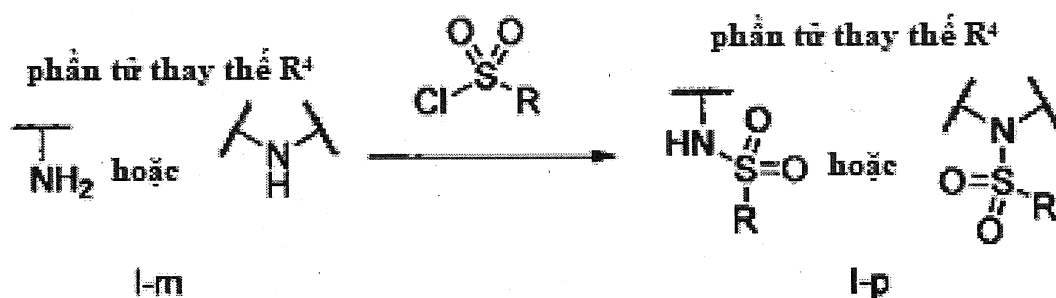


Hợp chất I-m trong đó R^4 có cấu trúc amin bậc nhất hoặc bậc hai được phản ứng

với axit cacboxylic clorua, cacboxylic anhydrit, hoặc axit cacboxylic và chất phản ứng ngưng tụ trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, NMP, THF hoặc pyridin) với sự có mặt hoặc vắng mặt của một bazơ thích hợp (ví dụ, triethylamin hoặc N,N-diisopropyl-N-ethylamino) tại nhiệt độ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-o. Trong công thức này, R biểu thị nguyên tử hydro, C₁₋₈ alkyl, heterocyclyl 4 đến 12 phân tử, C₃₋₁₂ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heterocyclyl 4 đến 12 phân tử)C₁₋₃ alkyl, (C₃₋₁₂ xycloalkyl)C₁₋₃ alkyl, (C₆₋₁₀ aryl)C₁₋₃ alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử)C₁₋₃ alkyl.

11) Sự tổng hợp hợp chất I-p từ hợp chất I-m

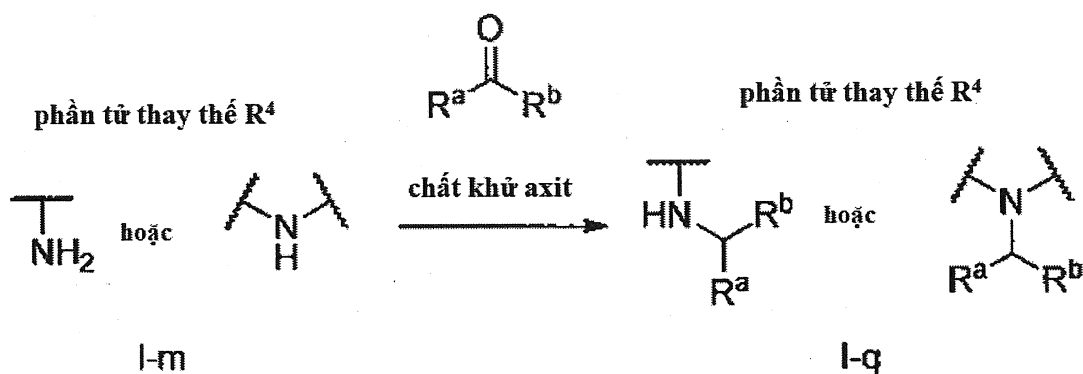
Công thức hóa học 22



Hợp chất I-m trong đó R⁴ có cấu trúc amin bậc nhất hoặc bậc hai được phản ứng với axit sunfonic clorua trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, NMP, THF, hoặc pyridin) với sự có mặt hoặc vắng mặt của một bazơ thích hợp (ví dụ, triethylamin hoặc N,N-diisopropyl-N-ethylamino) tại nhiệt độ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-p. Trong công thức này, R biểu thị C₁₋₈ alkyl, heterocyclyl 4 đến 12 phân tử, C₃₋₁₂ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heterocyclyl 4 đến 12 phân tử)C₁₋₃ alkyl, (C₃₋₁₂ xycloalkyl)C₁₋₃ alkyl, (C₆₋₁₀ aryl)C₁₋₃ alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử)C₁₋₃ alkyl.

12) Sự tổng hợp hợp chất I-q từ hợp chất I-m

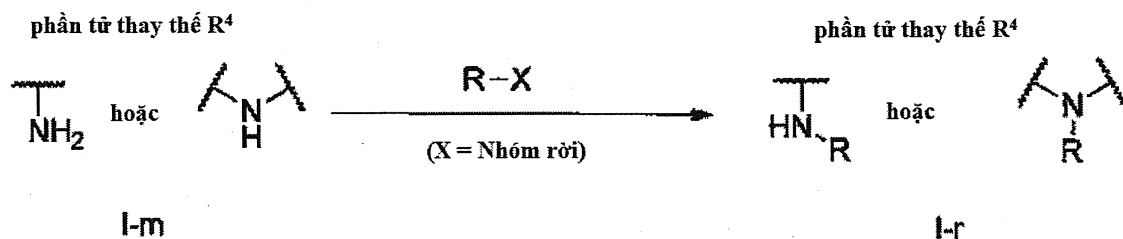
Công thức hóa học 23



Hợp chất I-m trong đó R^4 có cấu trúc amin bậc nhất hoặc bậc hai được phản ứng với xeton hoặc andêhit được thế một cách tùy ý và một chất khử thích hợp (ví dụ, natri triaxetoxymorohydrit hoặc natri xyanoborohydrit) trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, NMP hoặc metanol) với sự có mặt hoặc vắng mặt của một axit thích hợp (ví dụ, axit axetic) tại nhiệt độ phòng tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-q. Trong công thức này, R^a và R^b tạo thành $-\text{CHR}^a\text{R}^b$ cùng với $-\text{CH}$ mà R^a và R^b được liên kết. Toàn bộ $-\text{CHR}^a\text{R}^b$ biểu thị C_{1-8} alkyl, heterocyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, (heterocyclyl 4 đến 12 phân tử) C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl) C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl) C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử) C_{1-3} alkyl.

13) Sự tổng hợp hợp chất I-r từ hợp chất I-m

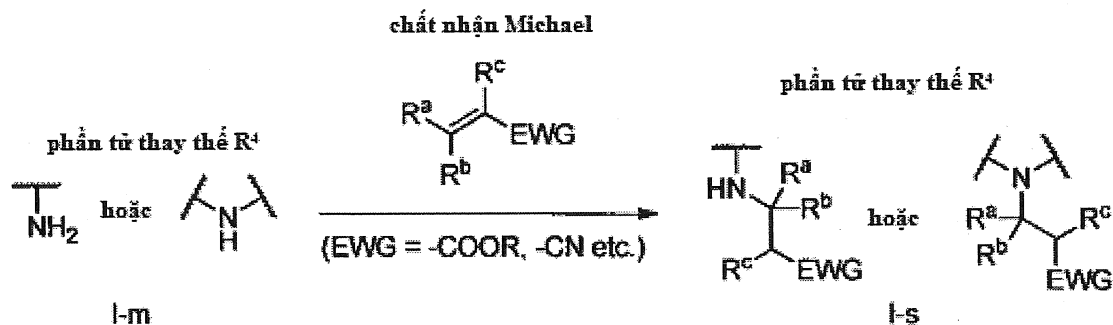
Công thức hóa học 24



Hợp chất I-m trong đó R^4 có cấu trúc amin bậc nhất hoặc bậc hai được phản ứng với hợp chất có nhóm đi ra (ví dụ, nguyên tử halogen hoặc nhóm sunfonyloxy) trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, NMP, THF, hoặc pyridin) với sự có mặt hoặc vắng mặt của một bazơ thích hợp (ví dụ, trietylamin hoặc N,N-diisopropyl-N-etylamin) tại nhiệt độ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-r. Trong công thức này, R biểu thị C_{1-8} alkyl, heterocyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, (heterocyclyl 4 đến 12 phân tử) C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl) C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl) C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử) C_{1-3} alkyl.

14) Sự tổng hợp hợp chất I-s từ hợp chất I-m

Công thức hóa học 25



Hợp chất I-m trong đó R^4 có cấu trúc amin bậc nhất hoặc bậc hai được phản ứng với hợp chất có cấu trúc của chất nhận Michael trong một dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ, metanol, THF) tại nhiệt độ 0°C tới nhiệt độ phản ứng của dung môi, để sản xuất hợp chất I-s. Trong công thức, R^a , R^b , và R^c tạo thành $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{CHR}^c-$ cùng với cấu trúc $-\text{C}-\text{CH}-$ mà R^a , R^b , và R^c được liên kết. Toàn bộ $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{CHR}^c-$ biểu thị C_{1-8} alkyl, heterocyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, (heterocyclyl 4 đến 12 phân tử) C_{1-3} alkyl, $(\text{C}_{3-12}$ xycloalkyl) C_{1-3} alkyl, $(\text{C}_{6-10}$ aryl) C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử) C_{1-3} alkyl.

Hợp chất của sáng chế bộc lộ hoạt tính ức chế CDK4/6 và do đó hữu ích đối với việc ngăn chặn hoặc điều trị bệnh tật kết hợp với CDK4/6. Cụ thể, hợp chất hữu ích đối với điều trị viêm khớp dạng thấp, chứng xơ cứng động mạch, xơ phổi, nhồi máu não, hoặc ung thư và bảo vệ tủy xương. Đặc biệt, hợp chất này hiệu quả đối với điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc ung thư và bảo vệ tủy xương.

Hợp chất của sáng chế này bộc lộ tốt nhất tính chọn lọc đối với hoạt tính ức chế CDK4/6 so với hoạt tính ức chế kháng kinaza phụ thuộc cyclin khác, như là hoạt tính ức chế CDK2. Sự chọn lọc như vậy của hợp chất được dự tính sẽ làm giảm sự biểu hiện độc tính gen vì sự ức chế CDK2 cũng liên quan đến nhân bản DNA. Tốt hơn là hợp chất của sáng chế ức chế một cách chọn lọc CDK4 hơn là CDK2.

Thành phần hoạt tính của sáng chế có thể được tạo ra ở bất kỳ dạng chế phẩm nào, như là dạng rắn, dạng bán rắn hoặc dạng lỏng, và các dạng tương tự. Thành phần hoạt tính có thể được tạo ra ở bất kỳ dạng bào chế nào, như dạng uống hoặc dạng tiêm truyền (ví dụ như tiêm thuốc, thuốc qua da, thuốc nhỏ mắt, thuốc đạn, thuốc xịt mũi, hoặc thuốc hít, và các chất tương tự).

Thuốc chứa thành phần hoạt tính của sáng chế được sản xuất với chất phụ gia thông thường được dùng để pha chế thuốc. Ví dụ về chất phụ gia cho thuốc dạng rắn bao gồm các tá dược, như lactoza, sucroza, đường gluco, bột ngô, tinh bột khoai tây, xenlulozơ tinh thể, anhydrit silicic nhẹ, silicat nhôm tổng hợp, magiê aluminometa silic, canxi hydro photphat, và chất tương tự; các chất kết dính, như xenlulozơ tinh thể, cacboxymetyl xenlulozơ, hydroxypropyl xenlulozơ, xenlulozơ cacboxymetyl natri, poly (vinylpyrrolidon), và các chất tương tự; các chất làm tan, như tinh bột, natri cacboxymetyl xenlulozơ, canxi cacboxymetyl xenlulozơ, croscarmellose natri, natri cacboxymetyl tinh bột, và các chất tương tự; các chất bôi trơn như axit talc stearic, và các chất tương tự; các chất phủ như hydroxymetyl propyl xenlulozơ, hydroxypropyl methyl xenlulozơ phtalat, etyl xenlulozơ, và các chất tương tự; và các chất màu. Ví dụ về chất phụ gia cho thuốc dạng bán rắn bao gồm các bazơ, như vaselin trắng, và các chất tương tự. Ví dụ về chất phụ gia cho các thuốc dạng lỏng bao gồm các dung môi, như etanol, và các chất tương tự; các chất làm tan, như etanol, và các chất tương tự; các chất bảo quản, như các ête axit paraoxybenzoic và các chất tương tự; các chất đẳng trương, như đường gluco, và các chất tương tự; các chất đệm, như axit xitric, và các chất tương tự; các chất chống oxy hoá, như axit L-ascorbic, và các chất tương tự; các chất tạo phức, chẳng hạn như EDTA, và tương tự; các chất ngưng tụ và chất nhũ hoá, chẳng hạn như polysorbate 80, và các chất tương tự; và những chất tương tự.

Liều lượng của các thành phần hoạt tính của sáng chế thường khoảng từ 1 đến 1000 mg/ngày. Thành phần hoạt tính thường được áp dụng một đến ba lần một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả ngay bây giờ bằng các Ví dụ cụ thể. Tuy nhiên, các ví dụ này không nên được hiểu để giới hạn sáng chế.

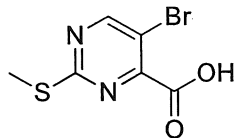
Cấu trúc của hợp chất mới được tách ra được xác định bởi $^1\text{H-NMR}$ và/hoặc trắc khối phổ sử dụng thiết bị mạch bốn cực đơn được trang bị nguồn phun điện tử và các phương pháp phân tích thích hợp khác.

Đối với quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , CD_3OD , hoặc CDCl_3), độ dịch chuyển hóa học (δ : ppm) và hằng số ghép cặp (J : Hz) được minh họa. Các chữ viết tắt biểu thị như sau: s=mũi đơn, d=mũi đôi, t=mũi ba, q=mũi bốn, brs=mũi đơn rộng, và m=mũi đa. Đối với các kết quả của trắc khối phổ, các giá trị quan sát được, $(\text{M}+\text{H})^+$, tương ứng với khối lượng phân tử (M) của các hợp chất với proton (H^+) được minh họa.

Ví dụ tham khảo 1

Sự tổng hợp 5-bromo-2-(methylthio)pyrimidin-4-axit cacboxylic

Công thức 26

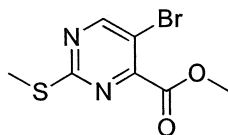


Axit mucobromic (300g, 1,16 mol) đã được thêm vào dung dịch ở thể nước (2,5L) của sunfat 2-metyl-2-pseudothioure (324 g, 1,16 mol) ở nhiệt độ phòng. Kết quả ngưng tụ được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C với việc khuấy. Triethylamin (486 mL, 3,49 mol) được thêm vào từng giọt trong hơn bốn giờ. Hỗn hợp phản ứng thu về được khuấy qua đêm, và sự hoàn thành phản ứng đã được theo dõi bằng silica gel TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được axit hóa với axit clohydric cô đặc (khoảng 250 mL). Chất rắn màu vàng tổng hợp được thu thập bằng cách lọc và rửa sạch hai lần với nước (500 mL) và sau đó hai lần với ête dietyl (500 mL). Chất rắn được sấy khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (160 g, hiệu suất: 55%).

Ví dụ tham khảo 2

Sự tổng hợp metyl 5-bromo-2-methylthiopyrimidin-4-cacboxylat

Công thức 27



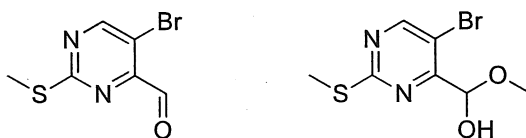
Dung dịch 5-bromo-2- (methylthio) pyrimidin-4-axit cacboxylic (110 g, 0,44 mol) trong metanol (1,1 L) được làm mát tới 0°C với việc khuấy. Thionyl clorua (50 ml, 0,66 mol) được thêm từng giọt vào dung dịch. Dung dịch này được gia nhiệt từ từ và phản ứng được tiến hành trong điều kiện chảy ngược dòng với việc làm nóng khoảng bốn giờ. Sự hoàn thành phản ứng đã được theo dõi bởi LC/MS và TLC và dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi đã được chưng cất dưới áp suất giảm, và chất còn dư được hòa tan trong etyl axetat (1 L). Dung dịch này được rửa ba lần với dung dịch natri cacbonat 10% (200 ml) và hai lần với nước muối bão hòa (200 mL). Pha hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sunfat khan. Chất rắn này được lọc ra, và chất lọc ra sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu về được tinh chế

bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (88 g, hiệu suất: 75%).

Ví dụ tham khảo 3

Sự tổng hợp hỗn hợp của 5-bromo-2-metylthiopyrimidin-4-cacbaldehit và (5-bromo-2-metylthiopyrimidin-4-yl)metoxymetanol

Công thức 28

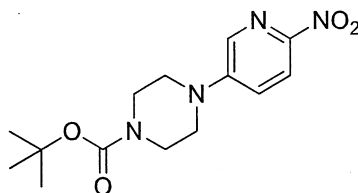


Dung dịch của methyl 5-bromo-2-metylsunfanylopyrimidin-4-cacboxylat (25 g, 95 mmol) trong THF (375mL) được làm lạnh đến -78°C và được khuấy trong môi trường nitơ. DIBAL-H (84 mL, 143 mmol, 1,7M trong toluen) đã được thêm vào dung dịch từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C khoảng 4 giờ. Sự hoàn thành phản ứng đã được theo dõi bởi TLC và phản ứng đã được làm nguội bằng cách việc thêm vào từng giọt metanol ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được phép làm ấm từ từ đến 0°C . Dung dịch này được pha loãng với etyl axetat và được lọc qua tấm Xelit dưới áp suất giảm. Chất lọc ra rồi được rửa hai lần với dung dịch muối bão hòa (200 mL). Pha hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sunfat khan, và chất rắn này được lọc ra. Chất lọc ra được cô đặc để tạo ra một hỗn hợp của các hợp chất tiêu đề (25 g, sản phẩm thô). Sản phẩm thô này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ tham khảo 4

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-nitopyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Công thức 29



Hỗn hợp của 5-Bromo-2-nitopyridin (203g, 1,37 mol), piperazin (153 g, 1,77 mol), tetrabutylamoni iodua (25,2 g, 0,068 mol) và kali cacbonat (207 g, 1,5 mol) trong đimetyl sulfoxit (2,6 L) được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được đổ vào nước (7 L). Chất rắn thu được bằng cách lọc. Chất rắn này được rửa với điclorometan (1 L, 2 lần), và được sấy khô. Chất lọc ra được chiết xuất với cloroform (2 L, 7 lần). Pha hữu cơ đã chiết xuất được rửa với nước (2 L) và

sau đó với dung dịch nước muối bão hòa (2 L), tiếp theo cô đặc dưới áp suất giảm để tạo thành chất rắn. Các sản phẩm chất rắn được kết hợp lại và được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất rắn (490 g) được hòa tan trong THF (2 L) và nước (500 mL). Natri hydro cacbonat (119 g, 1,42 mol) được thêm vào dung dịch. Di-tert-butyl dicacboxylat (262g, 1,2 mol) được thêm vào thể huyền phù và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được pha loãng với nước (1 L), và pha dung dịch được chiết xuất với điclorometan (1 L, 3 lần). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được rửa bằng nước (1 L). Pha dung dịch được chiết xuất với điclorometan (300 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được sấy khô trên magie sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được kết tủa trong etyl axetat (2 L), được làm nóng đến 60°C và được tách ra bằng cách lọc ở 60°C. Chất rắn này theo đó được sấy khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (191 g, hiệu suất: 62%).

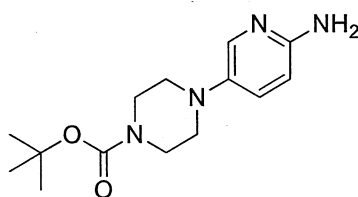
APCI-MS (M+H)⁺ 309,1, C₁₄H₂₀N₄O₄ = 308,15

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 8,16 (d, J=9 Hz, 1H), 8,11 (d, J=3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ tham khảo 5

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-aminopyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Công thức 30



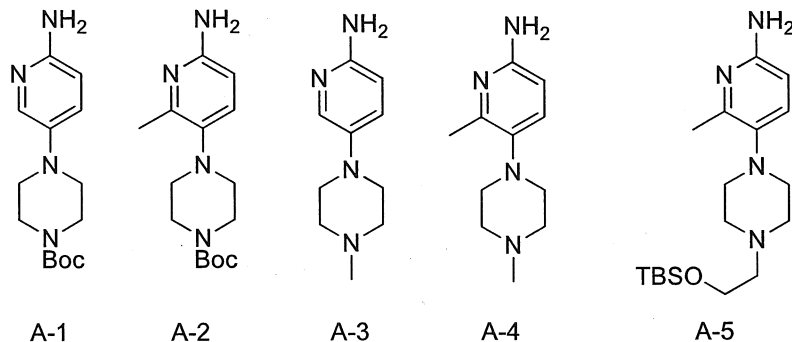
Tert-butyl 4-(6-nitropyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (83 g, 269 mmol) đã được điều chế trong Ví dụ tham khảo 4 được hòa tan trong metanol (1,3 L) trong Parr Shaker và Raney nickel (15 g, 50% thể huyền phù trong nước) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro (50 psi) trong năm giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa qua tấm Xelit để lọc ra chất rắn. Chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được kết tủa trong diethyl ête (120 mL), và thể huyền phù này được khuấy trong bốn giờ. Heptan được thêm vào, và thể huyền phù này được làm lạnh ở 0°C trong 45 phút. Chất rắn đã thu được bằng cách lọc, và sấy khô

dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (62,5 g, hiệu suất 83%).

ESI-MS (M+H)⁺ 279, C₁₄H₂₂N₄O₂ = 278,17

Các chất trung gian A-1 tới A-5 được thể hiện dưới đây đã được tổng hợp theo các quy trình được mô tả ở Ví dụ tham khảo 4 và 5 sử dụng các dẫn xuất halopyridin và amin tương ứng với sự bảo vệ và khử bảo vệ thích hợp khi cần thiết.

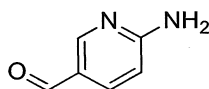
Công thức 31



Ví dụ tham khảo 6

Sự tổng hợp 6-aminopyridin-3-cacbaldehit

Công thức 32

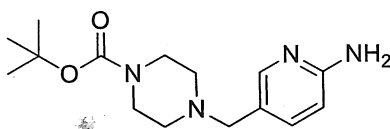


6-aminopyridin-3-cacbonitril (1,9 g, 16 mmol) được hòa tan trong THF (160 ml). Dung dịch được làm lạnh đến -78°C với việc khuấy. Diisobutylaluminium hydrua (106,5 mL, dung dịch toluen 1,5M) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -78°C. Dung dịch được cho phép làm ấm tới 20°C với việc khuấy và sau đó khuấy thêm trong hai giờ. Phản ứng đã được làm nguội bằng cách thêm nước băng đá (100 mL). Dung dịch được chiết xuất ba lần với điclorometan (50 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp, được rửa một lần với nước muối (100 mL), và sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn này được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề (1,7 g). Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ tham khảo 7

Sự tổng hợp tert-butyl 4-[(6-aminopyridin-3-yl)metyl]piperazin-1-cacboxylat

Công thức 33

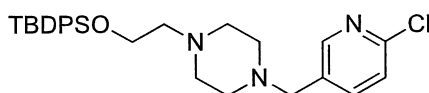


Sản phẩm thô (1,7 g, 13,9 mmol) của 6-aminopyridin-3-cacbaldehit được tổng hợp trong Ví dụ tham khảo 6 và tert-butylpiperazin-1-cacboxylat (3,2 g, 17,2 mmol) được hòa tan trong điclorometan (50 mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong tám giờ. Natri triaxetoxymetaphosphat (8,84 g, 40,9 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng đã được làm nguội bằng cách thêm dung dịch natri cacbonat bão hòa (50 mL). Dung dịch được chiết xuất ba lần với etyl axetat (50 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp, được rửa một lần với nước muối (100 mL), và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và sau đó chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề thô (3,3 g, hiệu suất: 81%).

Ví dụ tham khảo 8

Sự tổng hợp 1-(2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)etyl)-4-((6-cloropyridin-3-yl)methyl)piperazin

Công thức 34

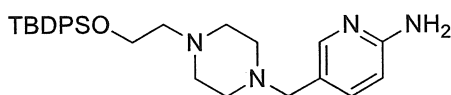


DMF (33,3 mL) được thêm vào hỗn hợp của 2-cloro-5-(clorometyl)pyridin (1,62 g, 10 mmol), 1-(2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)etyl)piperazin (3,87 g, 10,5 mmol), kali cacbonat (4,15 g, 30 mmol) và natri iodua (150 mg, 1,0 mmol). Dung dịch này được khuấy tại 60°C trong hai tiếng. Nước được thêm vào dung dịch. Dung dịch này được chiết xuất hai lần với etyl axetat (80 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được sấy khô qua natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,26 g, hiệu suất: 66%).

Ví dụ tham khảo 9

Sự tổng hợp 5-((4-(2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)etyl)piperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-amin

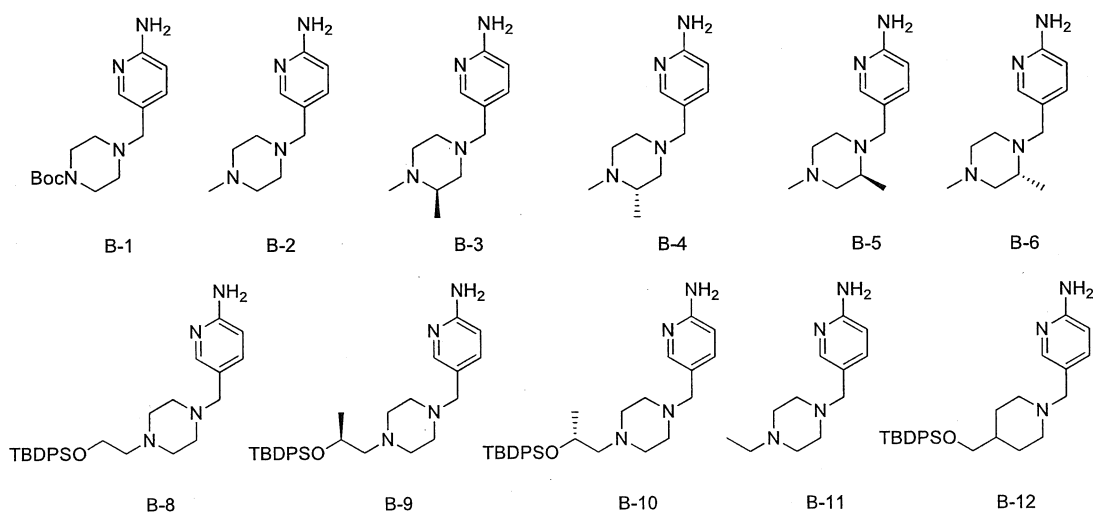
Công thức 35



Toluen (33 mL) được thêm vào hỗn hợp của 1-(2-((tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)-4-((6-cloropyridin-3-yl)methyl)piperazin (3,26 g, 6,6 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ tham khảo 8, benzophenonimin (1,33 mL, 7,92 mmol), tris(đibenzylidenaxeton)đipalladi(0) (302 mg, 0,33 mmol), BINAP (411 mg, 0,66 mmol) và natri tert-butoxit (1,27 g, 13,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm Xelit. Tấm Xelit được rửa với etyl axetat (80 mL). Chất lọc ra được rửa với nước và rửa thêm với nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc. Chất còn dư được hòa tan trong THF (66 mL), và dung dịch axit citric ở thể nước (16 mL, 2 mol/L) được thêm vào dung dịch. Dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch được lọc qua cột chứa đầy nhựa trao đổi ion dương mạnh (SCX) để hấp thụ sản phẩm mục tiêu. Nhựa này được rửa với metanol. Amoniac (2 mol/L, dung dịch metanol) được lọc qua cột để giải hấp phụ sản phẩm mục tiêu. Nước giải hấp được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,17 g, hiệu suất: 37%).

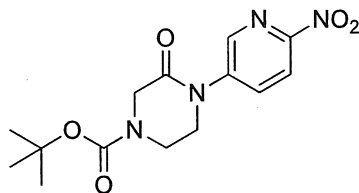
Các chất trung gian B-1 tới B-12 được thể hiện dưới đây được tổng hợp theo một hoặc kết hợp các quy trình trong Ví dụ tham khảo 6 và 7 hoặc các quy trình trong Ví dụ tham khảo 8 và 9 sử dụng các dẫn xuất andêhit, các dẫn xuất alkyl halogenua, và các dẫn xuất amin tương ứng với sự bảo vệ và khử bảo vệ thích hợp khi cần thiết.

Công thức 36



Ví dụ tham khảo 10

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-nitropyridin-3-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat
Công thức 37

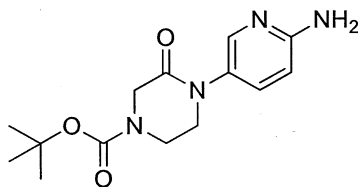


Với sự tham khảo quy trình được bộc lộ trong WO2012/031004, 2-nitơ-5-brompyridin (1,01 g, 5 mmol), tert-butyl 2-oxo-4-piperazincacboxylat (1 g, 5 mmol và cesi cacbonat (3,26 g, 10 mmol) đã được kết tủa trong 1,4-đioxan. Khí nitơ được làm nổi bọt trong thể huyền phù trong 30 phút. Xantphos (246 mg, 0,43 mmol) và tris(đibenzylidenaxeton)đipalladi (229 mg, 0,25 mmol) được thêm vào thể huyền phù và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện chảy ngược dòng khoảng hai giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp. Dung dịch này được lọc qua tấm Xelit. Pha hữu cơ được tách ra từ chất lọc ra. Pha dung dịch được chiết xuất với etyl axetat. Các pha hữu cơ đã chiết suất được kết hợp và sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,08 g, hiệu suất: 67%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8,67 (1H,d,J=2,4 Hz), 8,32 (1H,d,J=8,8 Hz), 8,15 (1H,dd,J=8,8, 2,4 Hz), 4,33 (2H,s), 3,93-3,83 (4H,m), 1,51 (9H,s).

Ví dụ tham khảo 11

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-aminopyridin-3-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat
Công thức 38

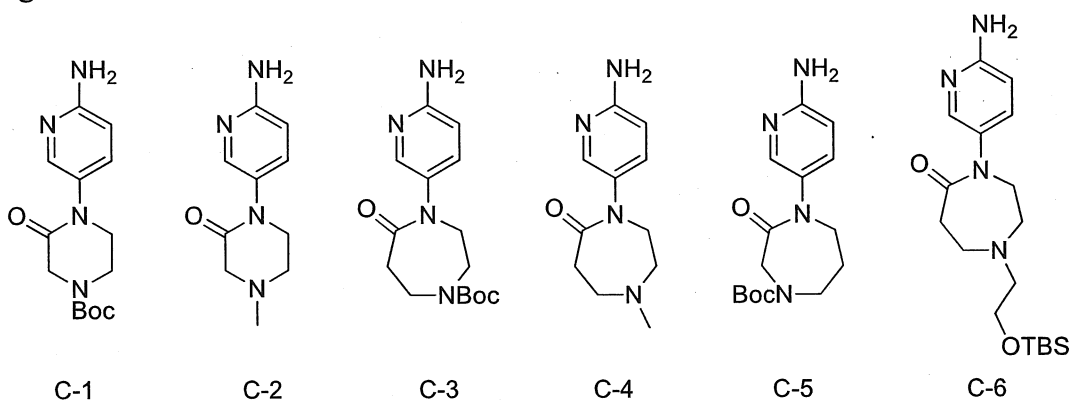


Hợp chất (1,08 g, 3,34 mmol) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10 được hòa tan trong ethanol (45 ml) và THF (22 mL). Palladi trên cacbon (108 mg) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro khoảng 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Xelit. Chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,928 g, hiệu suất: 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,99 (1H,d,J=2,4 Hz), 7,38 (1H,dd,J=8,8, 2,4 Hz), 6,53 (1H,d,J=8,8 Hz), 4,50 (2H,brs), 4,24 (2H,s), 3,78 (2H,t,J=5,1 Hz), 3,67 (2H,t,J=5,4 Hz), 1,5 (9H,s).

Các chất trung gian C-1 tới C-6 được thể hiện dưới đây được tổng hợp theo các quy trình trong các Ví dụ tham khảo 13 và 14 sử dụng các dẫn xuất halopyridin và amin tương ứng với sự bảo vệ và khử bảo vệ thích hợp khi cần thiết.

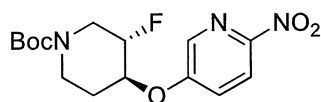
Công thức 39



Ví dụ tham khảo 12

Sự tổng hợp tert-butyl trans-3-floro-4-((6-nitropyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-cacboxylat

Công thức 40

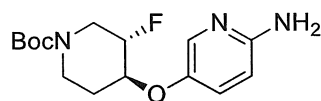


Natri hydrua (48 mg, 1,2 mmol) được kết tủa trong THF (2 mL). Dung dịch của tert-butyl trans-3-floro-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (263 mg, 1,2 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong một giờ. Dung dịch của 5-floro-2-nitropyridin (142 mg, 1,0 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào thể huyền phù tại nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được làm nguội bằng cách thêm nước vào (10 mL). Dung dịch được chiết xuất ba lần với etyl axetat (10 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp với nhau, được rửa với nước muối bão hòa, và sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (310 mg, hiệu suất: 91%).

Ví dụ tham khảo 13

Sự tổng hợp tert-butyl trans-4-((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-3-floropiperidin-1-

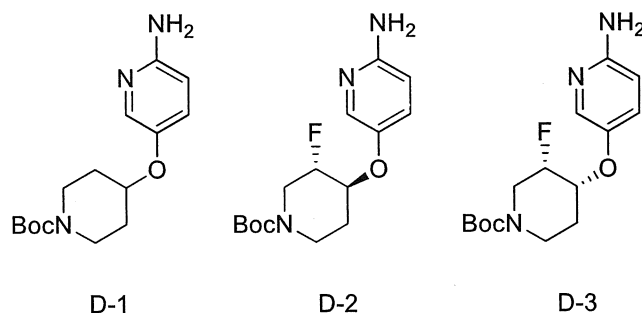
Công thức 41



Tert-butyl trans-3-fluoro-4-((6-nitropyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (310 mg, 0,908 mmol) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12 được hòa tan trong THF (9 mL) và metanol (9 mL). Amoni clorua (486 mg, 9,08 mmol) và bột kẽm (594 mg, 9,08 mmol) được thêm vào dung dịch và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Xelit. Chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (30 mL) được thêm vào chất còn dư. Pha dung dịch được chiết xuất hai lần bằng điclorometan (30 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề. Sản phẩm thô này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Các chất trung gian D-1 tới D-3 được thể hiện dưới đây được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ tham khảo 15 và 16 sử dụng các chất dẫn xuất halopyridin và các dẫn xuất rượu tương ứng với sự bảo vệ hoặc khử bảo vệ thích hợp khi cần thiết.

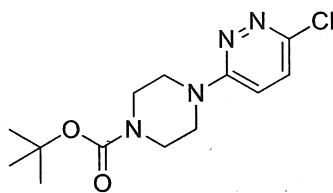
Công thức 42



Ví dụ tham khảo 14

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-cloropyridazin-3-yl)piperazin-1-carboxylat

Công thức 43

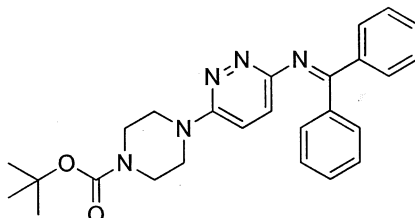


3,6-đicloropyridazin (5,01 g, 33,6 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (6,88 g, 37,0 mmol) được hòa tan trong DMF (50 mL). Trietylamin (11,7 mL, 50,4 mmol) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và nước được thêm vào. Dung dịch này được chiết xuất ba lần với dung môi hỗn hợp tỷ lệ 95:5 (50 mL) của điclorometan và metanol. Pha hữu cơ đã kết hợp được sấy khô qua magiê sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa với ête dietyl để tạo thành hợp chất tiêu đề (7 g, hiệu suất: 70%).

Ví dụ tham khảo 15

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-((điphenylmetylen)amino)pyridazin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Công thức 44

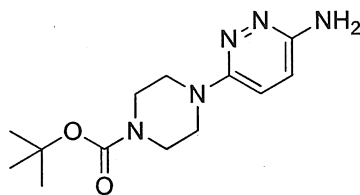


Tert-butyl 4-(6-cloropyridazin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (59,8 mg, 0,20 mmol) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 17, benzophenon imin (43,5 mg, 0,24 mmol), tri(đibenzylidenoaxeton)đipalladium (9,2 mg, 0,01 mmol), BINAP (12,5 mg, 0,020 mmol), và xêsi cacbonat (130,3 mg, 0,4 mmol) được kết tủa trong toluen (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm Xelit. Tấm Xelit được rửa bằng etyl axetat. Chất lọc ra rồi được rửa với dung dịch muối bão hòa, làm khô trên magiê sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, chất lọc ra rồi được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng được tinh chế bằng phép sắc ký cột gel silica để sản xuất hợp chất tiêu đề (67 mg, 76%).

Ví dụ tham khảo 16

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-aminpyridazin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

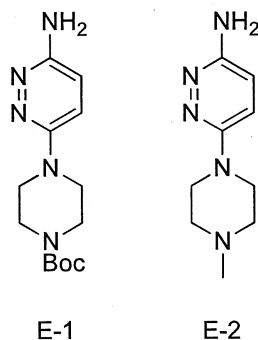
Công thức 45



Tert-butyl 4-(6-((diphenylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (67 mg, 0,151 mmol) được tạo ra theo Ví dụ tham khảo 15 đã được hòa tan trong THF (0,76 mL). Dung dịch axit citric lỏng (0,378 mL, 0,755 mmol, 2 mol/L) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch này được trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (5 mL), và pha dung dịch được chiết xuất hai lần với etyl axetat (5 mL). Các pha hữu đã chiết xuất được kết hợp với nhau và được sấy khô trên magie sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa với tert-butyl metyl ête (5 mL) để tạo ra hợp chất tiêu đề (30 mg, hiệu suất: 71%).

Các chất trung gian E-1 và E-2 thể hiện dưới đây được tổng hợp theo một hoặc kết hợp các quy trình được mô tả trong các Ví dụ tham khảo 17 tới 19 sử dụng các dẫn xuất haloheteroaryl và các dẫn xuất amin tương ứng với sự bảo vệ và khử bảo vệ thích hợp khi cần thiết.

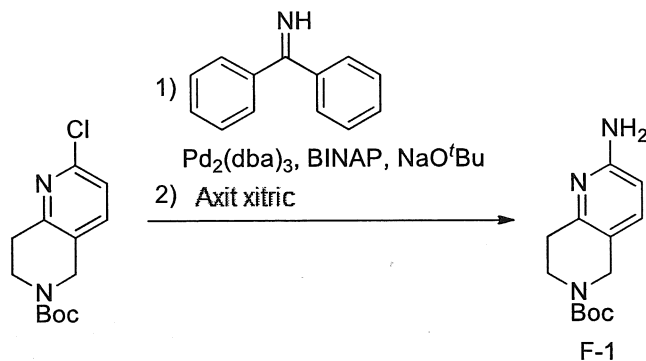
Công thức 46



Ví dụ tham khảo 17

Các chất trung gian F-1 được tổng hợp theo quy trình được mô tả ở Ví dụ tham khảo 9 bằng phản ứng của tert-butyl 2-cloro-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-carboxylat với benzophenon imin và tert-butoxy natri với sự có mặt của chất xúc tác Pd, theo sau là khử bảo vệ.

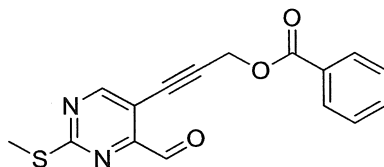
Công thức 47



Ví dụ 1

Sự tổng hợp 3-(4-focmyl-2-metylthiopyrimidin-5-yl)-2-propynyl benzoat

Công thức 48

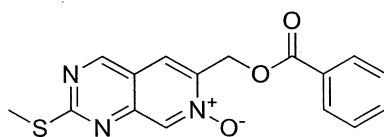


Hỗn hợp của $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (2,4 g, 6,4 mmol), đồng iodua (0,82 g, 4,3 mmol) và $[(t\text{-Bu})_3\text{P}]\text{HBF}_4$ (4 g, 13,9 mmol) trong 1,4-đioxan (55 mL) được khử khí và thanh lọc bằng argon. Điisopropylamin (18,5 mL, 128,8 mmol) được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Dung dịch của hỗn hợp (25 g, sản phẩm thô) của 5-brom-2-metylsulfanylpirimidin-4-cacbaldehit và (5-brom-2-metylsulfanylpirimidin-4-yl)methoxymetanol được mô tả trong Ví dụ tham khảo 3 và propargyl benzoat (20 g, 128,8 mmol) trong 1,4-đioxan (55 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong năm giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (1 L) và được lọc dưới áp suất giảm qua tấm Xelit. Tấm Xelit được rửa với etyl axetat. Chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 2

Sự tổng hợp 6-((benzoyloxy)metyl)-2-(metylthio)pyrido[3,4-d]pyrimidin 7-oxit (Int-1)

Công thức 49



Sản phẩm thô của 3-(4-focmyl-2-metylthiopyrimidin-5-yl)-2-propynyl benzoat

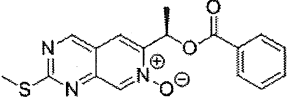
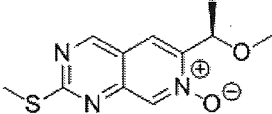
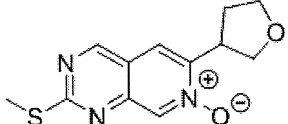
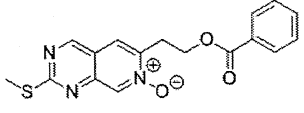
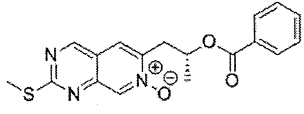
được tổng hợp ở Ví dụ 1 được hòa tan trong etanol (500 mL). Hydroxylamin hydroclorua (8,3 g, 120 mmol) và natri axetat (10 g, 120 mmol) được thêm vào dung dịch ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong sáu giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etanol (1 L). Kali cacbonat (27,8 g, 200 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong ba giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm qua tấm Xelit. Tấm Xelit được rửa với etyl axetat. Chất lọc ra được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo hợp chất tiêu đề (5 g, hiệu suất: 16%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9,46 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,13 (2H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,73 (1H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 7,60 (2H, t, $J=7,7\text{ Hz}$), 5,54 (2H, s), 2,62 (3H, s).

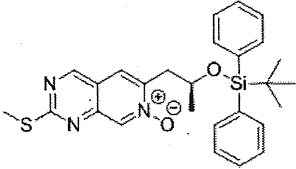
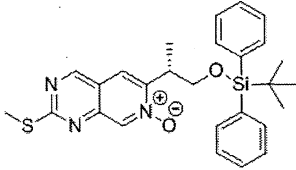
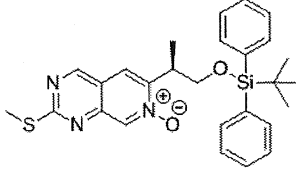
LC/MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 328,2$, $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} = 327,07$

Các hợp chất từ Int-2 tới Int-9 thể hiện dưới đây được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 1 và 2.

Bảng 1

Hợp chất Số.	Cấu trúc	NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,04 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,14 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,77-7,40 (4H, m), 6,66 (1H, q, J = 6,3 Hz), 2,65 (3H, s), 1,79 (3H, d, J = 6,6 Hz).	342,0	341,08
Int-3		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,44 (1H, d, J = 0,4 Hz), 8,85 (1H, s), 8,09 (1H, s), 4,87 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,32 (3H, s), 2,61 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz).	252,1	251,07
Int-4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,04 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,65 (1H, s), 4,25-3,90 (5H, m), 2,65 (3H, s), 2,62-2,46 (1H, m), 2,13-2,03 (1H, m).	264,1	263,07
Int-5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,99 (1H, s), 8,81 (1H, s), 7,98-7,93 (2H, m), 7,7-7,38 (4H, m), 4,78 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,48 (2H, t, J = 6 Hz), 2,65 (3H, s).	342,1	341,08
Int-6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,89 (1H, s), 8,78 (1H, s), 7,96-7,91 (2H, m), 7,58-7,50 (2H, m), 7,45-7,36 (2H, m), 5,75-5,62 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	356,1	355,1

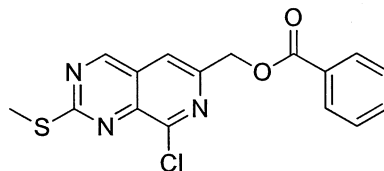
Bảng 2

Hợp chất Số.	Cấu trúc	NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,72 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,52-7,20 (11H, m), 4,58-4,50 (1H, m), 3,28-3,20 (1H, m), 2,98-2,89 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,96 (9H, s).	490,2	489,19
Int-8		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,91 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,56-7,24 (11H, m), 4,05-3,92 (3H, m), 2,66 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,99 (9H, s).	490,2	489,19
Int-9			490,3	489,19

Ví dụ 3

Sự tổng hợp 8-cloro-2-metylthiopyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl benzoat (Int-10)

Công thức 50



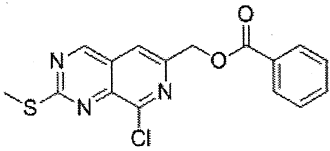
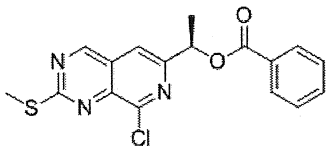
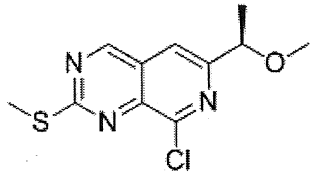
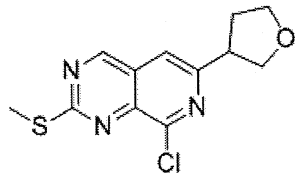
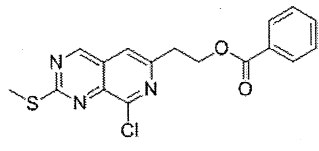
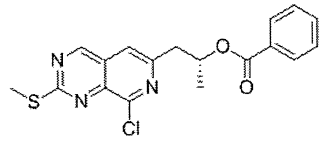
6-((benzoyloxy)methyl)-2-(methylthio)pyrido[3,4-d]pyrimidin 7-oxit (5,0 g, 15,3 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 2 được hòa tan trong điclorometan (60 mL). Dung dịch thu được được làm mát tới 0°C. Thionyl clorua (25 mL, 343 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm và thionyl clorua được loại bỏ bằng cách chưng cất đồng sôi hai lần với toluen (20 mL). Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhôm để tạo hợp chất tiêu đề thô (2,75 g, hiệu suất: 52%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,64 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,13-8,06 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,59 (2H, t, J=7,7 Hz), 5,56 (2H, s), 2,69 (3H, s).

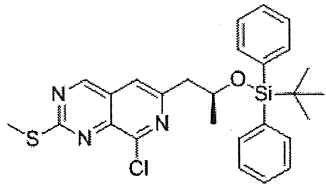
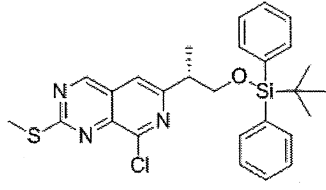
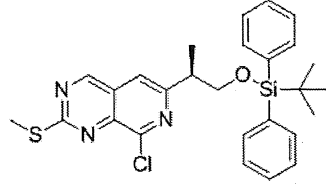
LC/MS: (M+H)⁺ = 346,0, C₁₆H₁₂ClN₃O₂S = 345,03

Các hợp chất từ Int-11 tới Int-19 thể hiện dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả ở Ví dụ 3.

Bảng 3

Hợp chất Số.	Cấu trúc	NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-11		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,64 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,13-8,06 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,59 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,56 (2H, s), 2,69 (3H, s).	346,0	345,03
Int-12		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,19 (1H, s), 8,16-8,12 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,64-7,58 (1H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 6,27 (1H, q, J = 6,8 Hz), 2,74 (3H, s), 1,81 (3H, d, J = 6,4 Hz).	360,15	359,05
Int-13		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,62 (1H, s), 8 (1H, s), 4,52 (2H, q, J = 6,3 Hz), 3,30 (3H, s), 2,68 (3H, s), 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz).	269,9	269,04
Int-14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,17 (1H, s), 7,48 (1H, s), 4,25-3,90 (4H, m), 3,76-3,66 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,48-2,22 (2H, m).	282,1	281,04
Int-15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,15 (1H, s), 7,98-7,93 (2H, m), 7,58-7,37 (4H, m), 4,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,74 (3H, s).	360,1	359,05
Int-16		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,1 (1H, s), 8,00-7,93 (2H, m), 7,58-7,50 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,47-7,36 (2H, m), 5,66-5,54 (1H, m), 3,39-3,20 (2H, m), 2,72 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz).		

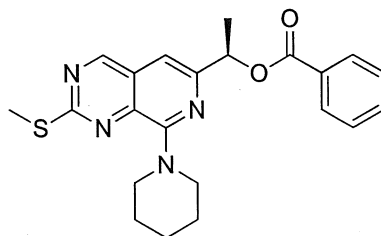
Bảng 4

Hợp chất Số.	Cấu trúc	NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,93 (1H, s), 7,52-7,17 (11H, m), 4,49-4,37 (1H, m), 2,99 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,74 (3H, s), 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 0,91 (9H, s).	508,2	507,16
Int-18		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,09 (1H, s), 7,52-7,26 (11H, m), 4,00-3,92 (2H, m), 3,29-3,22 (1H, m), 2,75 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 7,6 Hz), 0,93 (9H, s).	508,2	507,16
Int-19		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,09 (1H, s), 7,52-7,44 (4H, m), 7,42-7,34 (3H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 4-3,92 (2H, m), 3,29-3,22 (1H, m), 2,75 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0,93 (9H, s).	508,2	507,16

Ví dụ 4

Sự tổng hợp (R)-1-(2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-20)

Công thức 51



Hỗn hợp của (R)-1-(8-cloro-2-(methylthio)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-2, 720 mg, 2,0 mmol) được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 1 tới 3 và piperidin (2 mL) trong 1,4-đioxan (6,0 mL) được khuấy qua đêm ở 100°C. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được làm mát tới nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (40 mL)

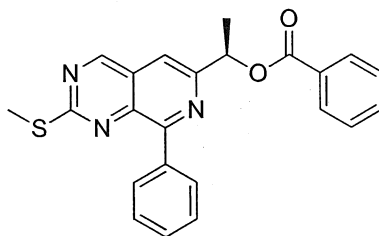
được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch này được chiết xuất ba lần với etyl axetat (40 mL). Pha hữu cơ đã chiết xuất được rửa với nước muối, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (808 mg, hiệu suất: 99%).

LC/MS: $(M+H)^+ = 409,2$, $C_{22}H_{24}N_4O_2S = 408,16$

Ví dụ 5

Sự tổng hợp (R)-1-(2-(methylthio)-8-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-21)

Công thức 52

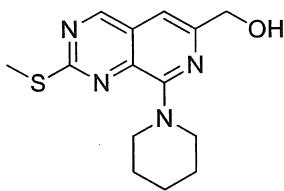


Để hỗn hợp của (R)-1-(8-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-2, 290 mg, 0,80 mmol) được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 1 tới 3, axit phenylboric (150 mg, 1,2 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)palladi(0) (55 mg, 0,048 mmol) được thêm vào 1,4-dioxan (2,7 mL) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (1,67 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C qua đêm. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được làm mát tới nhiệt độ phòng. Dung dịch này được pha loãng với nước, và pha có nước được chiết xuất với etyl axetat. Pha hữu cơ đã chiết xuất được rửa với nước muối, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel và sản phẩm thô thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 6

Sự tổng hợp (2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)metanol

Công thức 53



(2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)methyl benzoat (1,3 g) được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 1 tới 4 đã được hòa tan trong metanol (30 mL), THF (30 mL) và nước (20 mL). Dung dịch natri hydroxit (8,2 mL, 2 mol/L) được thêm từng giọt vào dung dịch trong một bể nước đá. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô đặc và nước băng đá được thêm vào chất còn dư. Axit hydrocloric (1 mol/L) được thêm vào từng giọt để điều chỉnh độ pH từ 5 tới 6. Dung dịch này được chiết xuất ba lần với etyl axetat. Pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp, được rửa với nước muối bão hòa, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được sấy khô dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,96 g).

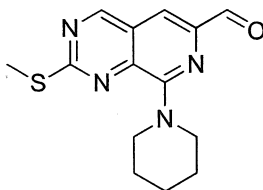
LC/MS: $(M+H)^+ = 291,0$, $C_{14}H_{18}N_4OS = 290,12$

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,4 (brs, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,89 (brs, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,67 (brs, 6H).

Ví dụ 7

Sự tổng hợp 2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-cacbaldehyt

Công thức 54



(2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)metanol (0,20 g, 0,689 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 6 được hòa tan trong điclorometan (3 mL) và dung dịch này được khuấy ở 0°C. Dess-Martin periodinan (1,02 g, 2 mmol) được thêm vào dung dịch trong môi trường argon ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Phản ứng được theo dõi bởi TLC và LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được pha loãng với nước. Dung dịch natri hydro cacbonat (1 mol/L) được thêm vào để điều chỉnh độ pH tới 7 tới 8. Dung dịch được chiết xuất hai

lần với điclorometan. Pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp, được rửa với muối, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,19 g).

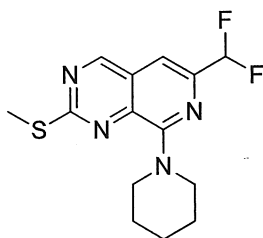
LC/MS: $(M+H)^+ = 289,2$, $C_{14}H_{16}N_4OS = 288,10$

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9,89 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,02 (brs, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,71 (brs, 6H).

Ví dụ 8

Sự tổng hợp 6-(điflorometyl)-2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin (Int-22)

Công thức 55



2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-cacbaldehit (0,19 g, 0,66 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 7 được hòa tan trong điclorometan (5,0 mL) và dung dịch này được khuấy ở 0°C. DAST (0,85 mL, 3,92 mmol) được thêm vào dung dịch trong môi trường argon ở 0°C. Hợp chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bởi TLC và LC/MS. Dung dịch này được pha loãng với nước và được chiết xuất hai lần với điclorometan. Pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp, được rửa với nước muối bão hòa, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (65 mg, hiệu suất: 32% trong 3 bước).

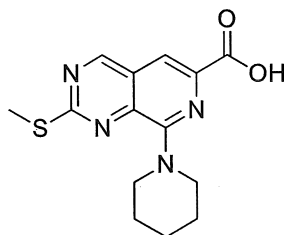
LC/MS: $(M+H)^+ = 311,4$, $C_{14}H_{16}F_2N_4S = 310,11$

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9,40 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,85 (t, $J=55$ Hz, 1H), 3,99 (brs, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,70 (brs, 6H).

Ví dụ 9

Sự tổng hợp 2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylaxit cacboxylic

Công thức 56



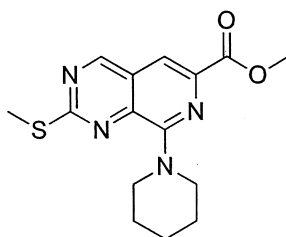
2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-cacbaldehit (50 mg, 0,173 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 7 được hòa tan trong tert-butanol (7,5 mL), và sau đó 2-metyl-2-buten (0,3 mL, 3,47 mmol) được thêm vào dung dịch. Dung dịch có nước (2,5 mL) của NaClO₂ (157 mg, 1,74 mmol) và natri đihydro phosphat (162 mg, 1,04 mmol) được thêm vào dung dịch ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch này được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được hòa tan trong etyl axetat (20 mL), được rửa với nước muối bão hòa, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (50 mg) của hợp chất tiêu đề.

LC/MS: (M+H)⁺ = 305,2, C₁₄H₁₆N₄O₂S = 304,10

Ví dụ 10

Sự tổng hợp metyl 2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylcacboxylat (Int-23)

Công thức 57



Sản phẩm thô (100 mg) của 2-(methylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl-axit cacboxylic được tổng hợp bởi sự lặp lại hai lần quy trình trong Ví dụ 9 đã được hòa tan trong metanol (1,5 mL). Thionyl clorua (0,8 mL) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được pha loãng với nước. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào ở 0°C để điều chỉnh độ pH tới 8. Pha có nước được chiết xuất với etyl axetat. Pha hữu cơ đã chiết xuất được rửa với nước và tiếp đó là nước muối bão

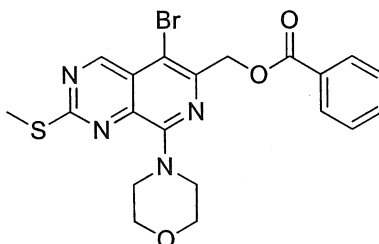
hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (50 mg, hiệu suất: 48%).

LC/MS: (M+H)⁺ = 319,2, C₁₅H₁₈N₄O₂S = 318,12

Ví dụ 11

Sự tổng hợp (5-brom-2-(methylthio)-8-mocpholinpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)methyl benzoat

Công thức 58



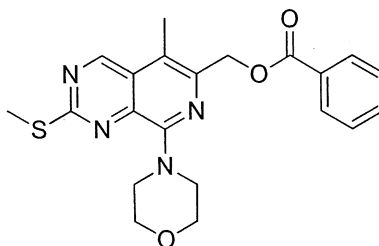
(2-(methylthio)-8-mocpholinpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)methyl benzoat (2,0 g, 5,05 mmol) được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 1 tới 4 đã được hòa tan trong axetonitril (40 mL). N-bromsuccinimit (0,989 g, 5,56 mmol) đã được thêm vào dung dịch ở 0°C và dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong một giờ. Phản ứng này được theo dõi bởi LC/MS và TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được pha loãng với điclorometan và được rửa với nước, và sau đó với nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khô. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,0 g, hiệu suất: 83%).

LC/MS: (M+H)⁺ = 474,8 & 477,0, C₂₀H₁₉BrN₄O₃S = 474,04 & 476,03

Ví dụ 11

Sự tổng hợp (5-metyl-2-(methylthio)-8-mocpholinpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)methyl benzoat (Int-24)

Công thức 59



(5-bromo-2-(methylthio)-8-mocpholinpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)methyl benzoat

(2 g, 4,21 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 10 đã được hòa tan trong 1,4-đioxan (50 mL). Để dung dịch này được thêm kali cacbonat (1,16 g, 8,42 mmol), 2,4,6-trimetylboroxin (2,64 g, 21,05 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)palladi (0,438 g, 0,379 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bởi LC/MS và TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch này được làm mát tới nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được pha loãng với etyl axetat và được rửa với nước, và sau đó với nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (1 g, hiệu suất: 58%).

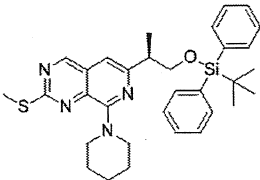
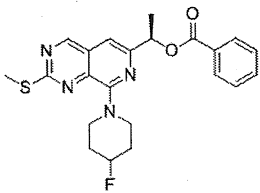
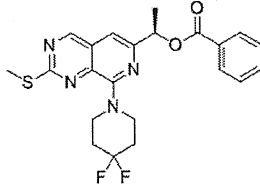
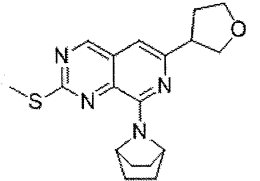
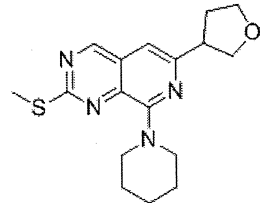
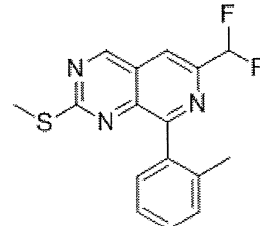
LC/MS: $(M+H)^+ = 411,2$, $C_{21}H_{22}N_4O_3S = 410,14$

Các hợp chất từ Int-25 tới Int-43 thể hiện dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong các Ví dụ 4 tới 11.

Bảng 5

Hợp chất Số.	Cấu trúc	NMR	(M+H) +	Khối lượng chính xác
Int-25		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,33 (1H, s), 8,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, s), 5,37 (2H, s), 4-3,85 (4H, m), 2,67 (3H, s), 1,75-1,50 (6H, m).	395,2	394,15
Int-26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,97 (1H, s), 8,00-7,94 (2H, m), 7,57-7,48 (1H, m), 7,44-7,35 (2H, m), 6,85 (1H, s), 4,75 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00-3,91 (4H, m), 3,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,63 (3H, s), 1,79-1,70 (6H, m).	409,2	408,16
Int-27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,94 (1H, s), 8,00-7,93 (2H, m), 7,57-7,48 (1H, m), 7,44-7,34 (2H, m), 6,83 (1H, s), 5,70-5,58 (1H, m), 4,00-3,85 (4H, m), 3,24-3,14 (1H, m), 3,09-2,99 (1H, m), 2,62 (3H, s), 1,79-1,68 (6H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,4 Hz).	423,2	422,18
Int-28			557,3	556,27
Int-29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,95 (1H, s), 7,58-7,49 (4H, m), 7,42-7,27 (6H, m), 6,79 (1H, s), 4,00-3,75 (6H, m), 3,13-3,04 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,79-1,69 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,96 (9H, s).	557,30	556,27

Bảng 6

Hợp chất Số.	Cấu trúc	NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,95 (1H, s), 7,58-7,49 (4H, m), 7,42-7,27 (6H, m), 6,79 (1H, s), 4-3,75 (6H, m), 3,13-3,04 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,79-1,69 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,96 (9H, s).	557,30	556,27
Int-31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,03 (1H, s), 8,18-8,13 (2H, m), 7,64-7,56 (1H, m), 7,53-7,44 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,18-6,09 (1H, m), 5-4,83 (1H, m), 4,25-4,06 (4H, m), 2,62 (3H, s), 2,23-1,95 (4H, m), 1,73 (3H, d, J = 6,8Hz).	427,2	426,15
Int-32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,18-8,11 (2H, m), 7,65-7,56 (1H, m), 7,53-7,44 (2H, m), 7,1 (1H, s), 6,19-6,09 (1H, m), 4,25-4,15 (4H, m), 2,61 (3H, s), 2,23-2,06 (4H, m), 1,73 (3H, d, J = 6,4Hz).	445,2	444,14
Int-33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,97 (1H, s), 6,83 (1H, s), 5,34 (2H, brs), 4,25-3,85 (4H, m), 3,58-3,44 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,25-2,21 (2H, m), 1,95-1,82 (4H, m), 1,60-1,48 (4H, m).	343,2	342,15
Int-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,97 (1H, s), 6,81 (1H, s), 4,25-3,85 (8H, m), 3,58-3,44 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,35-2,21 (2H, m), 1,85-1,70 (6H, m).	331,2	330,15
Int-35			318,0	317,08

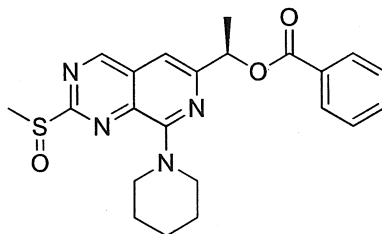
Bảng 7

Hợp chất Số.	Cấu trúc	NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-36			294,2	293,04
Int-37			308,2	307,10
Int-38			389,2	388,10
Int-39			402,0	401,12
Int-40			402,0	401,12
Int-41			378,0	377,08
Int-42			444,0	443,08
Int-43			392,0	391,14

Ví dụ 12

Sự tổng hợp (R)-1-(2-(metylsulfinyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-44)

Công thức 60



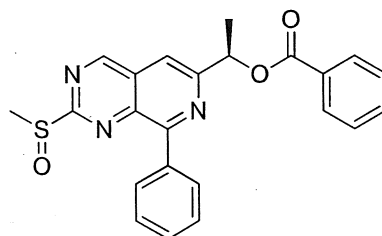
(R)-1-(2-(metylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-20, 808 mg, 1,98 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 4 đã được hòa tan trong điclorometan (20 mL). Dung dịch được làm mát tới 0°C. Axit m-cloroperbenzoic (488 mg, 1,98 mmol) đã được thêm vào dung dịch ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với natri hydro cacbonat bão hòa (30 mL) và được chiết xuất ba lần với điclorometan (30 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề. Sản phẩm thô này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS: (M+H)⁺ = 441,2, C₂₂H₂₄N₄O₄S = 440,52

Ví dụ 13

Sự tổng hợp (1R)-1-(2-(metylsulfinyl)-8-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-45)

Công thức 61



Sản phẩm thô của (R)-1-(2-(metylthio)-8-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (Int-21) được tổng hợp trong Ví dụ 5 được hòa tan trong điclorometan (7,1 mL). Dung dịch này được làm mát tới 0°C. Axit m-cloroperbenzoic (184 mg, 0,745 mmol) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Quy

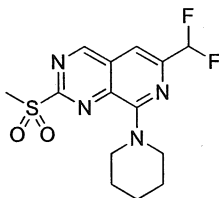
trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được lọc qua tấm Xelit. Tấm Xelit được rửa với một lượng lớn etyl axetat. Chất lọc ra được rửa với dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột gel silica để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề (172 mg, hiệu suất: 58% trong 2 bước).

LC/MS:(M+H)⁺ = 418,2, C₂₃H₁₉N₃O₃S = 417,11

Ví dụ 14

Sự tổng hợp 6-(diflorometyl)-2-(metylsulfonyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin (Int-46)

Công thức 62

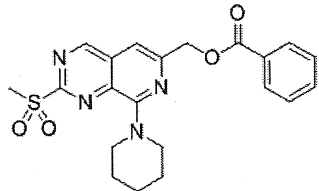
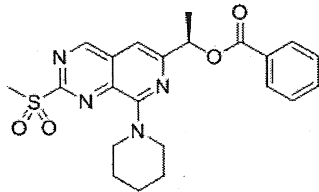
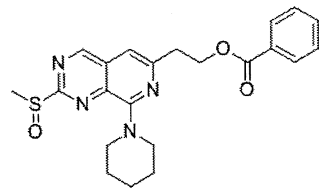
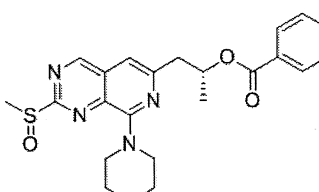


6-(diflorometyl)-2-(metylthio)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin (Int-22, 195 mg, 0,63 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 8 được hòa tan trong THF (10 mL) và nước (3 mL). Oxon (R) (967 mg, 1,572 mmol) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong năm giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được pha loãng với nước và pha có nước được chiết xuất hai lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp, được rửa với nước muối bão hòa, và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề (120 mg). Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

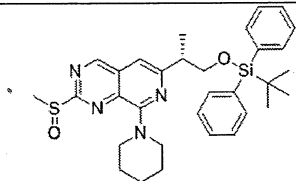
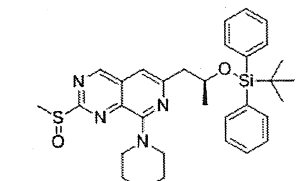
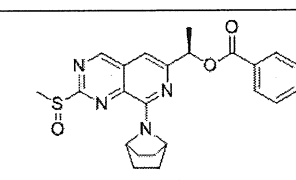
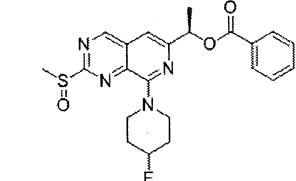
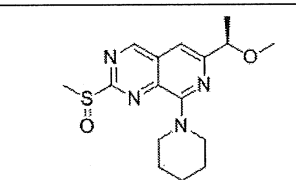
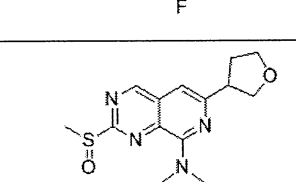
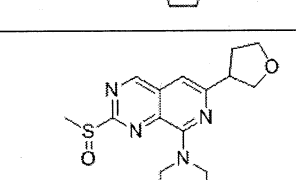
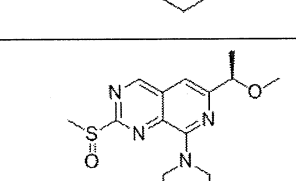
LC/MS:(M+H)⁺ = 343,2, C₁₄H₁₆F₂N₄O₂S = 342,10

Các hợp chất Int-45 tới Int-71 thể hiện dưới đây được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 12 tới 14.

Bảng 8

Hợp chất Số.	Cấu trúc	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-47		427,1	426,14
Int-48		441,2	440,52
Int-49		425,2	424,16
Int-50		439,2	438,17

Bảng 9

Hợp chất Số.	Cấu trúc	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-51		573,3	572,26
Int-52		573,3	572,26
Int-53		437,2	436,16
Int-54		443,2	442,15
Int-55		353,2	352,14
Int-56		359,2	358,15
Int-57		347,2	346,15
Int-58		335,2	334,15

Bảng 10

Hợp chất Số.	Cấu trúc	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-59		351,9	350,14
Int-60		422,2	421,15
Int-61		382,1	381,11
Int-62		326,2	325,03
Int-63		340,2	339,09
Int-64		421,0	420,09
Int-65		421,2	420,09
Int-66		433,8	433,11

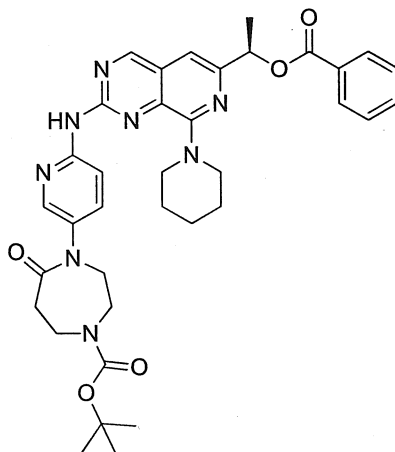
Bảng 11

Hợp chất Số.	Cấu trúc	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
Int-67		433,8	433,11
Int-68		425,8	425,05
Int-69		410,2	409,07
Int-70		476,0	475,07
Int-71		424,0	423,13
Int-72		410,0	409,11
Int-73		351,0	350,1
Int-74		443,0	442,13

Ví dụ 15

Sự tổng hợp (R)-tert-butyl 4-(6-(((6-(1-(benzoyloxy)ethyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxylat

Công thức 63



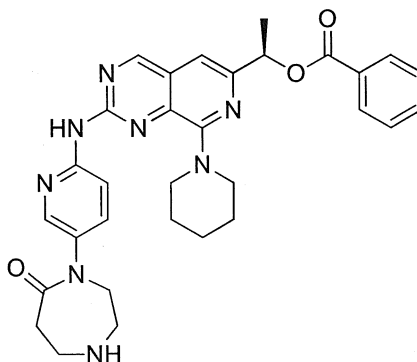
Toluen (0,63 mL) được thêm vào hỗn hợp của (R)-1-(2-(metylsulfonyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etyl benzoat (Int-48, 110,9 mg, 0,252 mmol) được tổng hợp bởi quy trình được mô tả trong Ví dụ 14 và tert-butyl 4-(6-aminopyridin-3-yl)-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxylat (C-3, 154,3 mg, 0,504 mmol) được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong các Ví dụ tham khảo 10 và 11. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong bốn ngày. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tiêu đề (19,3 mg, hiệu suất: 11,5%).

LC/MS: $(M+H)^+ = 667,4$, $C_{36}H_{42}N_8O_5 = 666,77$

Ví dụ 16

Sự tổng hợp (R)-1-(2-(((5-(7-oxo-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etyl benzoat

Công thức 64

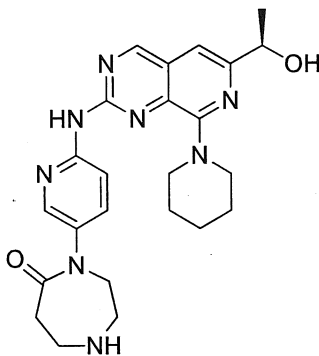


(R)-tert-butyl 4-(6-((6-(1-(benzoyloxy)ethyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxylat (19,3 mg) được tạo ra trong Ví dụ 15 được hòa tan trong điclorometan (1,0 mL) và TFA (1,0 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được dùng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 17

Sự tổng hợp (R)-4-(6-((6-(1-(hydroxyethyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)-1,4-diazepan-5-yl (Hợp chất 89)

Công thức 65



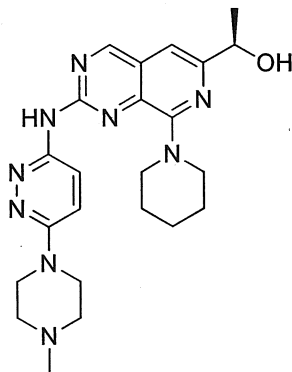
Sản phẩm thô của (R)-1-(2-((5-(7-oxo-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat được tạo ra trong Ví dụ 16 được hòa tan trong metanol (1,0 mL) và THF (1,0 mL). Kali cacbonat (12,3 mg, 0,089 mmol) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được lọc, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (axetonitril/nước/hệ thống TFA). Các sản phẩm chung cất chứa sản phẩm mục tiêu được đưa qua một cột chứa nhựa trao đổi ion dương mạnh (SCX) để hấp thụ sản phẩm mục tiêu vào nhựa. Cột SCX được rửa với điclorometan. Amoniac (2 mol/L, dung dịch metanol) được tiếp tục đưa qua cột SCX để giải hấp phụ sản phẩm mục tiêu. Nước giải hấp được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (13,6 mg).

LC/MS:(M+H)⁺ = 463,3, C₂₄H₃₀N₈O₂ = 462,55

Ví dụ 18

Sự tổng hợp (R)-1-(2-(((6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)amino)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etanol (Hợp chất 123)

Công thức 66



Toluen (0,25 mL) được thêm vào (R)-1-(2-(metylsulfonyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etyl benzoat (Int-48, 44 mg, 0,10 mmol) được tổng hợp theo quy trình được mô tả ở Ví dụ 14 và 6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridazin-3-amin (E-2, 38,7 mg, 0,20 mmol) được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ tham khảo 15 tới 17. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 120°C. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sản phẩm thô theo đó được hòa tan trong metanol (1,0 mL) và THF (1,0 mL). Dung dịch được thêm vào từng giọt liti hydroxit (0,075 mL, 3,0 mmol, 4 mol/L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (axetonitril/nước/hệ thống TFA). Các sản phẩm chưng cất chứa sản phẩm mục tiêu được đưa qua một cột chứa nhựa trao đổi ion dương mạnh (SCX) để hấp thụ sản phẩm mục tiêu vào nhựa. Cột SCX được rửa với metanol. Amoniac (2 mol/L, dung dịch metanol) được tiếp tục đưa qua cột SCX để giải hấp phụ sản phẩm mục tiêu. Nước rửa giải được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (20,7 mg).

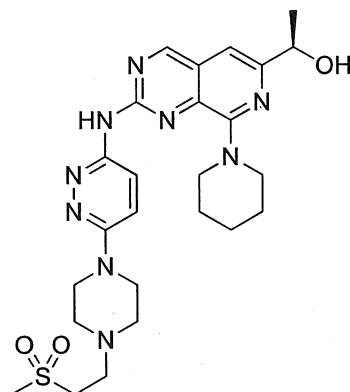
LC/MS:(M+H)⁺ = 450,3, C₂₃H₃₁N₉O = 449,55

Ví dụ 19

Sự tổng hợp (R)-1-(2-(((6-(4-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperazin-1-yl)pyridazin-3-

yl)amino)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etanol (Hợp chất 114)

Công thức 67



(R)-1-(2-(((6-(piperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)amino)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etanol (13,6 mg, 0,0312 mmol) được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 15 tới 17 đã được hòa tan trong cloroform (0,31 mL). Để dung dịch được thêm 2-(metylsulfonyl)etyl 4-metylbenzensulfonat (9,6 mg, 0,0344 mmol) và N-etyldiisopropylamin (6,1 μ L, 0,0344 mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm mát tới nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Các sản phẩm chung cất chứa sản phẩm mục tiêu được đưa qua một cột chứa nhựa trao đổi ion dương mạnh (SCX) để hấp thụ sản phẩm mục tiêu vào nhựa. Cột SCX được rửa với metanol, và sản phẩm mục tiêu được đã được giải hấp phụ với amoniac (2 mol/L, dung dịch metanol). Nước rửa giải được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (8,6 mg, hiệu suất: 51%).

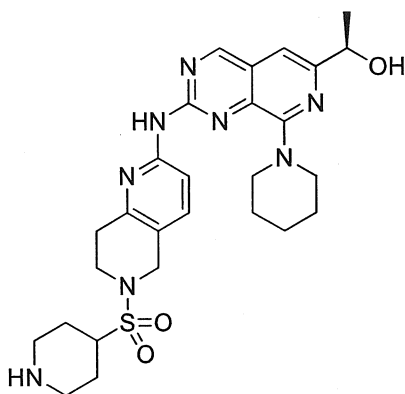
LC/MS:(M+H)⁺ = 542,3, C₂₅H₃₅N₉O₃S = 541,26

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9,08 (1H,s), 8,60 (1H,d,J=9,6Hz), 8,42 (1H,brs), 7,06 (1H,d,J=9,6Hz), 6,93 (1H,s), 4,83 (1H,m), 3,98 (1H,m), 3,82 (4H,m), 3,61 (4H,m), 3,20 (2H,t,J=6,4Hz), 3,05 (3H,s), 2,95 (2H,t,J=6,4Hz), 2,68 (4H,m), 1,85-1,52 (6H,m), 1,51 (3H,d,J=6,4Hz).

Ví dụ 20

Sự tổng hợp (R)-1-(8-(piperidin-1-yl)-2-(((6-(piperidin-4-ylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-yl)amino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etanol (Hợp chất 163)

Công thức 68



(R)-1-(8-(piperidin-1-yl)-2-((5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-yl)amino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (51 mg, 0,10 mmol) được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong các Ví dụ 15 và 16 đã được hòa tan trong điclorometan (1 mL) và triethylamin (21 μ L, 0,012 mmol). Tert-butyl 4-(clorosulfonyl)piperidin-1-cacboxylat (34,1 mg, 0,12 mmol) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được làm nguội bằng cách thêm vào dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (10 mL). Dung dịch này được chiết xuất ba lần với điclorometan (10 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc. Chất còn dư được tinh chế thô bằng phép sắc ký cột silica gel amin bị biến đổi. Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sản phẩm thô đã thu được theo đó được hòa tan trong điclorometan (3 mL) và TFA (1 mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được làm nguội bằng cách thêm dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (10 mL). Dung dịch này được chiết xuất ba lần với điclorometan (10 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được sấy khô trên natri sunfat khô. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc. Chất còn dư được tinh chế thô bằng phép sắc ký cột silica gel amin bị biến đổi. Sản phẩm thô được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sản phẩm thô đã thu được theo đó được hòa tan trong metanol (2,0 mL) và THF (2,0 mL). Kali cacbonat (138 mg, 1,0 mmol) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước (10 mL) được thêm vào. Dung dịch được chiết xuất ba lần với điclorometan (10 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được sấy

khô trên natri sunfat khô. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Các sản phẩm chung cất chứa sản phẩm mục tiêu được đưa qua một cột chứa nhựa trao đổi ion dương mạnh (SCX) để hấp thụ sản phẩm mục tiêu vào nhựa. Cột SCX được rửa với metanol, và sản phẩm mục tiêu được giải hấp phụ với amoniac (2 mol/L, dung dịch metanol). Nước giải hấp được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (38,4 mg, hiệu suất: 70%).

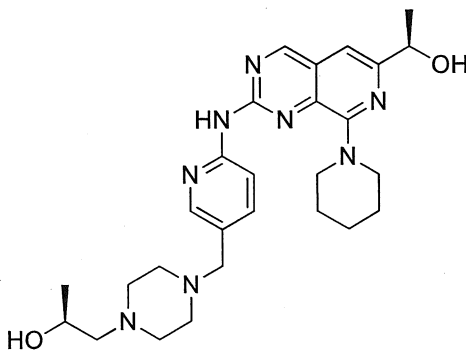
LC/MS:(M+H)⁺ = 553.3, C₂₇H₃₆N₈O₃S = 552,26

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,12 (1H,s), 9,31 (1H,s), 8,27 (1H,d,J=8,2Hz), 7,63 (1H,d,J=8,7Hz), 7,25 (1H,s), 5,27 (1H,d,J=4,1Hz), 4,70-4,60 (1H,m), 4,46 (2H,s), 3,84-3,68 (4H,m), 3,64 (2H,t,J=5,9Hz), 2,99 (2H,d,J=11,9Hz), 2,87 (2H,t,J=5,5Hz), 2,50-2,39 (2H,m), 1,91-1,81 (2H,m), 1,77-1,60 (6H,m), 1,56-1,42 (2H,m), 1,38 (3H,d,J=6,9Hz).

Ví dụ 21

Sự tổng hợp (S)-1-(4-(((6-(((R)-1-hydroxyetyl)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)propan-2-ol (Hợp chất 183)

Công thức 69



(R)-1-(2-(((5-(piperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)amino)-8-(piperazin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)ethyl benzoat (72 mg, 0,13 mmol) được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 15 và 16 đã được hòa tan trong metanol (1 mL). (S)-propylen oxit (7,6 mg, 0,13 mmol) được thêm vào dung dịch. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 55°C qua đêm. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế thô bằng phép sắc ký cột silica gel. Sản phẩm thô được dùng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sản phẩm thô đã thu được theo đó được hòa tan trong metanol (1,0 mL) và THF

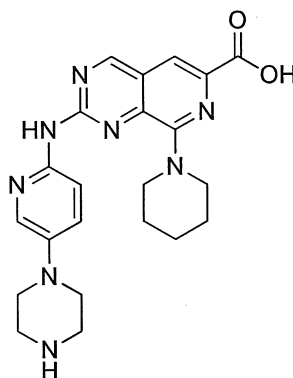
(1,0 mL). Dung dịch liti hydroxit (0,2 mL, 0,80 mmol, 4 mol/L) được thêm vào dung dịch. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi phản ứng hoàn thành, chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Các sản phẩm chưng cất chứa sản phẩm mục tiêu được đưa qua một cột chứa nhựa trao đổi ion dương mạnh (SCX) để hấp thụ sản phẩm mục tiêu vào nhựa. Cột SCX được rửa với metanol, và sản phẩm mục tiêu được giải hấp phụ với amoniac (2 mol/L, dung dịch metanol). Nước giải hấp được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (30,6 mg, hiệu suất: 62%).

LC/MS:(M+H)⁺ = 507,4, C₂₇H₃₈N₈O₂ = 506,31

Ví dụ 22

Sự tổng hợp 2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amin-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-axit cacboxylic (Hợp chất 23)

Công thức 70



Metyl 2-((5-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-cacboxylat (100 mg, 0,182 mmol) được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15 đã được hòa tan trong metanol (5 mL), THF (4 mL) và nước (1 mL). Liti hydroxit monohydrat (23 mg, 0,546 mmol) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được hòa tan trong điclorometan, và được rửa với nước, và tiếp theo với nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo sản phẩm thô (100 mg). Sản phẩm thô được dùng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

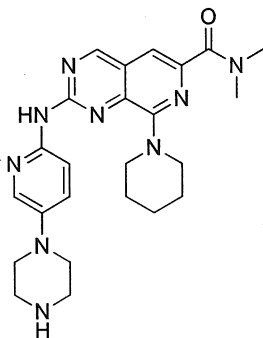
Một phần của sản phẩm thô (15 mg, 0,028 mmol) được hòa tan trong điclorometan (3 mL). Dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (0,5 mL, 4 mol/L) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong một giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra muối HCl (10 mg) của hợp chất tiêu đề.

LC/MS:(M+H)⁺ = 435,3, C₂₂H₂₆N₈O₂ = 434,22

Ví dụ 23

Sự tổng hợp N,N-đimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amin-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-cacboxamit (Hợp chất 27)

Công thức 71



Một phần của sản phẩm thô (50 mg, 0,0936 mmol), mà được tạo ra bởi phản ứng của methyl 2-((5-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-8-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-cacboxylat (100 mg, 0,182 mmol) và liti hydroxit monohydrat (23 mg, 0,546 mmol) theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 22, được hòa tan trong THF (2 mL). Để dung dịch được thêm diisopropyletylamin (0,05 mL, 0,28 mmol) và HATU (53 mg, 0,14 mmol) ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, và một dung dịch (0,25 mL, 2 mol/L) của đimetylamin trong THF được thêm vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm, và chất còn dư được hòa tan trong etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa với nước và tiếp theo với nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo sản phẩm thô (50 mg). Sản phẩm thô được dùng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sản phẩm thô đã thu được theo đó được hòa tan trong điclorometan (3 mL). Một

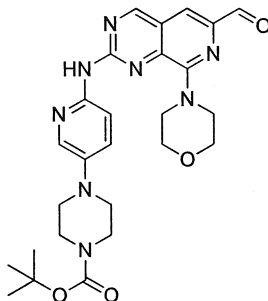
dung dịch HCl trong 1,4-đioxan (0,5 mL, 4 mol/L) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong một giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,0 mg).

LC/MS:(M+H)⁺ = 462,41, C₂₄H₃₁N₉O = 461,27

Ví dụ 24

Sự tổng hợp tert-butyl 4-(6-((6-focmyl-8-mocpholinpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Công thức 72



Tert-butyl 4-(6-((6-((benzyloxy)methyl)-8-mocpholinpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (300 mg, 0,256 mmol) được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15 đã được hòa tan trong THF (2 mL). Magie metoxit (25 mL, dung dịch metanol 7 đến 8%) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc. Chất còn dư được pha loãng với nước (20 mL), và pha có nước được chiết xuất ba lần với một dung môi hỗn hợp của metanol và điclorometan (1:9, 75 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (270 mg). Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sản phẩm thô (270 mg) được hòa tan trong etyl axetat (30 mL). Axit 2-iodoxybenzoic (162 mg, 0,576 mmol) được thêm vào dung dịch ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được lọc. Chất lọc ra được rửa với nước, và tiếp theo với nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khan. Chất rắn được lọc ra, và chất lọc ra được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được

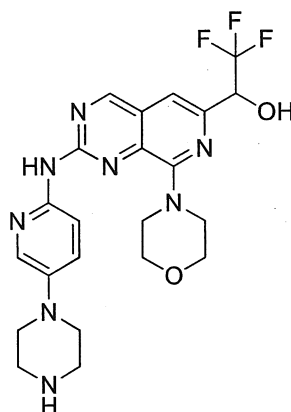
tinh chế bằng phép ghi sắc cột silica gel để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề (130 mg, hiệu suất: 48%).

LC/MS:(M+H)⁺ = 521,0, C₂₆H₃₂N₈O₄ = 520,25

Ví dụ 25

Sự tổng hợp 2,2,2-trifloro-1-(8-mocpholin-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl)etanol (Hợp chất 35)

Hợp chất 73



Sản phẩm thô (25 mg, 0,048 mmol) của tert-butyl 4-(6-(((6-focmyl-8-mocpholinpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat được tổng hợp trong Ví dụ 24 đã được hòa tan trong THF (0,5 mL). Dung dịch được làm mát tới 0°C. Để dung dịch được thêm (triflorometyl)trimetylsilan (23 µL, 0,143 mmol) ở 0°C, theo sau là thêm một lượng chất xúc tác (1 giọt) của tetrabutylamoni florua ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong hai giờ. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

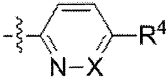
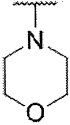
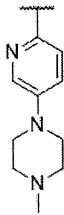
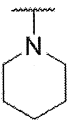
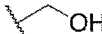
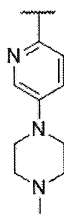
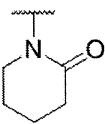
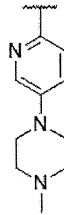
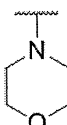
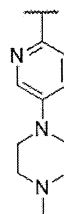
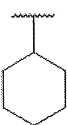
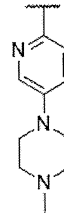
Chất còn dư được hòa tan trong điclorometan (1 mL). Một dung dịch HCl trong 1,4-đioxan (0,2 mL, 4 mol/L) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Quy trình phản ứng được theo dõi bởi LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất còn dư được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Các sản phẩm chưng cất thu được được bazơ hóa với natri hydro cacbonat hòa tan, và pha có nước được chiết xuất hai lần với etyl axetat (75 mL). Các pha hữu cơ đã chiết xuất được kết hợp và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (6,0 mg, hiệu suất: 25%).

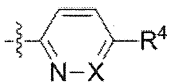
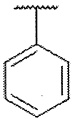
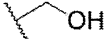
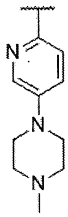
LC/MS:(M+H)⁺ = 491,39, C₂₂H₂₅F₃N₈O₂ = 490,21

Ví dụ 26

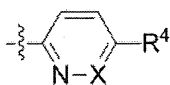
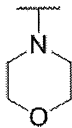
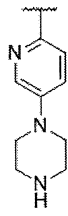
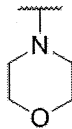
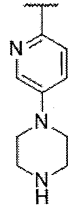
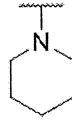
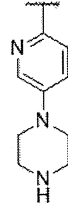
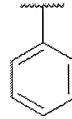
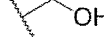
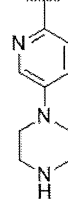
Các hợp chất từ 1 tới 337 được thể hiện dưới đây đã được tổng hợp theo các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 15 tới 25 với sự khử bảo vệ thích hợp khi cần thiết.

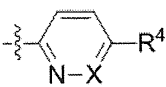
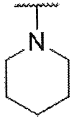
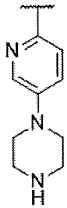
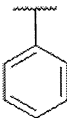
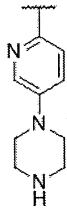
Bảng 12

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
1				
2				
3				
4				
5				

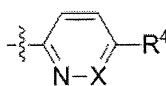
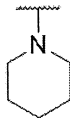
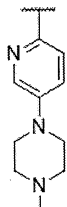
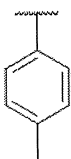
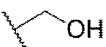
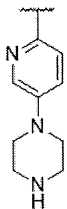
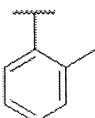
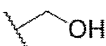
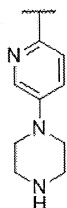
Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
6				

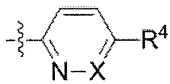
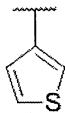
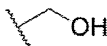
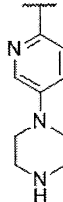
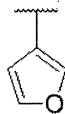
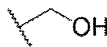
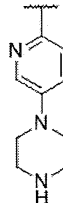
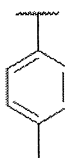
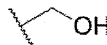
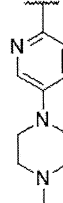
Bảng 13

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
7				
8				
9				
10				

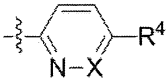
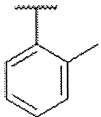
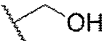
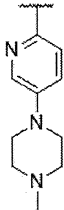
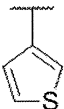
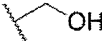
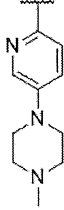
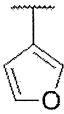
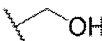
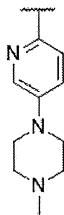
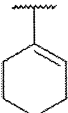
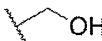
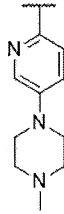
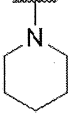
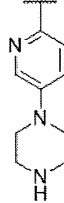
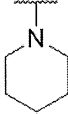
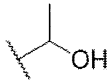
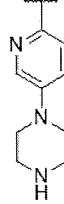
Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
11				
12				

Bảng 14

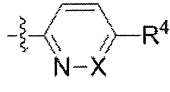
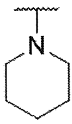
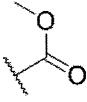
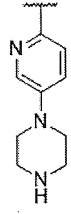
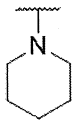
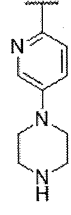
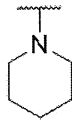
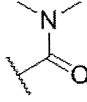
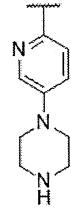
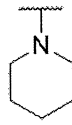
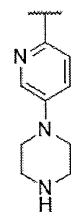
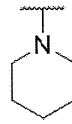
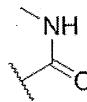
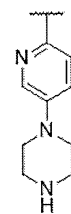
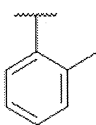
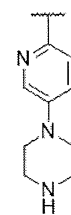
Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
13				
14				
15				

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
16				
17				
18				

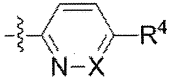
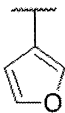
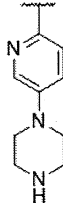
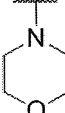
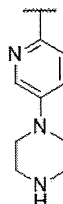
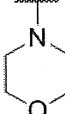
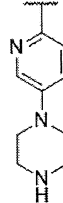
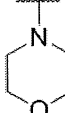
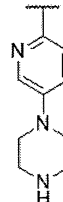
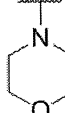
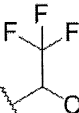
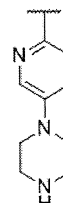
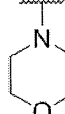
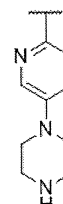
Bảng 15

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
19				
20				
21				
22				
23				
24				

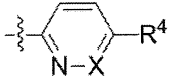
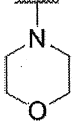
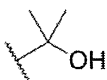
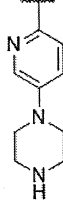
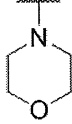
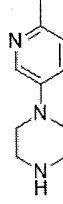
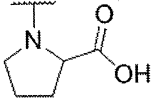
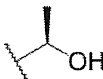
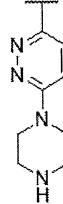
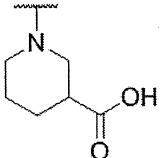
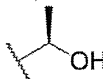
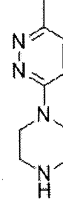
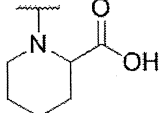
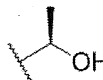
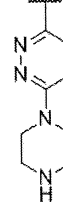
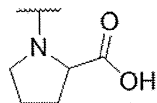
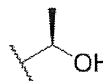
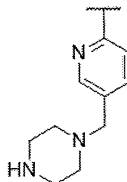
Bảng 16

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
25			H	
26			H	
27			H	
28			H	
29			H	
30			H	

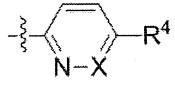
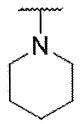
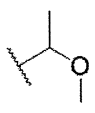
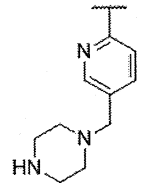
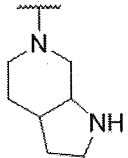
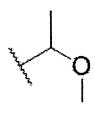
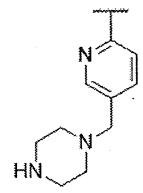
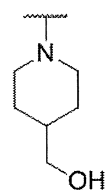
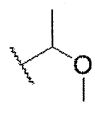
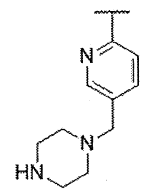
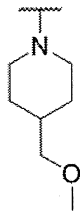
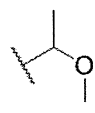
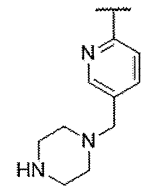
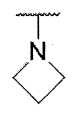
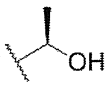
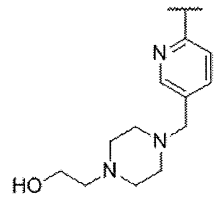
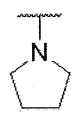
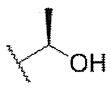
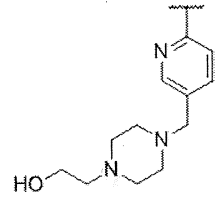
Bảng 17

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
31				
32				
33				
34				
35				
36				

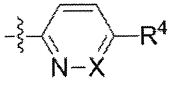
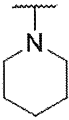
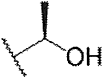
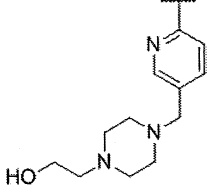
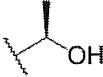
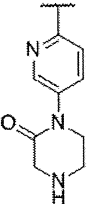
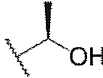
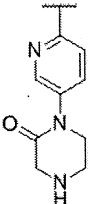
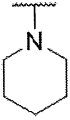
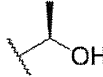
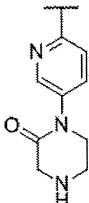
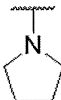
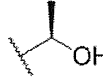
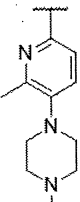
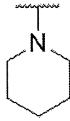
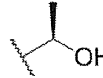
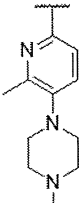
Bảng 18

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
37				
38				
39				
40				
41				
42				

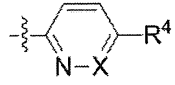
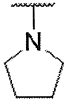
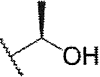
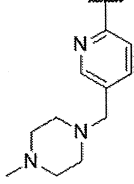
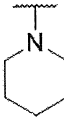
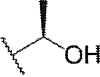
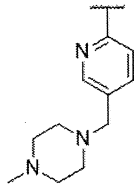
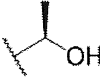
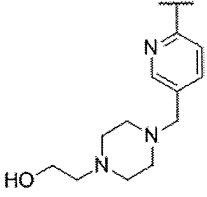
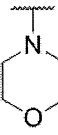
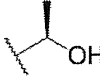
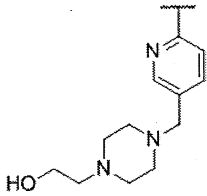
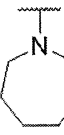
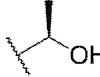
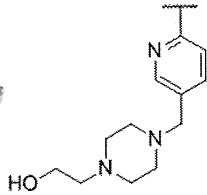
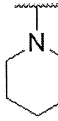
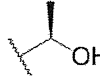
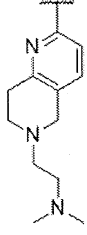
Bảng 19

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
43				
44				
45				
46				
47				
48				

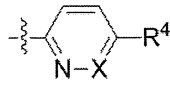
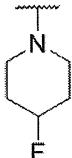
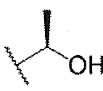
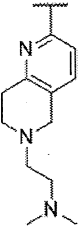
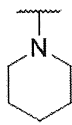
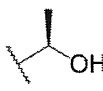
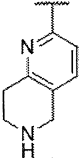
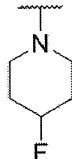
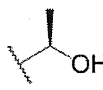
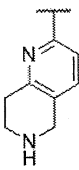
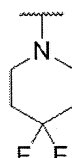
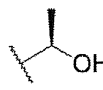
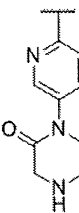
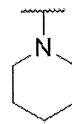
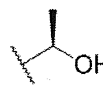
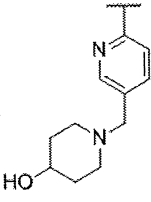
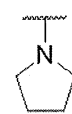
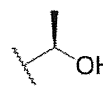
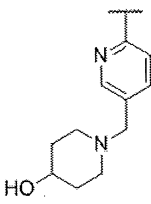
Bảng 20

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
49				
50				
51				
52				
53				
54				

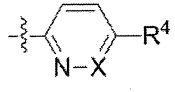
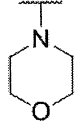
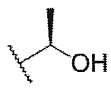
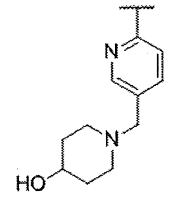
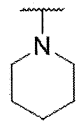
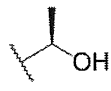
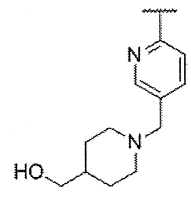
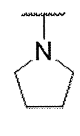
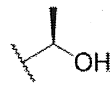
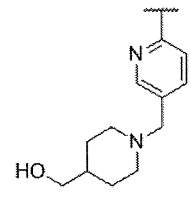
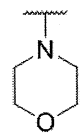
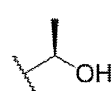
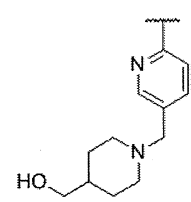
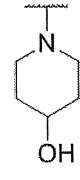
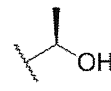
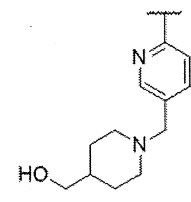
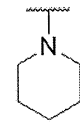
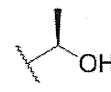
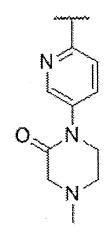
Bảng 21

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
55				
56				
57				
58				
59				
60				

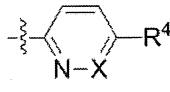
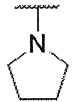
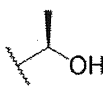
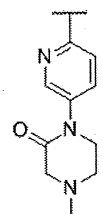
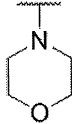
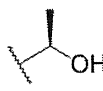
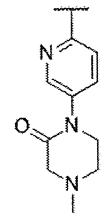
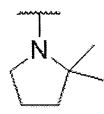
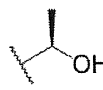
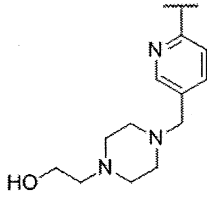
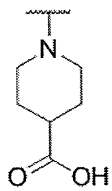
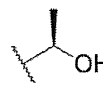
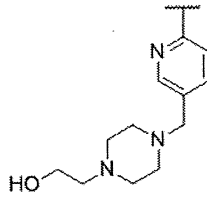
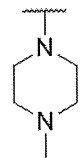
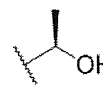
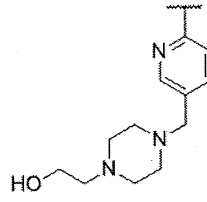
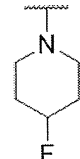
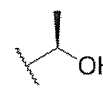
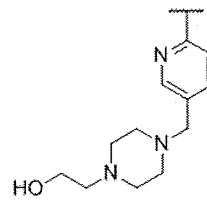
Bảng 22

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
61				
62				
63				
64				
65				
66				

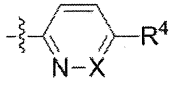
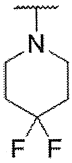
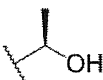
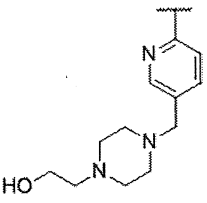
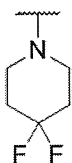
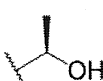
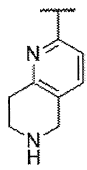
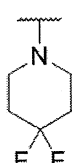
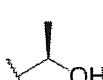
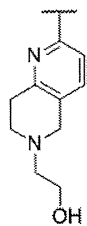
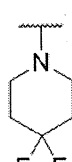
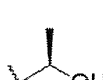
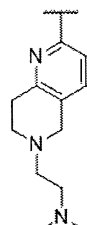
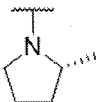
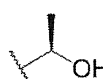
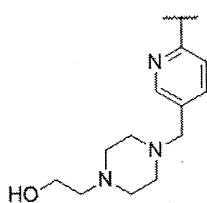
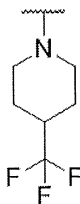
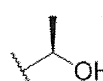
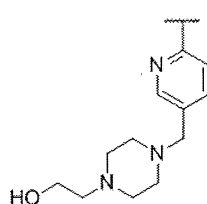
Bảng 23

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
67				
68				
69				
70				
71				
72				

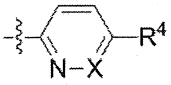
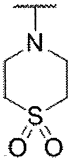
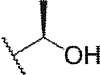
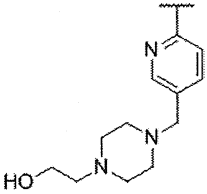
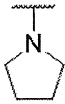
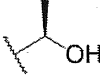
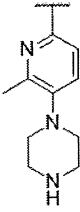
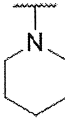
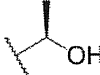
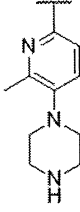
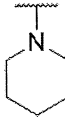
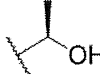
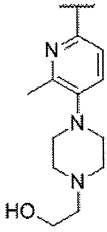
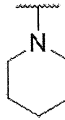
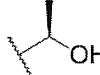
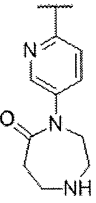
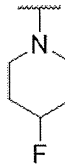
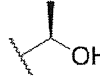
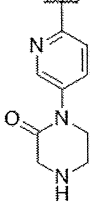
Bảng 24

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
73				
74				
75				
76				
77				
78				

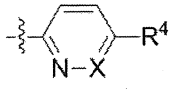
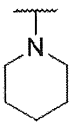
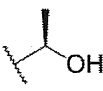
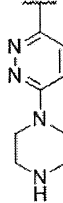
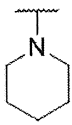
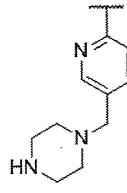
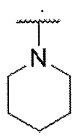
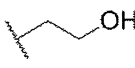
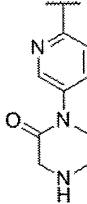
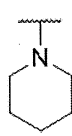
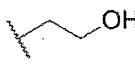
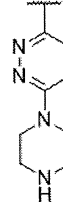
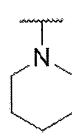
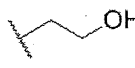
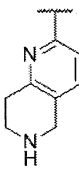
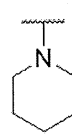
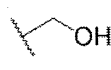
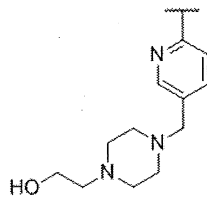
Bảng 25

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
79				
80				
81				
82				
83				
84				

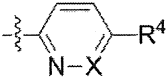
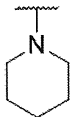
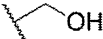
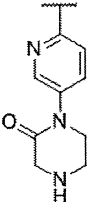
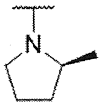
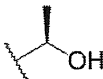
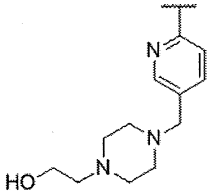
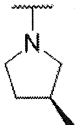
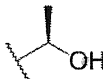
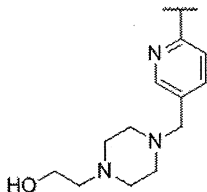
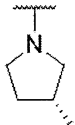
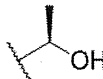
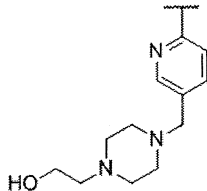
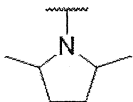
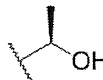
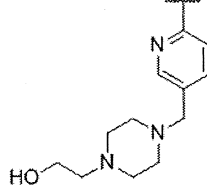
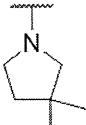
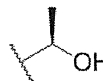
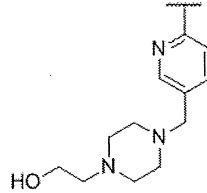
Bảng 26

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
85				
86				
87				
88				
89				
90				

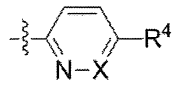
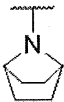
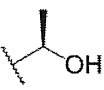
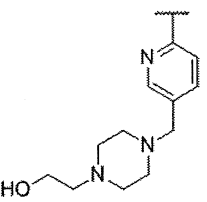
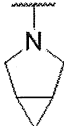
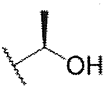
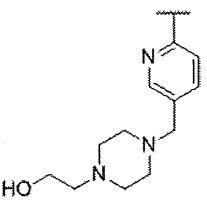
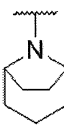
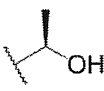
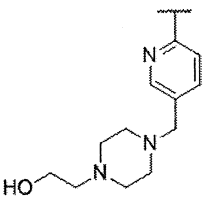
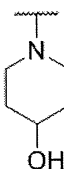
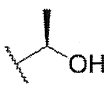
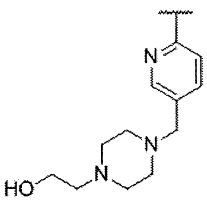
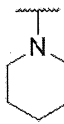
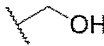
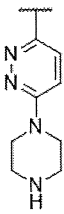
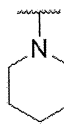
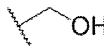
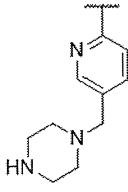
Bảng 27

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
91				
92				
93				
94				
95				
96				

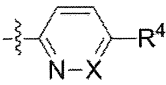
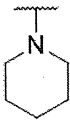
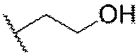
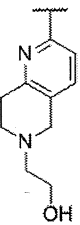
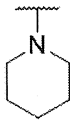
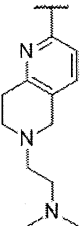
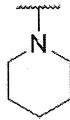
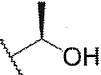
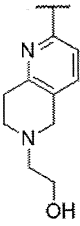
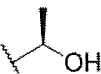
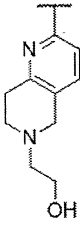
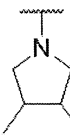
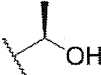
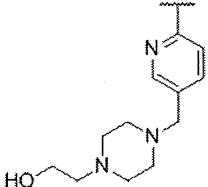
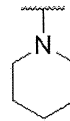
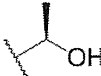
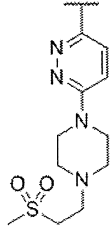
Bảng 28

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
97				
98				
99				
100				
101				
102				

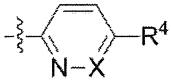
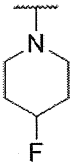
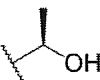
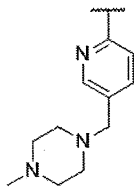
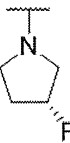
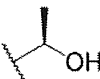
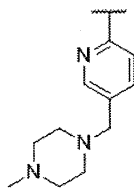
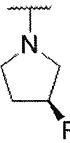
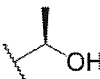
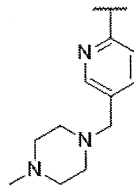
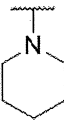
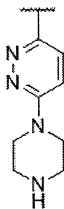
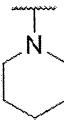
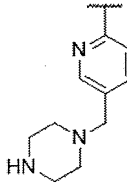
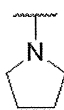
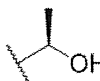
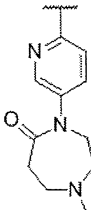
Bảng 29

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
103				
104				
105				
106				
107				
108				

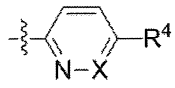
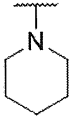
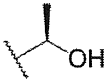
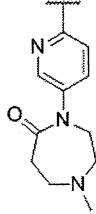
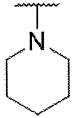
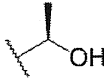
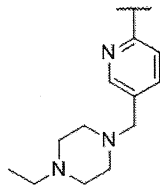
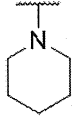
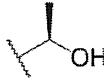
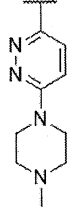
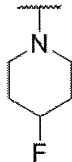
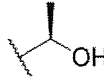
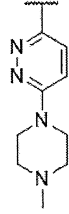
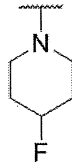
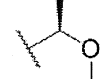
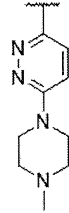
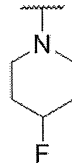
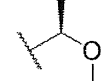
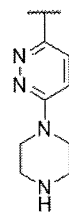
Bảng 30

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
109				
110				
111				
112				
113				
114				

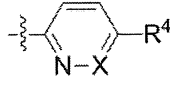
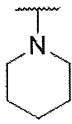
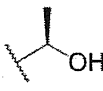
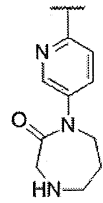
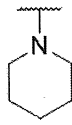
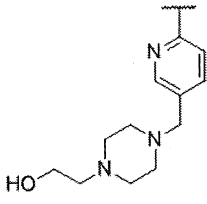
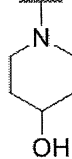
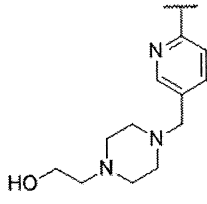
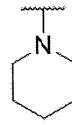
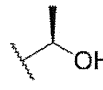
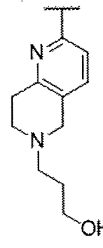
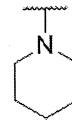
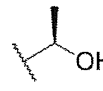
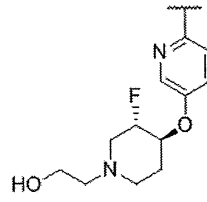
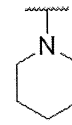
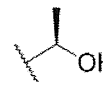
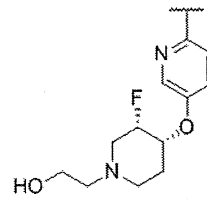
Bảng 31

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
115				
116				
117				
118				
119				
120				

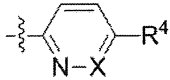
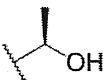
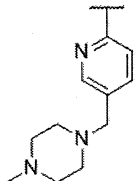
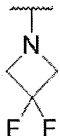
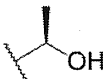
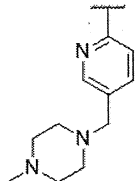
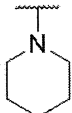
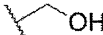
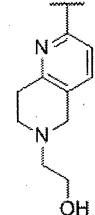
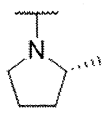
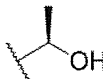
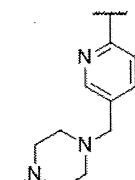
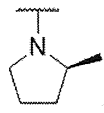
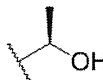
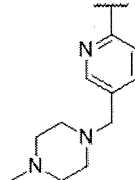
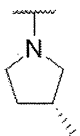
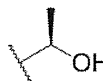
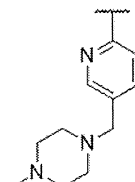
Bảng 32

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
121				
122				
123				
124				
125				
126				

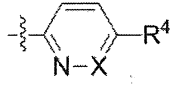
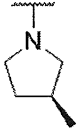
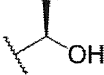
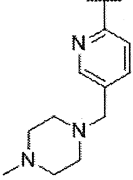
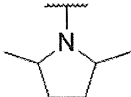
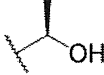
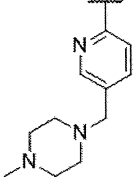
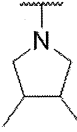
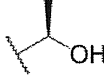
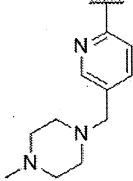
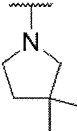
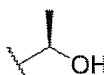
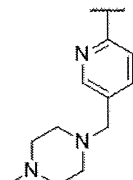
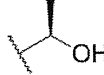
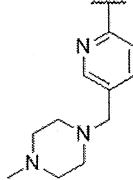
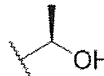
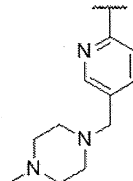
Bảng 33

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
127				
128				
129				
130				
131				
132				

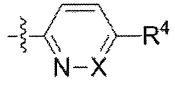
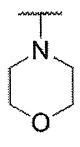
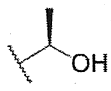
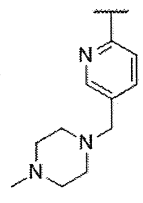
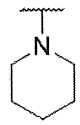
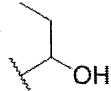
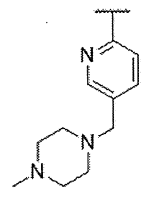
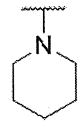
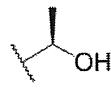
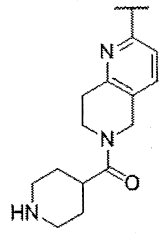
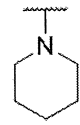
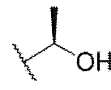
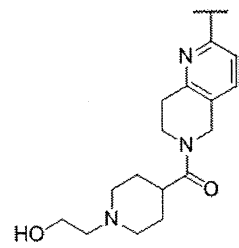
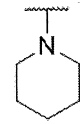
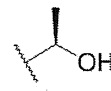
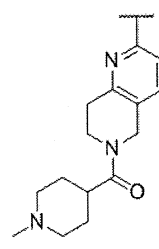
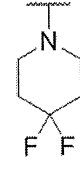
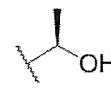
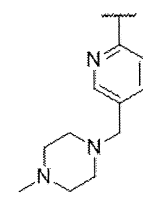
Bảng 34

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
133				
134				
135				
136				
137				
138				

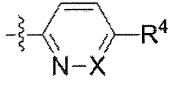
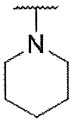
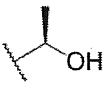
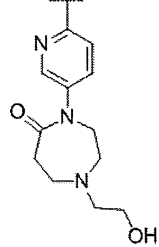
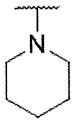
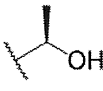
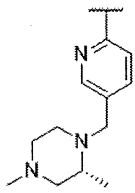
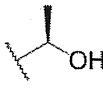
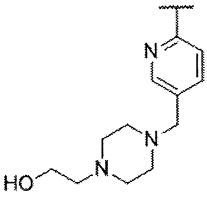
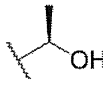
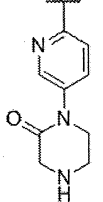
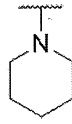
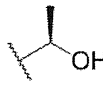
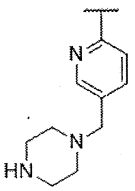
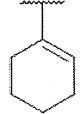
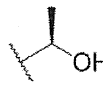
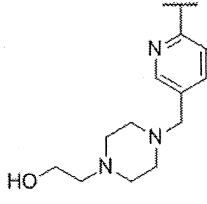
Bảng 35

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
139				
140				
141				
142				
143				
144				

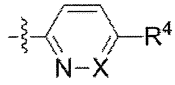
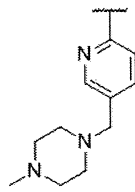
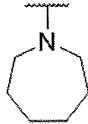
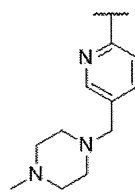
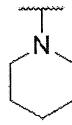
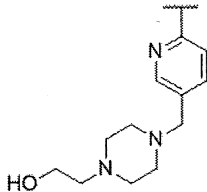
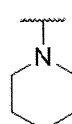
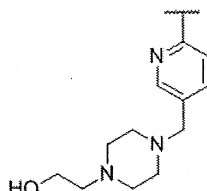
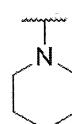
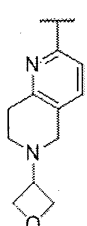
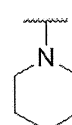
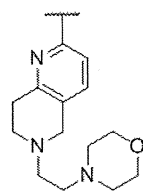
Bảng 36

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
145				
146				
147				
148				
149				
150				

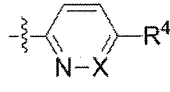
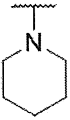
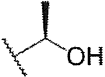
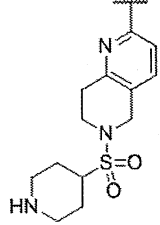
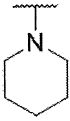
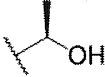
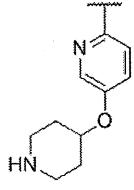
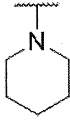
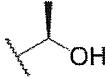
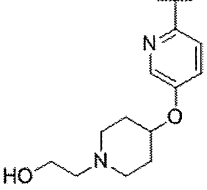
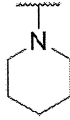
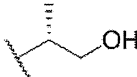
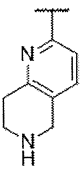
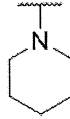
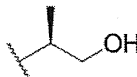
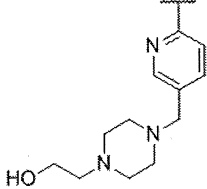
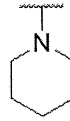
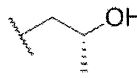
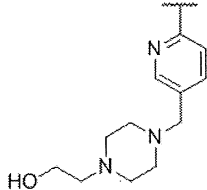
Bảng 37

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
151				
152				
153				
154				
155				
156				

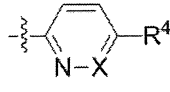
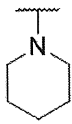
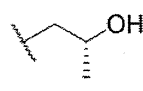
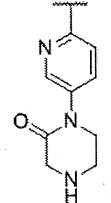
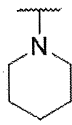
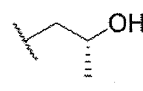
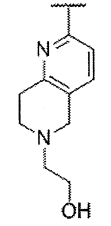
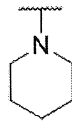
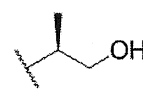
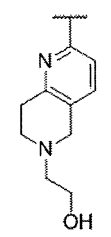
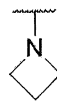
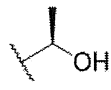
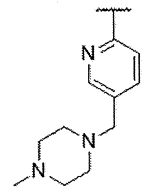
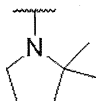
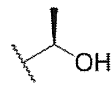
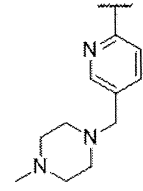
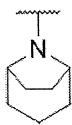
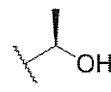
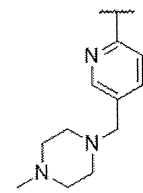
Bảng 38

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
157				
158				
159				
160				
161				
162				

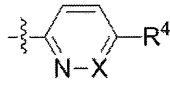
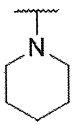
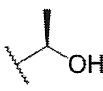
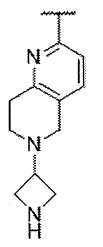
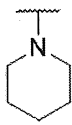
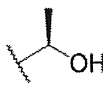
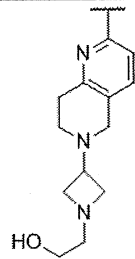
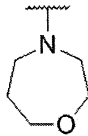
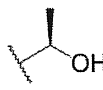
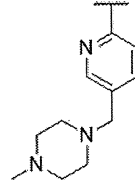
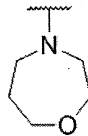
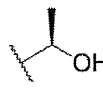
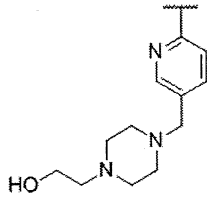
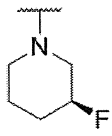
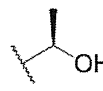
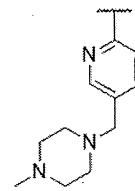
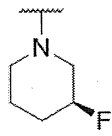
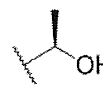
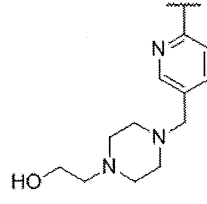
Bảng 39

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
163				
164				
165				
166				
167				
168				

Bảng 40

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
169				
170				
171				
172				
173				
174				

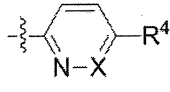
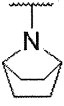
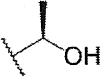
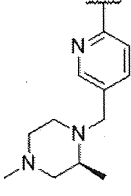
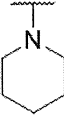
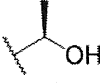
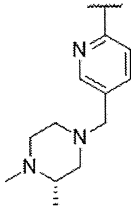
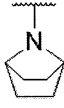
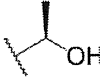
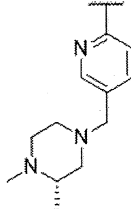
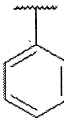
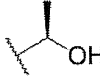
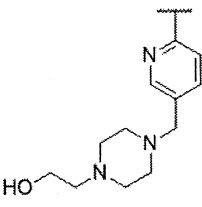
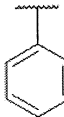
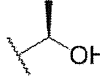
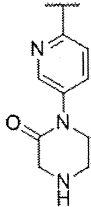
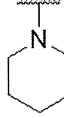
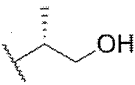
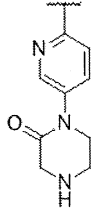
Bảng 41

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
175				
176				
177				
178				
179				
180				

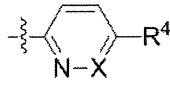
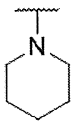
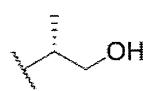
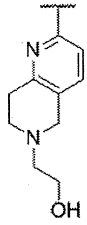
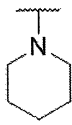
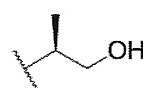
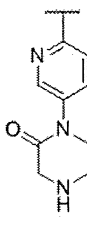
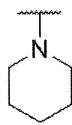
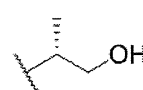
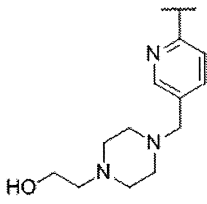
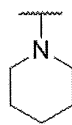
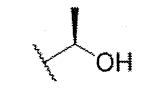
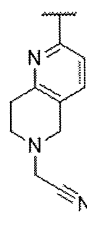
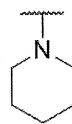
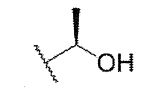
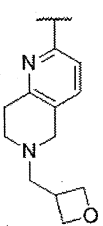
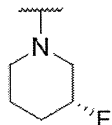
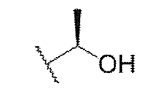
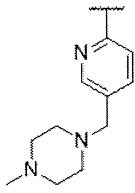
Bảng 42

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
181				
182				
183				
184				
185				
186				

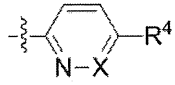
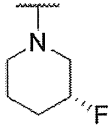
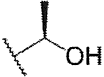
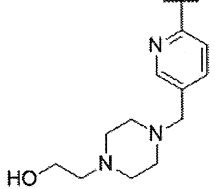
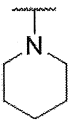
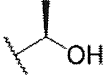
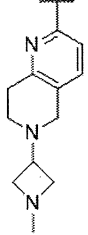
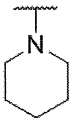
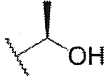
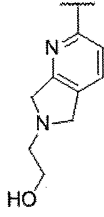
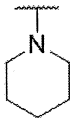
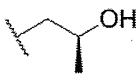
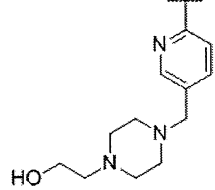
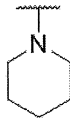
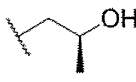
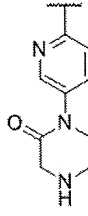
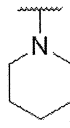
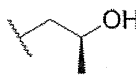
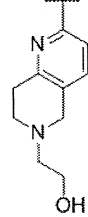
Bảng 43

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
187				
188				
189				
190				
191				
192				

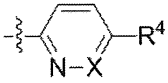
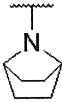
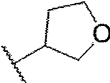
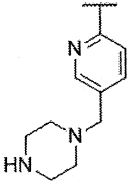
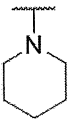
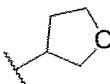
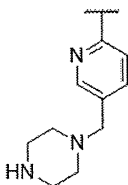
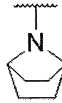
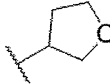
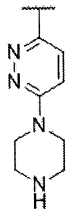
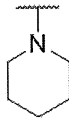
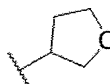
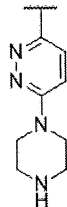
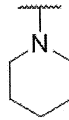
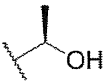
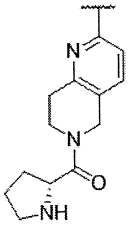
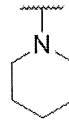
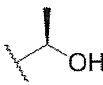
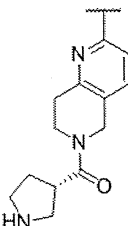
Bảng 44

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
193				
194				
195				
196				
197				
198				

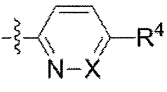
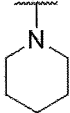
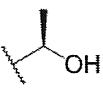
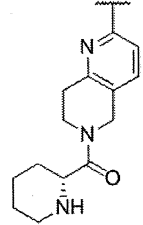
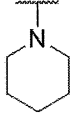
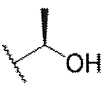
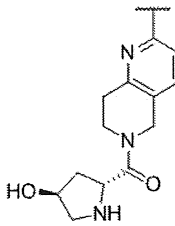
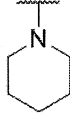
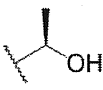
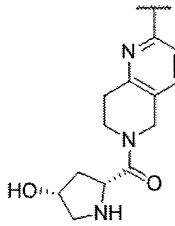
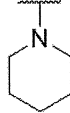
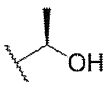
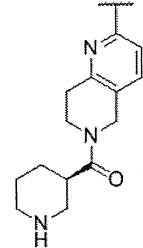
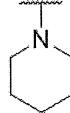
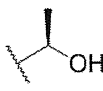
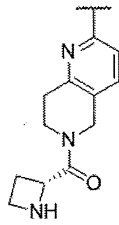
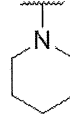
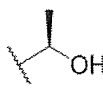
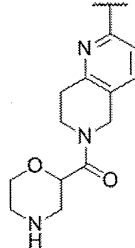
Bảng 45

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
199				
200				
201				
202				
203				
204				

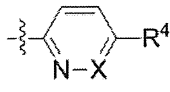
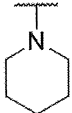
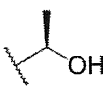
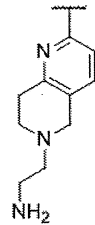
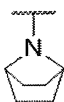
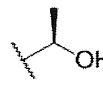
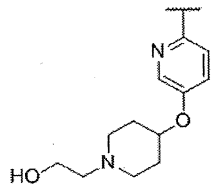
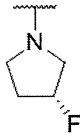
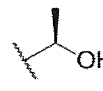
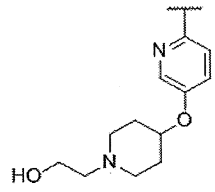
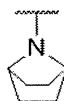
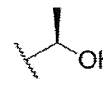
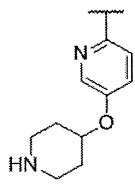
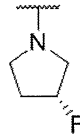
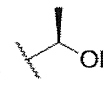
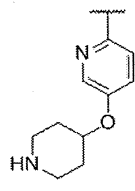
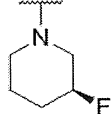
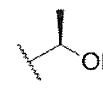
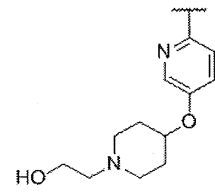
Bảng 46

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
205				
206				
207				
208				
209				
210				

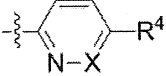
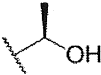
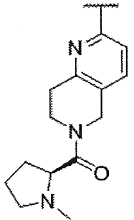
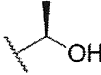
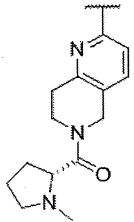
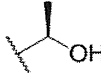
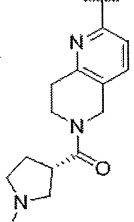
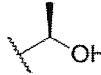
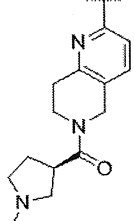
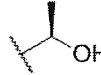
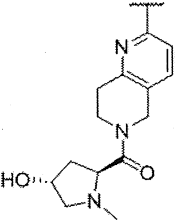
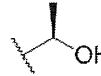
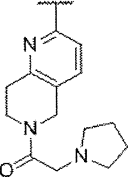
Bảng 47

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
211				
212				
213				
214				
215				
216				

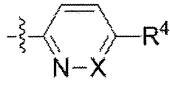
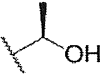
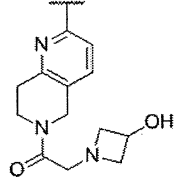
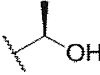
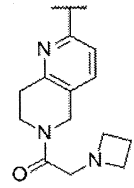
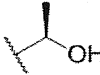
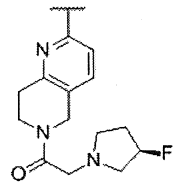
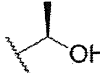
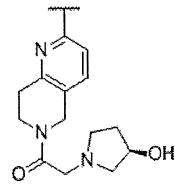
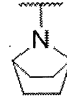
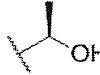
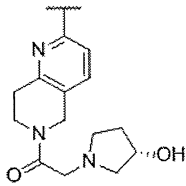
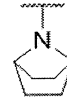
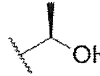
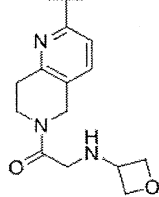
Bảng 48

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
217				
218				
219				
220				
221				
222				

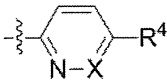
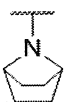
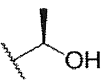
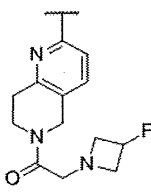
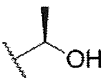
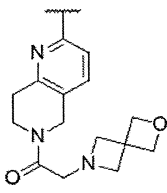
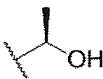
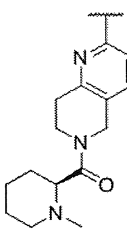
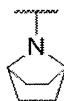
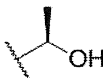
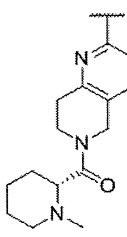
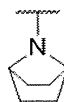
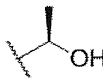
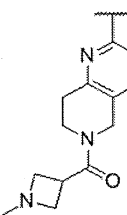
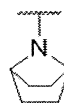
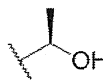
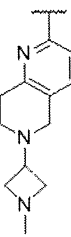
Bảng 49

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
223				
224				
225				
226				
227				
228				

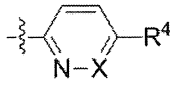
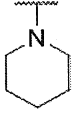
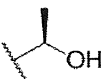
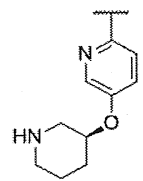
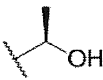
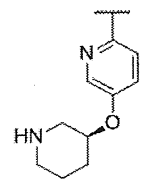
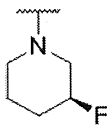
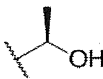
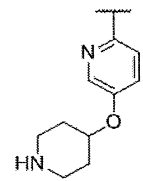
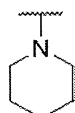
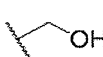
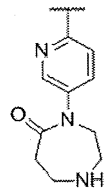
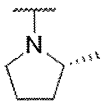
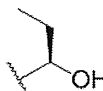
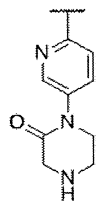
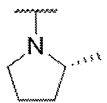
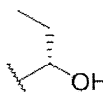
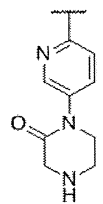
Bảng 50

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
229				
230				
231				
232				
233				
234				

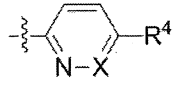
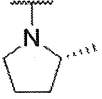
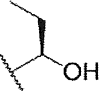
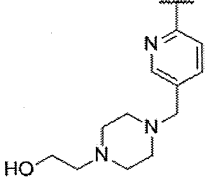
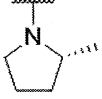
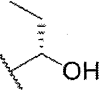
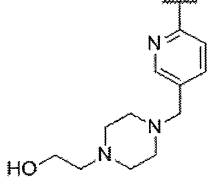
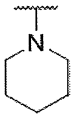
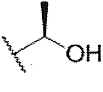
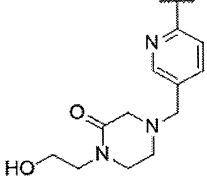
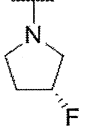
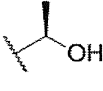
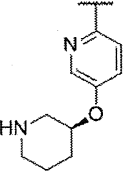
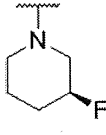
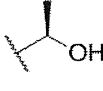
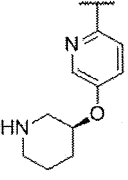
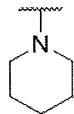
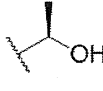
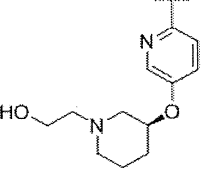
Bảng 51

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
235				
236				
237				
238				
239				
240				

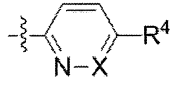
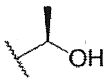
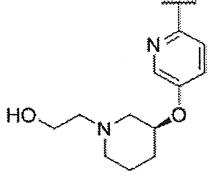
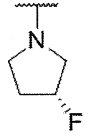
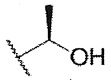
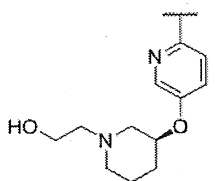
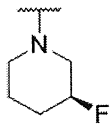
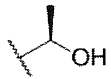
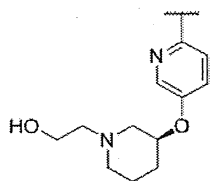
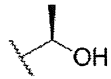
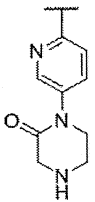
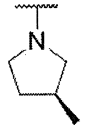
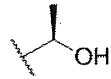
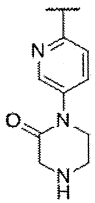
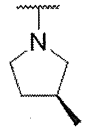
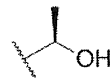
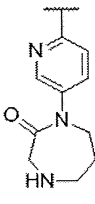
Bảng 52

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
241				
242				
243				
244				
245				
246				

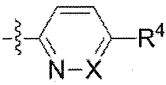
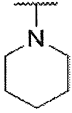
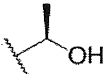
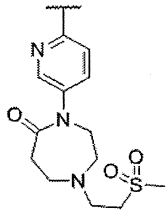
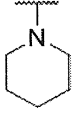
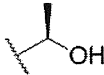
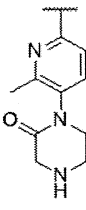
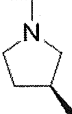
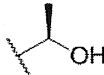
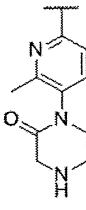
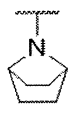
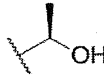
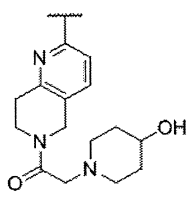
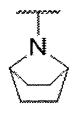
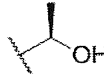
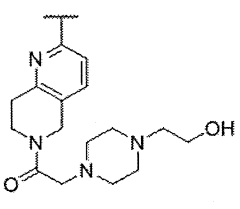
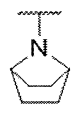
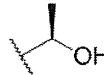
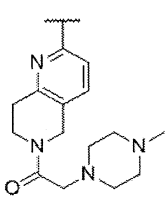
Bảng 53

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
247				
248				
249				
250				
251				
252				

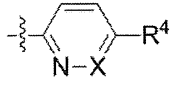
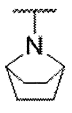
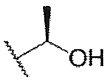
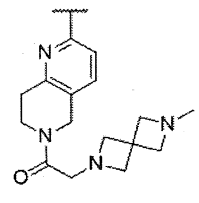
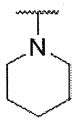
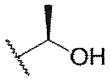
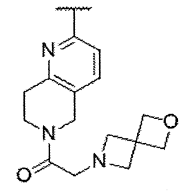
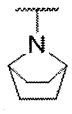
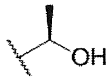
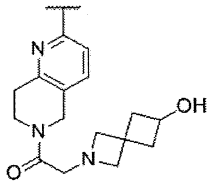
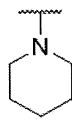
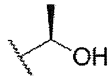
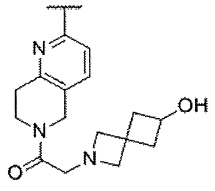
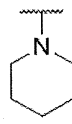
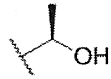
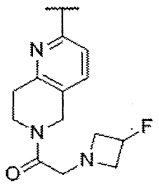
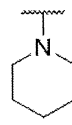
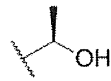
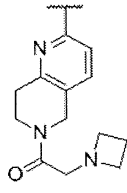
Bảng 54

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
253				
254				
255				
256				
257				
258				

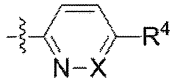
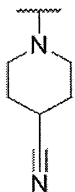
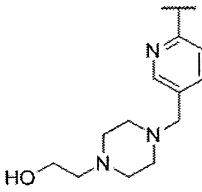
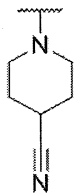
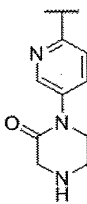
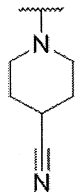
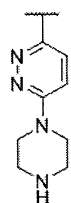
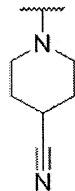
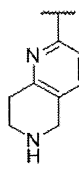
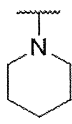
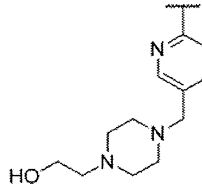
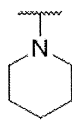
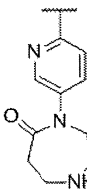
Bảng 55

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
259				
260				
261				
262				
263				
264				

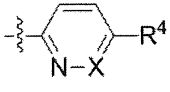
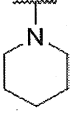
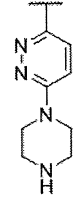
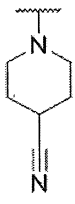
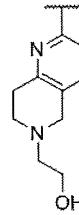
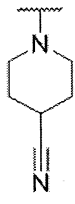
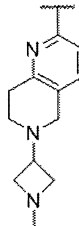
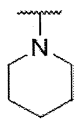
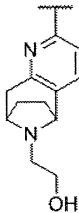
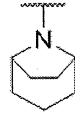
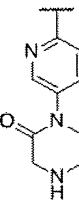
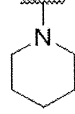
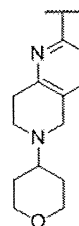
Bảng 56

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
265				
266				
267				
268				
269				
270				

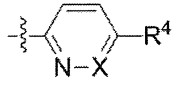
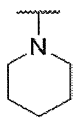
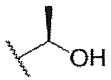
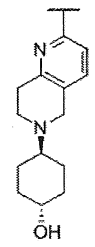
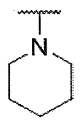
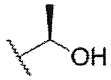
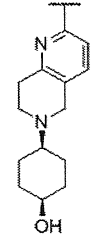
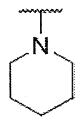
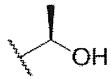
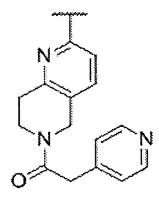
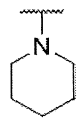
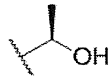
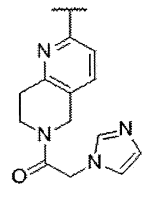
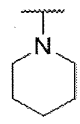
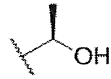
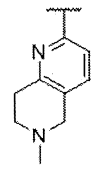
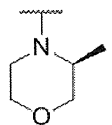
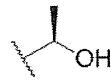
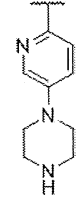
Bảng 57

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
271				
272				
273				
274				
275				
276				

Bảng 58

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
277				
278				
279				
280				
281				
282				

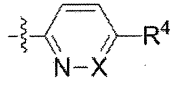
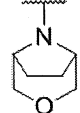
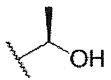
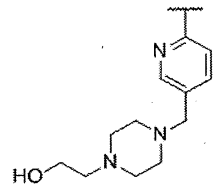
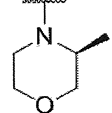
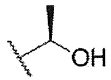
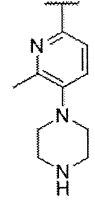
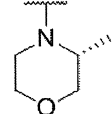
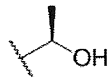
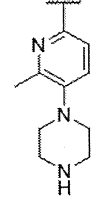
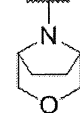
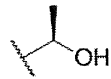
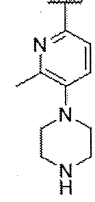
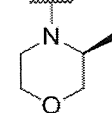
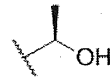
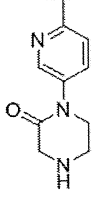
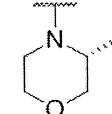
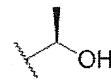
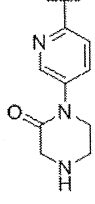
Bảng 59

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
283				
284				
285				
286				
287				
288				

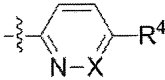
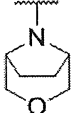
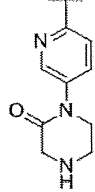
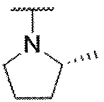
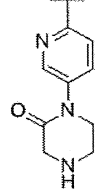
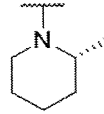
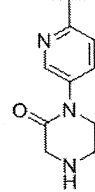
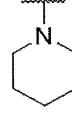
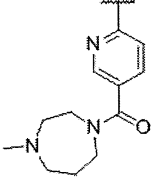
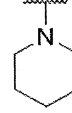
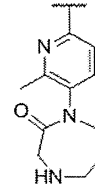
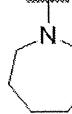
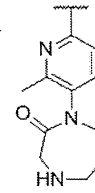
Bảng 60

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
289				
290				
291				
292				
293				
294				

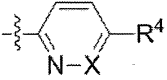
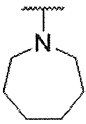
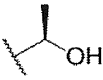
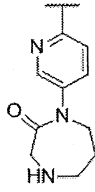
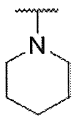
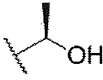
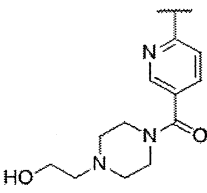
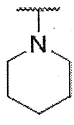
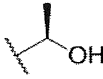
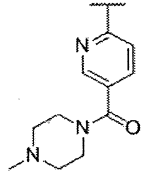
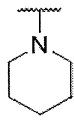
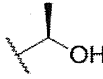
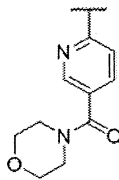
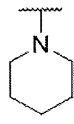
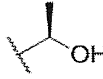
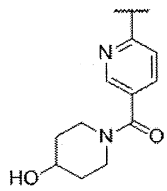
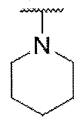
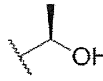
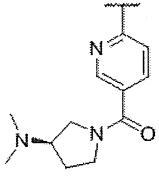
Bảng 61

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
295				
296				
297				
298				
299				
300				

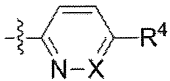
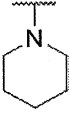
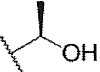
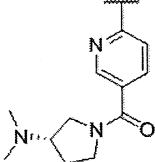
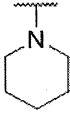
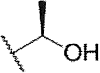
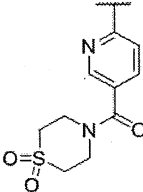
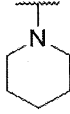
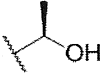
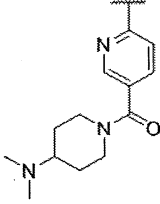
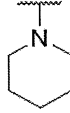
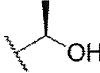
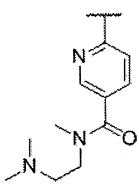
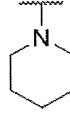
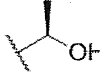
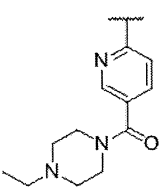
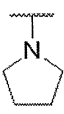
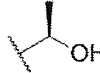
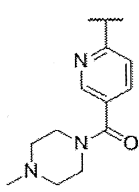
Bảng 62

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
301				
302				
303				
304				
305				
306				

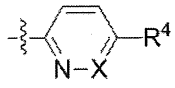
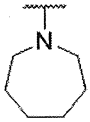
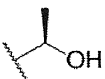
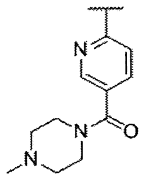
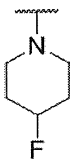
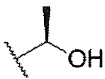
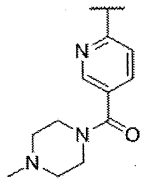
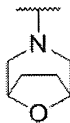
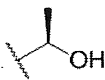
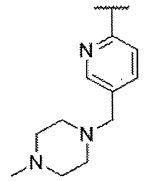
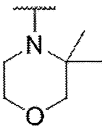
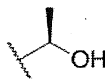
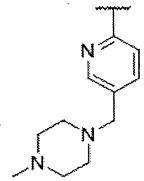
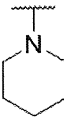
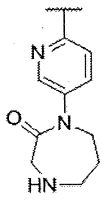
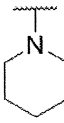
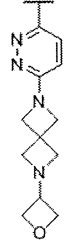
Bảng 63

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
307				
308				
309				
310				
311				
312				

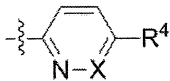
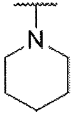
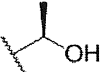
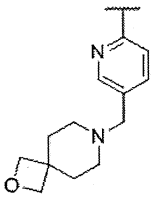
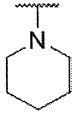
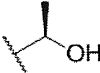
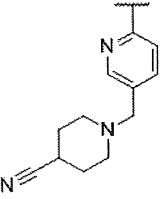
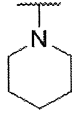
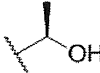
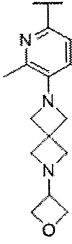
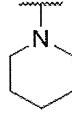
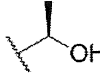
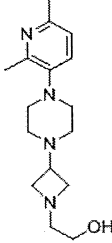
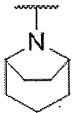
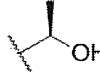
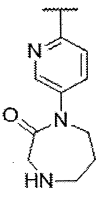
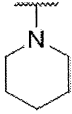
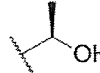
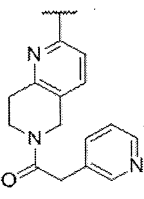
Bảng 64

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
313				
314				
315				
316				
317				
318				

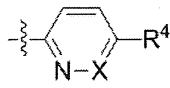
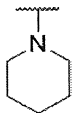
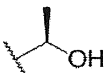
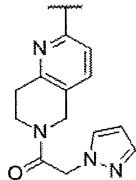
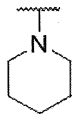
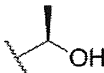
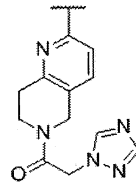
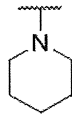
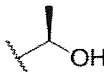
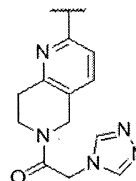
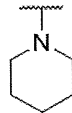
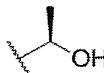
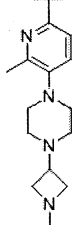
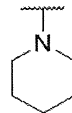
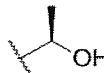
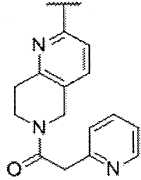
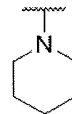
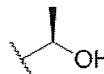
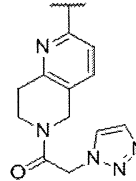
Bảng 65

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
319				
320				
321				
322				
323				
324				

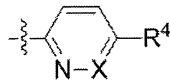
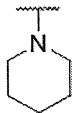
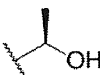
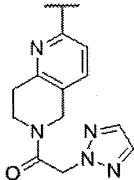
Bảng 66

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
325				
326				
327				
328				
329				
330				

Bảng 67

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
331				
332				
333				
334				
335				
336				

Bảng 68

Hợp chất Số.	R1	R2	R3	
337				

Bảng 69

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
1		437,25	436,23
2	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 7,64 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 9,3, 2,9 Hz), 6,98 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,54 (1H, s), 4,45 (2H, s), 3,08-3 (8H, m), 2,68-2,64 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,8-1,74 (4H, m), 1,66-1,59 (2H, m).	435,25	434,25
3	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 9,29 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,78 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 4,69 (2H, br s), 3,9-3,4 (2H, m), 3,2-3,15 (4H, m), 2,67-2,5 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,03-1,95 (4H, m).	449,25	448,23
4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,13 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 8,2 (1H, br s), 8,07 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,38-7,32 (2H, m), 6,57 (1H, t, J = 56Hz), 3,99-3,87 (8H, br m), 3,29-3,1 (4H, m), 2,7-2,6 (4H, m), 2,41 (3H, s).	457,20	456,22
6		428,37	427,21
7		423,15	422,22
8		443,15	442,20
9		421,31	420,24
10		414,23	413,20
11		441,32	440,22
12		434,15	433,18
13		455,19	454,24
14		428,35	427,21
15		428,32	427,21
16		420,32	419,15
17		404,23	403,18
18		442,0	441,23
19		442,0	441,23
20		434,24	433,17
21		418,27	417,19
22		432,28	431,24
23		435,3	434,22
24		435,33	434,25
25		449,31	448,23
26		433,3	432,24
27		462,41	461,27
28		434,37	433,23
29		448,4	447,25

Bảng 70

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
30		448,37	447,20
31		424,35	423,16
32		437,43	436,23
33		437,40	436,23
34		451,33	450,25
35		491,39	490,21
36		457,39	456,22
37		451,43	450,25
38		437,3	436,23
39		466,3	465,22
40		480,3	479,24
41		480,3	479,24
42		479,3	478,24
43		463,4	462,29
44		504,30	503,31
45		493,25	492,30
46		507,30	506,31
47		465,3	464,26
48	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,03 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,28-8,18 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,66 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,02 (4H, br s), 3,6 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,48 (2H, s), 2,62-2,44 (10H, m), 2,03-1,95 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz).	479,4	478,28
49	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,17 (2H, d, J = 3,7 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,94 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,85 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,6 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,51 (2H, s), 2,54 (10H, t, J = 5,5 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,3 Hz), 1,75 (2H, d, J = 5 Hz), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	493,4	492,30
50		421,3	420,20
51	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,01 (1H, s), 8,34-8,25 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,67 (1H, s), 4,79 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,03 (4H, br s), 3,71 (4H, d, J = 7,8 Hz), 3,25 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,04-1,96 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,4 Hz).	435,3	434,22

Bảng 71

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
52	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,67 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,7 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,94 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,8 (4H, t, J = 5 Hz), 3,73 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,81 (4H, br s), 1,75-1,68 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	449,3	448,23
53		449,3	448,27
54		463,4	462,29
55	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,03 (1H, s), 8,6 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,66 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,02 (4H, br s), 3,48 (2H, s), 2,47 (8H, br s), 2,28 (3H, s), 2,01-1,97 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz).	449,3	448,27
56	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,48 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,94 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,84 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,49 (2H, s), 2,46 (8H, br s), 2,27 (3H, s), 1,87-1,80 (4H, m), 1,77-1,70 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	463,4	462,29
57	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,01 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,69 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,47 (4H, br s), 3,60 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,51 (2H, s), 2,59-2,46 (10H, m), 2,25 (4H, t, J = 7,5 Hz), 1,93-1,85 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,4 Hz).	505,4	504,30
58	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,14 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,57 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 0,9 Hz), 4,87 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,99 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,93 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,61 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,51 (2H, s), 2,60-2,46 (10H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	495,3	494,28
59	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,01 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,70 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,18 (4H, t, J = 5,9 Hz), 3,60 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,49 (2H, s), 2,59-2,45 (10H, m), 1,87 (4H, s), 1,61-1,55 (4H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,4 Hz).	507,4	506,31

Bảng 72

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
60	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,70-4,61 (1H, m), 3,84-3,66 (4H, m), 3,57 (2H, s), 2,86-2,73 (4H, m), 2,61-2,53 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 2,16 (6H, s), 1,78-1,60 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	477,4	476,30
61	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,03 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,03-4,82 (1H, m), 4,71-4,62 (1H, m), 4,10-3,94 (2H, m), 3,82-3,65 (2H, m), 3,57 (2H, s), 2,86-2,73 (4H, m), 2,62-2,53 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 2,22-1,98 (8H, m), 1,95-1,79 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz).	495,3	494,29
62	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,93 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,70-4,61 (1H, m), 3,86-3,66 (6H, m), 3,05-2,97 (2H, m), 2,75-2,67 (2H, m), 1,79-1,60 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	406,3	405,23
63	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,00 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (1H, s), 5,29 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,03-4,82 (1H, m), 4,71-4,62 (1H, m), 4,09-3,93 (2H, m), 3,86-3,66 (4H, m), 3,06-2,97 (2H, m), 2,75-2,66 (2H, m), 2,16-1,98 (2H, m), 1,95-1,79 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz).	424,2	423,22
64	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,36 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,34 (1H, s), 5,32 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,73-4,63 (1H, m), 4,08-3,9 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,40 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,79 (1H, s), 2,23-2,08 (4H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz).	485,48	484,21
65	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,14 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,69-4,62 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 3,2 Hz), 3,80-3,68 (4H, m), 3,47-3,40 (3H, m), 2,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 2,02 (2H, t, J = 9,8 Hz), 1,74-1,63 (8H, m), 1,41-1,32 (5H, m).	464,25	463,27
66	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,93 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,62-4,52 (2H, m), 3,89 (4H, br s), 3,47-3,37 (3H, m), 2,66 (2H, br s), 2,03 (2H, br s), 1,93-1,86 (4H, m), 1,73-1,67 (2H, m), 1,42-1,33 (5H, m).	450,2	449,25

Bảng 73

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
67	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,25 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,23-8,15 (2H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,31 (1H, s), 5,3 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,71-4,64 (1H, m), 4,57 (1H, br s), 3,86-3,74 (8H, m), 3,48-3,41 (3H, m), 2,68 (2H, br s), 2,06 (1H, br s), 1,73-1,67 (2H, m), 1,44-1,34 (5H, m).	466,2	465,25
68	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,13 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,26 (1H, s), 5,28 (1H, br s), 4,69-4,62 (1H, m), 4,40 (1H, br s), 3,82-3,70 (4H, m), 3,42 (2H, s), 3,22 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,90 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,80 (2H, d, J = 11,4 Hz), 1,88 (2H, t, J = 10,5 Hz), 1,75-1,55 (9H, m), 1,41-1,3 (5H, m), 1,16-1,06 (2H, m).	478,25	477,29
69	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,93 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (1H, s), 5,16 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,63-4,56 (1H, m), 4,42 (1H, br s), 3,89 (4H, br s), 3,47 (2H, br s), 3,22 (2H, br s), 2,85 (2H, br s), 1,95-1,87 (6H, m), 1,63 (2H, d, J = 8 Hz), 1,4-1,31 (4H, m), 1,17-1,08 (2H, m).	464,25	463,27
70	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,35 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,3-8,21 (2H, m), 7,81 (1H, br s), 7,32 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,71-4,64 (1H, m), 4,50 (1H, br s), 3,87-3,75 (14H, m), 3,24 (2H, br s), 1,69 (2H, br s), 1,46-1,08 (6H, m).	480,2	479,26
71	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,15 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, s), 4,75-4,63 (2H, m), 4,45-4,33 (3H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 3,26-3,18 (5H, m), 2,80 (2H, d, J = 11 Hz), 2,7 (1H, s), 1,94-1,85 (4H, m), 1,65-1,57 (4H, m), 1,46-1,28 (5H, m), 1,15-1,04 (2H, m).	495,25	493,28
72	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,31 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,27 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,69-4,64 (1H, m), 3,83-3,69 (6H, m), 3,19 (2H, br s), 2,80 (2H, br s), 2,33 (3H, s), 1,76-1,64 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz).	463,25	462,25
73	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,09 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,00 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 3,90 (4H, br s), 3,69 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,16 (2H, s), 2,77 (2H, br s), 2,31 (3H, s), 1,94-1,88 (4H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	449,2	448,23

Bảng 74

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
74	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,38 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,32 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,71-4,64 (1H, m), 3,86-3,71 (10H, m), 3,19 (2H, s), 2,80 (2H, s), 2,32 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz).	465,2	464,23
75	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,90 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, s), 5,23 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,62-4,64 (1H, m), 4,41 (1H, br s), 4,28-4,30 (2H, m), 3,47-3,49 (2H, m), 3,34 (1H, s), 2,4 (10H, br s), 1,83-1,87 (4H, m), 1,6 (6H, s), 1,31-1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz).	507,35	506,31
76	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,19 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J ₁ = 2 Hz, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, s), 5,28 (1H, br s), 4,56-4,69 (3H, m), 3,45-3,48 (5H, m), 3,03-3,08 (2H, br m), 2,35-2,38 (10H, m), 1,95-1,98 (2H, br m), 1,74-1,84 (2H, br m), 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz).	537,35	536,29
77	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,21 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,21-8,25 (2H, m), 7,69-7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,66-4,70 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 3,79-3,84 (14H, m), 3,46-3,49 (4H, m), 2,54 (6H, s), 2,35-2,37 (8H, m), 2,29 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz).	508,35	507,31
78	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,21 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,03 (1H, s), 5,32 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,87-5,03 (1H, br d), 4,66-4,69 (1H, m), 3,37 (1H, br s), 4,03 (2H, br s), 3,74-3,71 (2H, br m), 3,44-3,49 (4H, s), 2,35-2,38 (10H, m), 2,06-2,09 (2H, br m), 1,89-1,9 (2H, br m), 1,4 (3H, d, J = 6,4 Hz).	511,35	510,29
79	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,26 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,19-8,22 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, s), 5,34 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,67-4,7 (1H, m), 4,46-4,5 (1H, br s), 3,98-3,99 (4H, br m), 3,46 (4H, s), 2,33-2,41 (10H, br m), 2,12-2,19 (4H, br m), 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz).	529,3	528,28
80	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,05 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,72-4,62 (1H, m), 4,06-3,9 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,02 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,22-2,05 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz).	442,3	441,21

Bảng 75

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
81	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,08 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,72-4,63 (1H, m), 4,49 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,06-3,9 (4H, m), 3,63-3,55 (4H, m), 2,86-2,74 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,22-2,05 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz).	486,48	485,24
82	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,08 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,5 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,73-4,62 (1H, m), 4,06-3,89 (4H, m), 3,57 (2H, s), 2,86-2,73 (4H, m), 2,62-2,54 (2H, m), 2,47-2,39 (2H, m), 2,24-2,05 (10H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz).	513,4	512,28
83	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 2,4 Hz), 7,03 (1H, s), 5,21 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,84-4,83 (1H, br m), 4,61-4,64 (1H, m), 4,34-4,36 (1H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 3,88-3,91 (1H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,43-3,45 (2H, m), 2,34-2,5 (10H, br m), 2,08-2,11 (1H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 1,63-1,67 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,17 (3H, d, J = 4,0 Hz).	493,35	492,30
84	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,22 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,21-8,26 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 8 Hz), 4,77-4,87 (2H, m), 4,67-4,7 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 3,33-3,49 (4H, m), 2,9-2,98 (2H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,34-2,37 (10H, m), 1,92-1,95 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 8 Hz).	561,3	560,28
85	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,27 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 2 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76-7,79 (1H, m), 7,38 (1H, s), 5,35 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,69-4,73 (1H, m), 4,42 (4H, br s), 4,34-4,37 (1H, m), 3,45-3,49 (4H, m), 3,28-2,29 (4H, br m), 2,34-2,38 (10H, br m), 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz).	543,30	542,24
86	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,97 (1H, s), 8,02-7,95 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,62 (1H, s), 4,77 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,01 (4H, br s), 3,46 (1H, s), 3,03 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,85 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,47 (3H, s), 1,98 (4H, t, J = 6,6 Hz), 1,5 (3H, d, J = 6,4 Hz).	435,3	434,25
87	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,03 (1H, s), 8,30-8,24 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1H, s), 5,26 (2H, s), 4,81 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,81 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,01 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,85 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,45 (3H, s), 1,83-1,77 (4H, m), 1,75-1,69 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz).	449,3	448,27

Bảng 76

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
88	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,14 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,90 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,85 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,95 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,72 (4H, br s), 2,65 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,48 (3H, s), 1,88-1,80 (4H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 5,9 Hz).	493,3	492,30
89	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,59 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,88-3,82 (6H, m), 3,17-3,11 (4H, m), 2,89-2,84 (2H, m), 1,88-1,81 (4H, m), 1,77-1,72 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	463,3	462,25
90	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,75 (1H, s), 9,96 (1H, s), 9,16 (1H, d, J = 7Hz), 9,12 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 7,1, 2Hz), 8,32 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,42 (1H, d, J = 39,2 Hz), 6,24-6,18 (1H, m), 5,72-5,63 (2H, m), 5,53-5,44 (2H, m), 5,40 (2H, t, J = 4 Hz), 5,22 (2H, s), 4,92 (2H, s), 4,20-4,10 (2H, m), 3,99 (2H, br s), 3,59 (3H, d, J = 5,1 Hz).	467,3	466,22
91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,06 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 10,1 Hz), 8,32 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,92 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,83 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,57 (4H, t, J = 5 Hz), 3,04 (4H, t, J = 5,3 Hz), 1,84-1,70 (6H, m), 1,52 (4H, d, J = 6,9 Hz).	436,3	435,25
92	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,06 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,36 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,86 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,85-3,75 (4H, m), 3,50 (2H, s), 2,98 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,94-2,86 (4H, m), 2,53-2,36 (4H, br m), 1,93-1,83 (4H, m), 1,80-1,71 (2H, m).	449,4	448,27
93	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,09 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,57 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,87 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,84-3,71 (8H, m), 3,27 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,98 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,92-1,82 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m).	449,3	448,23
94	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 10,1 Hz), 8,35 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,86 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,80-3,72 (4H, m), 3,61-3,55 (4H, m), 3,08-3,02 (4H, m), 2,97 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,88-1,78 (4H, m), 1,78-1,68 (2H, m).	436,3	435,25

Bảng 77

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
95	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,93 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (1H, s), 4,60 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,84-3,69 (8H, m), 3,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,77-1,60 (6H, m).	406,3	405,23
96	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,15 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,22 (1H, s), 5,36 (1H, s), 4,50 (2H, d, J = 3,7 Hz), 4,35 (1H, s), 3,73 (4H, br s), 3,47-3,41 (4H, m), 2,44-2,32 (10H, m), 1,75-1,63 (6H, m).	479,3	478,28
97	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,35 (1H, br s), 9,32 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,31 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, s), 5,36 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,76-3,63 (6H, m), 3,50 (2H, s), 3,12 (2H, s), 1,75-1,61 (6H, m).	435,2	434,22
98	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,98 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 12 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2 Hz), 7,00 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 8 Hz), 4,89-4,90 (1H, br m), 4,59-4,61 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 4,15-4,18 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 3,34-3,49 (4H, m), 2,34-2,49 (10H, m), 2,97-1,10 (2H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 4 Hz), 1,16 (3H, d, J = 8 Hz).	493,30	492,30
99	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,94 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65-7,68 (1H, m), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 4,17-4,21 (1H, br m), 3,92-3,98 (1H, br m), 3,77-3,87 (1H, br m), 3,43-3,49 (5H, m), 2,34-2,37 (11H, br m), 2,05 (1H, br s), 1,45-1,58 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,8 Hz).	493,40	492,30
100	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J ₁ = 2,4 Hz, J ₂ = 2 Hz), 6,99 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4 Hz), 4,58-4,61 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 4,10-4,2 (1H, m), 3,91-3,99 (1H, m), 3,79-3,87 (1H, m), 3,43-3,45 (5H, m), 2,27-2,37 (11H, br m), 2,01-2,1 (1H, br m), 1,47-1,52 (1H, m), 1,4 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,1 (3H, d, J = 6,4 Hz).	493,35	492,30

Bảng 78

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
101	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,80 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 (2H, dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 2 Hz), 6,98 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4Hz), 4,98-4,99 (1H, m), 4,88-4,89 (1H, m), 4,59-4,61 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 3,50-3,43 (4H, m), 2,34-2,38 (10H, br m), 2,01-2,05 (2H, m), 1,73-1,74 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 4Hz), 1,24-1,25(6H, m).	507,35	506,31
102	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 7,67 (1H, dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 2Hz), 6,99 (1H, s), 5,19 (1H, d, J = 4Hz), 4,59-4,62 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 3,9-3,94 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,43-3,48 (4H, m), 2,34-2,37 (10H, br m), 1,69-1,73 (2H, m), 1,38-1,39 (3H, m), 1,08-1,09 (6H, s).	507,35	506,31
103	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,19 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,72 (1H, dd, J ₁ = 1,6 Hz, J ₂ = 1,6 Hz), 7,24 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4Hz), 5,2 (2H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 4,35-4,37 (1H, br s), 3,45-3,48 (4H, br m), 2,31-2,39 (8H, br s), 1,78-1,80 (4H, br m), 1,49 (4H, d, J = 6,4 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,23 (2H, s).	505,35	504,30
104	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9Hz), 7,71 (1H, d, J = 12 Hz), 7,04 (1H, s), 5,2 (1H, d, J = 3 Hz), 4,62-4,58 (1H, m), 4,42-4,49 (2H, m), 4,34-4,38 (1H, m), 3,68-3,72 (2H, m), 3,44-3,5 (4H, m), 2,34-2,38 (10H, br m), 1,64-1,67 (2H, br m), 1,38 (3H, d, J = 6Hz), 0,69-0,71 (1H, m), 0,18-0,22 (1H, m).	491,30	490,28
105	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,08 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,68 (1H, dd, J ₁ = 2,4 Hz, J ₂ = 2,4 Hz), 7,1 (1H, s), 5,42 (2H, d, J = 24 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4 Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 3,41-3,44 (4H, m), 2,36-2,37 (10H, br m), 1,96-1,98 (2H, m), 1,84-1,85 (3H, m), 1,78-1,80 (2H, m), 1,41-1,51 (3H, m), 1,39-1,40 (3H, m).	519,40	518,31
106	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,17 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 3 Hz), 7,72 (1H, dd, J ₁ = 2,1 Hz, J ₂ = 2,1 Hz), 7,27 (1H, s), 5,29 (1H, d, J = 6Hz), 4,76 (1H, d, 3 Hz), 4,63-4,71 (1H, m), 4,34-4,45 (3H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 3,45-3,49 (4H, m), 3,18-3,27 (2H, m), 2,27-2,38 (10H, br m), 1,91-1,95 (2H, br m), 1,64-1,67 (2H, br m), 1,39 (3H, d, J = 3Hz).	509,35	508,29

Bảng 79

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
107	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,27 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,18 (1H, s), 5,33 (1H, br s), 4,48 (2H, d, J = 3,7 Hz), 3,70 (4H, br s), 3,43 (4H, t, J = 5 Hz), 2,82 (4H, t, J = 5Hz), 1,64 (6H, br s).	422,2	421,23
108	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,13 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,22 (1H, s), 5,35 (1H, br s), 4,50 (2H, d, J = 4,6 Hz), 3,74 (4H, br s), 3,41 (2H, s), 2,66 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,28 (4H, br s), 1,75-1,63 (6H, m).	435,25	434,25
109	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (1H, s), 4,60 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,49 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,81-3,7 (6H, m), 3,62-3,54 (4H, m), 2,86-2,74 (6H, m), 2,57 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,77-1,60 (6H, m).	450,3	449,25
110		477,3	476,30
111	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,96 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,25 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,71-4,60 (1H, m), 4,48 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,84-3,66 (4H, m), 3,64-3,54 (4H, m), 2,86-2,74 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,79-1,59 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	450,3	449,25
112		468,3	467,24
113	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 6,98 (1H, s), 5,16 (1H, d, J = 6 Hz), 4,56-4,59 (1H, m), 4,33-4,37 (1H, m), 3,96-3,99 (2H, m), 3,66-3,67 (2H, m), 3,43-3,5 (5H, m), 2,27-2,38 (12H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6 Hz), 0,96 (6H, d, J = 6 Hz)	507,4	506,31
114	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,08 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,42 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,98 (1H, br s), 3,82 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,61 (4H, t, J = 5 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,05 (3H, s), 2,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,68 (4H, t, J = 4,8 Hz), 1,83-1,71 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	542,3	541,26
115	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,12 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,00 (1H, s), 5,05-4,80 (2H, m), 4,12-4,03 (2H, m), 3,96-3,9 (2H, m), 3,51 (2H, s), 2,55 (8H, s), 2,34 (3H, s), 2,23-2,03 (4H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	481,3	480,28

Bảng 80

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
116	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,03 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,09 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,76 (1H, s), 5,39 (1H, d, J = 53,1 Hz), 4,81 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,46-4,12 (5H, m), 3,50 (2H, s), 2,62-2,38 (10H, m), 2,34 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	467,3	466,26
117		467,3	466,26
118	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,18-9,05 (2H, m), 8,61 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,08-7,01 (2H, m), 4,34 (1H, q, J = 6,3 Hz), 3,75 (4H, br s), 3,58 (4H, br s), 3,37 (3H, s), 3,06 (4H, br s), 1,79-1,65 (6H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,4 Hz).	450,3	449,27
119		463,3	462,29
120	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,01 (1H, s), 8,31-8,26 (2H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,67 (1H, s), 4,79 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,4 (1H, br s), 4,03 (4H, br s), 3,88-3,84 (2H, m), 2,9-2,86 (2H, m), 2,76-2,7 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,03-1,98 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,4 Hz).	463,3	462,25
121	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,15 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,94 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,07 (1H, br s), 3,90-3,82 (6H, m), 2,91-2,87 (2H, m), 2,75 (4H, t, J = 8,9 Hz), 2,42 (3H, s), 1,87-1,80 (4H, m), 1,76-1,71 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	477,3	476,26
122		477,3	476,30
123	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,51 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,93 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,02 (1H, s), 3,82 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,63 (4H, t, J = 5 Hz), 2,58 (4H, t, J = 5,3 Hz), 2,36 (3H, s), 1,85-1,77 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	450,3	449,27
124	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,15 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7 (1H, s), 4,99-4,8 (2H, m), 4,1-4,01 (2H, m), 3,90-3,77 (3H, m), 3,63 (4H, t, J = 5 Hz), 2,57 (4H, t, J = 5 Hz), 2,36 (3H, s), 2,19-1,95 (4H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	468,3	467,26
125	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,18 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,12 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,97-4,80 (1H, m), 4,35 (1H, q, J = 6,6 Hz), 4,13-4,02 (2H, m), 3,83-3,74 (2H, m), 3,63 (4H, t, J = 5 Hz), 3,38 (3H, s), 2,57 (4H, t, J = 5 Hz), 2,35	482,3	481,27

	(3H, s), 2,18-1,97 (4H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz).		
--	---	--	--

Bảng 81

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
126	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,17 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,96-4,80 (1H, m), 4,35 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,12-4,02 (2H, m), 3,84-3,75 (2H, m), 3,57 (4H, br s), 3,38 (3H, s), 3,04 (4H, br s), 2,06 (4H, d, J = 48,5 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz).	468,3	467,26
127	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,14 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,94 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,3 Hz), 3,86 (7H, td, J = 9,7, 5 Hz), 3,76 (2H, s), 3,18 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,96-1,91 (2H, m), 1,83-1,73 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	463,3	462,25
128		499,3	498,27
129	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,15 (1H, s), 8,46-8,43 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,32 (1H, s), 6,56 (1H, t, J = 56 Hz), 4,58-4,51 (2H, m), 4,04-3,97 (1H, m), 3,61 (2H, q, J = 5,2 Hz), 3,51 (2H, s), 3,46-3,38 (2H, m), 2,57-2,5 (10H, m), 2,15-2,08 (2H, m), 1,86-1,77 (2H, m).	515,3	514,26
130	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,96 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,71-4,61 (1H, m), 4,51-4,40 (1H, m), 3,84-3,66 (4H, m), 3,57-3,43 (4H, m), 2,86-2,78 (2H, m), 2,77-2,69 (2H, m), 2,56-2,48 (2H, m), 1,79-1,59 (8H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	464,55	463,27
131	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,00 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 9,1, 3,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,73-4,52 (2H, m), 4,49-4,38 (2H, m), 3,83-3,67 (4H, m), 3,54-3,46 (2H, m), 3,22-3,11 (1H, m), 2,82-2,73 (1H, m), 2,54-2,41 (2H, m), 2,34-2,17 (2H, m), 2,13-2,03 (1H, m), 1,77-1,48 (7H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	512,53	511,27
132	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,00 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,1 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,9, 3Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,93-4,75 (1H, m), 4,7-4,52 (2H, m), 4,41 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,84-3,66 (4H, m), 3,5 (2H, q, J = 5,8 Hz), 3,02-2,88 (1H, m), 2,76-2,40 (4H, m), 2,40-2,28 (1H, m), 1,97-1,6 (8H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	512,57	511,27
133		471,3	470,24

Bảng 82

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
134	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, s), 8,51-8,45 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,97 (1H, s), 4,85 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,53-4,47 (2H, m), 4,04-3,97 (1H, m), 3,5-3,39 (4H, m), 2,49 (8H, br s), 2,29 (3H, s), 2,15-1,82 (4H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	479,3	478,28
135	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,99 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,2 (1H, s), 5,33 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,69-4,44 (3H, m), 3,80-3,58 (8H, m), 2,86 (4H, br s), 2,70-2,63 (2H, m), 1,75-1,62 (6H, m).	436,25	435,24
136	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,91 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,96 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J ₁ = 2,1 Hz, J ₂ = 8,4 Hz), 7 (1H, s), 5,16 (1H, d, 4,5 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 3,86-3,88 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,49 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,11-1,94 (2H, m), 1,80-1,86 (1H, m), 1,62-1,67 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6 Hz).	463,3	462,29
137	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,98 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9Hz), 7,69 (1H, d, J = 12 Hz), 7,00 (1H, s), 5,15 (1H, d, J = 6 Hz), 4,88-4,93 (1H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 4,15-4,18 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,42 (6H, br s), 2,23 (3H, s), 1,81-2,11 (3H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 6Hz) , 1,16 (3H, d, J = 6Hz)	463,30	462,29
138	¹ H-NMR (300MHz DMSO-d ₆) δ: 9,93 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6 Hz), 6,99 (1H, s), 5,16 (1H, d, J = 6 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 4,14-4,20 (1H, m), 3,83-3,96 (2H, m), 3,43-3,52 (4H, m), 2,32-2,36 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 2,04-2,06 (1H, m), 1,45-1,5 (1H, m), 1,40 (3H, d, J = 9 Hz), 1,10 (3H, d, J = 9 Hz).	463,30	462,29
139	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6 Hz), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, s), 4,61 (1H, br s), 4,15-4,22 (1H, m), 3,97 (1H, s), 3,83 (1H, br s), 3,44 (4H, s), 2,36 (9H, br s) 2,21 (3H, s), 2,06-2,16 (1H, m), 1,48-1,58 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 9 Hz).	463,35	462,29

Bảng 83

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
140	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,78 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2 Hz), 7,64-7,74 (2H, m), 6,98 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,98-5,00 (1H, br m), 4,88-4,91 (1H, br m), 3,43 (2H, s), 2,36 (8H, br s), 2,14 (3H, s), 2,03-2,06 (2H, br m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,4 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,25-1,21 (6H, m).	477,35	476,3
141	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9Hz), 7,66 (1H, d, J = 12 Hz), 6,98 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 3Hz), 4,58-4,62 (1H, m), 4,00-4,04 (2H, br m), 3,64-3,67 (2H, br m), 3,44 (2H, s), 2,27-2,37 (10H, br m), 2,13 (3H, s) 0,96 (6H, d, J=6 Hz).	477,35	476,3
142	¹ H-NMR (300MHz DMSO-d ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 6Hz), 7,65-7,68 (1H, m), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 3 Hz), 4,58-4,62 (1H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,39-3,48 (2H, m), 2,27-2,37 (6H, br m), 2,16 (3H, s), 1,69-1,74 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6 Hz), 1,10 (6H, s).	477,35	476,30
143	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,17 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 9 Hz), 8,22 (1H, s), 7,68-7,72 (1H, m), 7,24 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 3 Hz), 5,20 (2H, s), 4,63-4,68 (1H, m), 3,45 (2H, s), 2,27-2,43 (8H, br m), 2,15 (3H, s), 1,77 (4H, s), 1,48 (4H, d, J = 9 Hz), 1,40 (3H, d, J = 9 Hz).	475,35	474,29
144	¹ H-NMR (300MHz DMSO-d ₆) δ: 10,20 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,22-8,26 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 9Hz), 7,31 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 6Hz), 4,77-4,87 (2H, m), 4,67-4,7 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,89-2,97 (2H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,32-2,37 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,94 (2H, d, J = 12 Hz), 1,68-1,76 (2H, br m), 1,40 (3H, d, J = 6 Hz).	531,30	530,27
145	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,20 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,19 (2H, d, J = 12 Hz), 7,74 (1H, d, J = 9 Hz), 7,32 (1H, s), 5,29 (1H, d, J = 6 Hz), 4,69 (1H, s), 3,77-3,84 (8H, m), 3,45 (2H, s), 2,33-2,38 (8H, br m), 2,15 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6 Hz)	465,30	464,26
146	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,15 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (1H, s), 5,21 (1H, d, J = 3 Hz), 4,44-4,5 (1H, m), 3,69-3,83 (4H, m), 3,53 (2H, s), 2,73-2,90 (11H, br m), 1,56-1,92 (8H, br m), 0,85-0,90 (3H, m)	477,35	476,30

Bảng 84

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
147	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,09 (1H, d, J = 12,6 Hz), 9,32 (1H, s), 8,22-8,35 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,74 (3H, m), 3,76-3,85 (6H, br m), 3,05 (2H, d, J = 12,9 Hz), 2,09 (2H, br s), 2,68-2,78 (3H, br m), 1,55-1,80 (10H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz).	517,40	516,30
148	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,08 (1H, d, J = 10,2 Hz), 9,32 (1H, s), 8,26-8,33 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,73 (3H, m), 4,44 (1H, br m), 3,76-3,83 (6H, br m), 3,52 (2H, br s), 2,90 (3H, br s), 2,72-2,78 (2H, br m), 2,40 (2H, br s), 2,13 (2H, br s), 1,55-1,8 (10H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz).	561,35	560,32
149	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,32 (1H, s), 8,26-8,33 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,73 (3H, m), 3,72-3,78 (6H, br m), 2,66-2,9 (5H, br m), 2,17 (3H, s), 1,95 (2H, br s), 1,55-1,78 (10H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz).	531,40	530,31
150		499,3	498,27
151	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,52 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,89-3,85 (6H, m), 3,67 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,88 (6H, dd, J = 14,2, 8,2 Hz), 2,71 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,86-1,81 (4H, m), 1,76-1,72 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	507,3	506,28
152	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,16 (2H, br s), 8,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,04 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,88-3,83 (4H, m), 3,16 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,72-2,61 (3H, m), 2,53-2,46 (1H, m), 2,24-2,18 (4H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 2,01-1,94 (1H, m), 1,88-1,80 (4H, m), 1,77-1,72 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz).	477,3	476,3
153			449,25
154			405,19
155		449,3	448,27
156		490,3	489,29

Bảng 85

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
157	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,99 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67-7,71 (1H, m), 7,04 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,582-4,62 (1H, m), 3,70 (2H, d, J = 12 Hz), 3,45 (2H, s), 2,22-2,45 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,64-1,66 (2H, br m), 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,68-0,73 (1H, m), 0,20-0,22 (1H, m).	461,30	460,27
158	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,93 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65-7,68 (1H, m), 7,03 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,58-4,62 (1H, m), 4,09-4,19 (4H, m), 3,43 (2H, s), 2,36 (8H, br s), 2,15 (3H, s), 1,74 (4H, br s), 1,47 (4H, br s), 1,38 (3H, d, J = 6,36 Hz).	477,40	476,30
159	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,12 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 7,25 (1H, s), 5,21 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 4,36 (1H, br s), 3,70-3,82 (4H, m), 3,45-3,56 (4H, m), 2,31-2,39 (10H, br m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,63-1,72 (7H, m), 0,841-0,91 (3H, m).	507,40	506,31
160	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,12 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 7,25 (1H, s), 5,19 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 4,38 (1H, br s), 3,70-3,82 (4H, m), 3,46-3,56 (4H, m), 2,4 (10H, br s), 1,84-1,92 (1H, m), 1,58-1,72 (7H, m), 0,85-0,90 (3H, m).	507,40	506,31
161	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,69 (3H, m), 4,526-4,56 (2H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,62-3,66 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,84-2,88 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 1,67-1,73 (6H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz).	462,30	461,25
162	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,99 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, s), 5,26 (1H, br s), 4,65 (1H, q, J = 6,3 Hz), 3,83-3,66 (4H, m), 3,64-3,50 (6H, m), 2,85-2,74 (4H, m), 2,67-2,57 (2H, m), 2,54-2,35 (6H, m), 1,77-1,6 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz).	519,4	518,31
163	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,12 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,70-4,60 (1H, m), 4,46 (2H, s), 3,84-3,68 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,99 (2H, d, J = 11,9 Hz), 2,87 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,50-2,39 (2H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,77-1,60 (6H, m), 1,56-1,42 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz).	553,3	552,26

Bảng 86

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
164	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,23 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,69-4,600 (1H, m), 4,45-4,36 (1H, m), 3,83-3,66 (4H, m), 2,99-2,88 (2H, m), 2,60-2,50 (2H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 1,76-1,60 (6H, m), 1,50-1,35 (5H, m).	450,3	449,25
165	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 9,1, 3,2 Hz), 7,23 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,69-4,60 (1H, m), 4,43-4,34 (2H, m), 3,83-3,66 (4H, m), 3,52-3,45 (2H, m), 2,78-2,66 (2H, m), 2,39 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,30-2,19 (2H, m), 1,97-1,87 (2H, m), 1,77-1,55 (8H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz).	494,3	493,28
166	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,92 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,00 (1H, s), 4,57 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,84-3,64 (7H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,93-2,82 (1H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,77-1,59 (6H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,9 Hz).	420,3	419,24
167	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,13 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,02 (1H, s), 4,57 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,84-3,65 (5H, m), 3,55-3,39 (5H, m), 2,94-2,82 (1H, m), 2,35-2,34 (10H, m), 1,79-1,61 (6H, m), 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz).	507,4	506,31
168	¹ H-NMR (CDCl ₃) , J = 6,9 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,33 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,84 (1H, s), 4,27-4,16 (1H, m), 3,88-3,73 (4H, m), 3,65 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,53 (2H, s), 2,92-2,74 (2H, m), 2,74-2,38 (10H, m), 1,96-1,64 (6H, m), 1,3 (3H, d, J = 5,9 Hz).	507,4	506,31
169		463,3	462,25
170	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,99 (1H, s), 4,68 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,50 (1H, br s), 4,13-4,00 (1H, m), 3,81-3,68 (4H, m), 3,64-3,54 (4H, m), 2,87-2,72 (5H, m), 2,70-2,54 (3H, m), 1,80-1,59 (6H, m), 1,09 (3H, d, J = 5,9 Hz).	464,3	463,27
171		464,3	463,27

Bảng 87

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
172	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,96 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, s), 5,2 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,59 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,38 (4H, br m), 3,43 (1H, s), 2,38-2,7 (9H, br m), 2,15 (1H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz).	435,30	434,25
173	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,87 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 10,2 Hz), 7,68 (1H, dd, J ₁ = 8,7 Hz, J ₂ = 2,1 Hz), 7 (1H, s), 5,2 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,62-4,65 (1H, br m), 4,29 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,46 (2H, br s), 2,5 (5H, br m), 2,27 (4H, br s), 1,81-1,90 (4H, br m), 1,61 (6H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,3 Hz).	477,35	476,30
174	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,08 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10 (1H, s), 5,42 (2H, d, J = 16,5 Hz), 5,21 (1H, s), 4,625 (1H, br s), 3,43 (2H, s), 2,36-2,74 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,63-1,97 (7H, br m), 1,24-1,48 (6H, br m).	489,40	488,30
175	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,98 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,65-4,68 (1H, br m), 3,76-3,82 (5H, br m), 3,42-3,53 (6H, br m), 2,83 (1H, s), 2,66 (2H, br s), 1,72 (6H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz).	461,35	460,27

Bảng 88

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
176	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, s), 5,24 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,63 (1H, br s), 4,33-4,36 (2H, m), 3,71 (4H, br s), 3,42-3,49 (8H, br m), 3,03 (1H, br s), 2,79-2,87 (4H, br m), 2,54-2,58 (2H, m), 1,69 (6H, br s), 1,36 (4H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (1H, s).	505,35	504,30
177	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,04 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J ₁ = 2,1 Hz, J ₂ = 8,7 Hz), 7,1 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,59-4,63 (1H, m), 4,30-4,39 (2H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 3,71-3,75 (2H, m), 3,61-3,63 (2H, m), 3,59 (1H, s), 2,37-2,49 (10H, br m), 2,14 (3H, s), 1,88-1,95 (2H, m), 1,39 (3H, d, J =	479,35	478,28

	6,6 Hz).		
178	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,04 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J ₁ = 2,1 Hz, J ₂ = 8,4 Hz), 7,10 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,59-4,63 (1H, m), 4,3-4,39 (3H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 3,71-3,75 (2H, m), 3,61-3,63 (2H, m), 3,48-3,59 (4H, m), 2,34-2,5 (10H, br m), 1,90-1,95 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz).	509,40	508,29
179	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,17 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 9 Hz), 7,30 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 48 Hz), 4,68-4,73 (1H, m), 4,07-4,14 (1H, br m), 3,96-4,02 (1H, br m), 3,86-3,92 (1H, br m), 3,73-3,77 (1H, br m), 3,45 (2H, s), 2,33-2,37 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,85-2,04 (2H, br m), 1,68 (2H, br s), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz).	481,35	480,28
180	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,17 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,82-4,98 (1H, br d), 4,67-4,71 (1H, m), 4,37 (1H, br s), 3,77-4,1 (4H, m), 3,45-3,48 (4H, m), 2,39 (10H, br s), 1,97-2,03 (2H, m), 1,85 (1H, br s), 1,68 (1H, br s), 1,4 (3H, d, J = 6,3 Hz).	511,40	510,29
181	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, br d), 5,21 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,62-4,64 (1H, m), 4,92-3,36 (5H, m), 3,39-3,49 (4H, m), 2,05-2,50 (12H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz).	497,40	496,27
182	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,02 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, s), 5,45 (1H, d, J = 60 Hz), 5,21 (1H, d, J = 6 Hz), 4,60-4,68 (1H, m), 3,88-4,37 (5H, m), 3,44-3,50 (4H, m), 2,09-2,54 (12H, br m), 1,40 (3H, d, J = 6 Hz).	497,35	496,27
183		507,4	506,31
184	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,54-8,49 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,87-3,8 (6H, m), 3,50 (2H, s), 2,70 (2H, br s), 2,54-2,40 (6H, m), 2,34-2,22 (3H, m), 1,88-1,72 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,11 (3H, d, J = 5,9 Hz).	507,4	506,31
185		475,3	474,29
186		477,4	476,30

Bảng 89

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
187		489,3	488,30
188		477,4	476,30
189		489,3	488,30
190		486,3	485,25
191		442,2	441,19
192		463,3	462,25
193		464,3	463,27
194		463,3	462,25
195		507,4	506,31
196	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,03 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,72-3,83 (4H, br m), 3,68 (1H, s), 2,88 (4H, br s), 1,73 (6H, br s), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz).	445,25	444,24
197	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,3 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 6 Hz), 4,65-4,71 (3H, m), 4,30-4,34 (2H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,82 (4H, d, J = 6 Hz), 2,74 (2H, d, J = 6 Hz), 1,72-1,73 (6H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6 Hz).	476,30	475,27
198	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,18 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,22-8,32 (2H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 7,30 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 3 Hz), 4,89 (1H, d, J = 45 Hz), 4,65-4,71 (1H, m), 4,01-4,13 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,43 (2H, d, J = 12 Hz), 2,37 (8H, br s), 2,15 (3H, s), 1,98-2,08 (2H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 1,69 (1H, br m), 1,42 (3H, d).	481,30	480,28
199	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,18 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,23-8,32 (2H, m), 7,72-7,73 (1H, br m), 7,31 (1H, s), 5,30 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 48 Hz), 4,58 (2H, s), 4,02-4,11 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,49 (4H, s), 1,99-2,50 (10H, br m), 1,69-1,84 (4H, br m), 1,42 (3H, d, J = 8 Hz).	511,35	510,29
200	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,98 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 6 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,34-3,48 (4H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 2,80-2,86 (4H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 2,24 (3H, s), 1,72 (6H, br, s), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz)	475,30	474,29

Bảng 90

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
201	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,09 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 4,54 (1H, t, 5,4 Hz), 3,87 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,74-3,78 (4H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 2,78-2,82 (2H, m), 1,69-1,73 (6H, br, m), 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz).	436,25	435,24
202	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,08 (1H, s), 8,58-8,47 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 2 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,84 (1H, s), 5,93 (1H, br s), 4,28-4,16 (1H, m), 3,89-3,72 (4H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,52 (2H, s), 2,94-2,29 (12H, m), 1,96-1,62 (6H, m), 1,30 (3H, d, J = 5,9 Hz).	507,4	506,31
203	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, s), 8,72-8,61 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 6,85 (1H, s), 5,90 (1H, br s), 4,28-4,16 (1H, m), 3,88-3,71 (8H, m), 3,27 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,94-2,73 (2H, m), 1,98-1,59 (6H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz).	463,3	462,25
204	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,21 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,82 (1H, s), 5,94 (1H, br s), 4,26-4,16 (1H, m), 3,87-3,66 (8H, m), 3,03-2,72 (8H, m), 1,93-1,62 (6H, m), 1,29 (3H, d, J = 5,9 Hz).	464,3	463,27
205	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,06 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1H, br s), 8,29 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 6,87 (1H, s), 5,22 (2H, br s), 4,20 (1H, t, J = 8 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,95 (1H, m), 3,90 (1H, t, J = 8 Hz), 3,57-3,45 (3H, m), 2,99-2,83 (4H, m), 2,56-2,35 (4H, m), 2,28 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,02-1,86 (4H, m), 1,61-1,47 (4H, m).	487,3	486,29
206	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,07 (1H, s), 8,62-8,45 (2H, m), 8,29 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,88 (1H, s), 4,20 (1H, t, J = 8 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,76 (6H, m), 3,59-3,44 (3H, m), 2,98-2,84 (4H, m), 2,54-2,37 (4H, m), 2,29 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,93-1,65 (6H, m).	475,3	474,29
207	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,04 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,36 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,87 (1H, s), 5,15 (2H, br s), 4,19 (1H, t, J = 8 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,95 (1H, m), 3,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,62-3,46 (5H, m), 3,08-3,01 (4H, m), 2,28 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,99-1,82 (4H, m), 1,59-1,45 (4H, m).	474,3	473,27

Bảng 91

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
208	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 10,1 Hz), 8,40 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,89 (1H, s), 4,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,88 (2H, m), 3,86-3,74 (4H, m), 3,63-3,48 (5H, m), 3,10-3,01 (4H, m), 2,34-2,24 (2H, m), 1,88-1,62 (6H, m).	462,3	461,27
209	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,13-9,07 (1H, m), 8,49-8,40 (1H, m), 8,32-8,17 (1H, m), 7,57-7,47 (1H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 4,91-4,57 (3H, m), 4,06-3,76 (7H, m), 3,28-3,15 (1H, m), 3,07-2,8 (3H, m), 2,26-2,06 (1H, m), 1,95-1,61 (9H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	503,4	502,28
210	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,14-9,06 (1H, m), 8,49-8,40 (1H, m), 8,3-8,14 (1H, m), 7,58-7,47 (1H, m), 6,99-6,90 (1H, m), 4,91-4,81 (1H, m), 4,80-4,65 (2H, m), 4,03-3,79 (6H, m), 3,34-2,79 (7H, m), 2,15-1,66 (8H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,3 Hz).	503,3	502,28
211	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,17-10,05 (1H, m), 9,31 (1H, s), 8,36-8,22 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,89-4,52 (3H, m), 3,93-3,59 (7H, m), 3,04-2,71 (3H, m), 2,6-2,44 (1H, m), 1,87-1,13 (15H, m).	517,4	516,30
212	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,16-10,07 (1H, m), 9,31 (1H, s), 8,36-8,23 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,22 (1H, m), 5,28 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,83-4,54 (4H, m), 4,25-4,04 (2H, m), 3,92-3,64 (6H, m), 3,09-2,73 (3H, m), 2,59-2,49 (1H, m), 1,92-1,59 (8H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz).	519,3	518,28
213	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,13-9,07 (1H, m), 8,51-8,41 (1H, m), 8,34-8,18 (1H, m), 7,58-7,46 (1H, m), 6,99-6,90 (1H, m), 4,92-4,63 (3H, m), 4,39-4,29 (1H, m), 4,25-4,15 (1H, m), 4,06-3,79 (6H, m), 3,27-3,15 (1H, m), 3,11-2,87 (3H, m), 2,31-2,17 (1H, m), 2,08-1,66 (7H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,8 Hz).	519,3	518,28
214	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,13-9,07 (1H, m), 8,49-8,39 (1H, m), 8,32-8,15 (1H, m), 7,57-7,47 (1H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 4,86 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,81-4,64 (2H, m), 4,01-3,76 (6H, m), 3,16-2,62 (7H, m), 1,98-1,46 (13H, m).	517,4	516,30
215	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,13-9,07 (1H, m), 8,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,32-8,17 (1H, m), 7,59-7,43 (1H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 4,91-4,73 (2,3H, m), 4,51-4,31 (1,7H, m), 4,09-3,42 (8H, m), 3,05-2,84 (3H, m), 2,38-2,17 (1H, m), 1,94-1,7 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	489,3	488,26

Bảng 92

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
216	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,13-9,06 (1H, m), 8,49-8,38 (1H, m), 8,29-8,14 (1H, m), 7,58-7,46 (1H, m), 6,99-6,90 (1H, m), 4,93-4,78 (2H, m), 4,74-4,59 (1H, m), 4,37-4,26 (1H, m), 4,12-3,76 (7H, m), 3,76-3,63 (1H, m), 3,25-3,23 (6H, m), 1,94-1,68 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,3 Hz).	519,3	518,28
217	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,99 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (1H, s), 6,00 (2H, br s), 5,26 (1H, br s), 4,66-4,67 (1H, br m), 3,60-3,66 (4H, m), 3,82 (2H, s), 2,72-2,93 (5H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 1,72-1,73 (6H, br m), 1,69-1,73 (6H, br, m), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz).	449,1	448,27
218	¹ H-NMR (DMSO-D ₆): δ: 10,04 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 12 Hz), 7,21 (1H, s), 5,23 (3H, d, J = 18 Hz), 4,63-4,67 (1H, m), 4,43 (2H, br s), 3,54 (2H, s), 2,79-2,82 (2H, s), 2,26-2,28 (4H, s), 1,96 (2H, br s), 1,76 (6H, s), 1,46 (4H, d, J = 9 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6 Hz)	506,30	505,28
219	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,85 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9 Hz), 7,04 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, br s), 5,19 (1H, d, J = 3 Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 3,89-4,38 (6H, m), 3,49 (2H, d, J = 9 Hz), 2,73 (2H, s), 2,19 (4H, d, J = 6 Hz), 2,04 (2H, s), 1,64 (2H, d, J = 9 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6 Hz)	498,30	497,26
220	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,99 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 8,05-8,06 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 12 Hz), 5,19-5,25 (3H, m), 4,61-4,68 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 2,96 (2H, d, J = 12 Hz), 2,62 (2H, d, J = 3 Hz), 1,93 (2H, d, J = 9 Hz), 1,94 (4H, s), 1,37-1,52 (9H, m)	462,25	461,25
221	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,81 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9 Hz), 7,04 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, br s), 5,18 (1H, d, J = 6 Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 4,42 (1H, s), 4,36-4,41 (4H, m), 2,95 (2H, d, J = 18 Hz), 2,60 (2H, d, J = 3 Hz), 2,24-2,25 (3H, m), 2,10 (2H, d, J = 15 Hz), 1,38-1,50 (5H, m)	454,25	453,23
222	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,30 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,27 (1H, s), 4,72-4,96 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 4,39-4,40 (1H, m), 4,01-4,07 (2H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, br m), 3,49-3,53 (2H, m), 2,75 (2H, br s), 2,32-2,45 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 1,84-2,07 (5H, br m), 1,64-1,67 (3H, m), 1,39 (3H,	512,25	511,27

	d, J = 3Hz)		
--	-------------	--	--

Bảng 93

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
223	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,12-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,29-8,12 (1H, m), 7,55-7,44 (1H, m), 6,96-6,88 (1H, m), 5,41-5,14 (2H, br m), 4,90-4,68 (3H, m), 4,11-3,83 (3H, m), 3,29-3,13 (2H, m), 3,04-2,91 (2H, m), 2,45-2,11 (5H, m), 2,07-1,45 (13H, m).	529,3	528,30
224	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,12-9,05 (1H, m), 8,51-8,42 (1H, m), 8,28-8,12 (1H, m), 7,54-7,43 (1H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 5,36-5,18 (2H, br m), 4,89-4,69 (3H, m), 4,11-3,83 (3H, m), 3,27-3,12 (2H, m), 3,03-2,91 (2H, m), 2,45-2,10 (5H, m), 2,06-1,45 (13H, m).	529,4	528,30
225	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,22-10,14 (1H, m), 9,29 (1H, s), 8,30-8,18 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 5,32-5,13 (3H, m), 4,71-4,57 (3H, m), 3,87-3,74 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 13,5 Hz), 2,92-2,73 (3H, m), 2,66-2,29 (2H, m), 2,26-2,19 (3H, m), 2,08-1,86 (2H, m), 1,86-1,67 (4H, m), 1,55-1,34 (7H, m).	529,3	528,30
226	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,1-9,04 (1H, m), 8,51-8,43 (1H, m), 8,22-8,08 (1H, m), 7,54-7,43 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,37-5,16 (2H, br m), 4,89-4,62 (3H, m), 4,05-3,79 (3H, m), 3,41-3,28 (1H, m), 3,03-2,90 (3H, m), 2,86-2,76 (1H, m), 2,72-2,59 (1H, m), 2,53-2,43 (1H, m), 2,42-2,36 (3H, m), 2,23-2,07 (2H, m), 2,02-1,85 (4H, m), 1,61-1,48 (7H, m).	529,4	528,30
227		545,3	544,29
228	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,50-8,41 (1H, m), 8,23-8,08 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, m), 5,37-5,17 (2H, br m), 4,88-4,70 (3H, m), 4,03-3,88 (3H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 3,02-2,91 (2H, m), 2,66-2,54 (4H, m), 2,00-1,88 (4H, m), 1,85-1,6 (5H, m), 1,60-1,49 (6H, m).	529,3	528,30
229	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,24-10,10 (1H, m), 9,31-9,25 (1H, m), 8,30-8,15 (1H, m), 7,71-7,36 (2H, m), 7,25-7,16 (1H, m), 5,63-5,02 (4H, m), 4,71-4,48 (3H, m), 4,33-4,18 (1H, m), 3,88-3,57 (5H, m), 3,22-2,70 (3H, m), 1,87-1,66 (4H, m), 1,56-1,25 (8H, m).	531,3	530,28
230		515,3	514,28
231	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,51-8,42 (1H, m), 8,23-8,11 (1H, m), 7,53-7,45 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,38-5,06 (3H, m), 4,89-4,68 (3H, m), 4,06-3,83 (3H, m), 3,57-3,42 (2H, m), 3,06-2,83 (5H, m), 2,67-2,56 (1H, m), 2,29-1,84 (6H, m), 1,79-1,47 (7H, m).	547,4	546,29

Bảng 94

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
232	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,23-8,11 (1H, m), 7,53-7,45 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,37-5,16 (2H, br m), 4,88-4,66 (3H, m), 4,39-4,28 (1H, m), 4,05-3,81 (3H, m), 3,62-3,51 (2H, m), 3,10-2,85 (4H, m), 2,84-2,76 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,20-1,45 (13H, m).	545,3	544,29
233	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,23-8,10 (1H, m), 7,54-7,45 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,37-5,16 (2H, br m), 4,88-4,66 (3H, m), 4,39-4,28 (1H, m), 4,05-3,81 (3H, m), 3,62-3,51 (2H, m), 3,09-2,86 (4H, m), 2,84-2,76 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,21-1,47 (13H, m).	545,4	544,29
234	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,53-8,45 (1H, m), 8,24-8,10 (1H, m), 7,54-7,45 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,16 (2H, br m), 4,88-4,73 (4H, m), 4,59-4,51 (3H, m), 4,10-3,93 (2H, m), 3,74 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,58-3,52 (2H, m), 3,04-2,91 (2H, m), 2,03-1,84 (4H, m), 1,61-1,48 (7H, m).	531,3	530,28
235	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,20-8,06 (1H, m), 7,52-7,44 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,05 (3H, m), 4,88-4,79 (1H, m), 4,75-4,61 (2H, m), 4,03-3,75 (5H, m), 3,53-3,46 (2H, m), 3,38-3,24 (2H, m), 3,03-2,89 (2H, m), 2,02-1,85 (4H, m), 1,60-1,49 (7H, m).	533,3	532,27
236	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,51-8,43 (1H, m), 8,20-8,06 (1H, m), 7,52-7,43 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,16 (2H, br m), 4,88-4,58 (7H, m), 4,06-3,72 (3H, m), 3,56-3,50 (4H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 3,02-2,88 (2H, m), 2,01-1,87 (4H, m), 1,60-1,49 (7H, m).	557,3	556,29
237	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,27-8,12 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,95-6,89 (1H, m), 5,38-4,67 (5H, m), 4,34-3,82 (3H, m), 3,12-2,90 (4H, m), 2,31-1,49 (20H, m), 1,42-1,22 (1H, m).	543,4	542,31
238	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,25-8,10 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,95-6,89 (1H, m), 5,42-4,68 (5H, m), 4,34-3,85 (3H, m), 3,07-2,89 (4H, m), 2,28-1,49 (20H, m), 1,39-1,21 (1H, m).	543,4	542,31
239	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,1-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,23-8,08 (1H, m), 7,54-7,42 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,36-5,16 (2H, br m), 4,89-4,43 (3H, m), 4,14-3,79 (2H, m), 3,73-3,48 (4H, m), 3,38-3,27 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,37-2,31 (3H, m), 2,04-1,48 (11H, m).	515,4	514,28

Bảng 95

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
240	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,12 (1H, br s), 8,58-7,92 (2H, m), 7,42-7,28 (1H, br m), 6,92 (1H, s), 5,38-5,12 (2H, br m), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,54-3,39 (2H, m), 3,23-3,12 (1H, m), 3,09-2,91 (4H, m), 2,81-2,59 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,02-1,72 (4H, m), 1,61-1,46 (7H, m).	487,3	486,29
241	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 3 Hz), 7,48 - 7,52 (1H, m), 7,24 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,64-4,68 (1H, m), 4,28-4,32 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, br m), 2,73-2,80 (1H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,00 (1H, br s), 1,69-1,71 (7H, br m), 1,43-1,60 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz).	450,20	449,25
242	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3 Hz), 7,48 - 7,52 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,24 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,19 (1H, br s), 4,63-4,66 (1H, m), 4,25-4,30 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,73-2,80 (1H, m), 2,54 (2H, br s), 2,02-2,05 (1H, br m), 1,59 -1,76 (5H, m), 1,40 -1,55 (9H, m).	462,20	461,25
243	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,98 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,73-4,92 (1H, br m), 4,66-4,70 (1H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 3,78-4,11 (4H, m), 2,92-2,99 (2H, br m), 2,56-2,60 (2H, m), 1,83-2,20 (6H, m), 1,66 (1H, br s), 1,38-1,51 (5H, m).	468,25	467,24
244		449,15	448,23
245	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J ₁ = 12 Hz, J ₂ = 2,7 Hz), 6,98 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,87-4,89 (1H, m), 4,38-4,40 (1H, m), 4,16-4,18 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,01-3,05 (2H, m), 2,85 (1H, br s), 1,83-2,09 (4H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,674 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,86-0,91 (3H, m)	463,20	462,25
246	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J ₁ = 12 Hz, J ₂ = 2,7 Hz), 6,98 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,87-4,89 (1H, m), 4,38-4,40 (1H, m), 4,16-4,18 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,01-3,05 (2H, m), 2,85 (1H, br s), 1,83-2,09 (4H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,674 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,86-0,91 (3H, m)	463,20	462,25

Bảng 96

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
247	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,92 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 6,98 (1H, s), 5,06 (1H, d, J = 6 Hz), 4,89 (1H, m), 4,4 (2H, m), 4,18-4,14 (1H, m), 3,91-3,88 (1H, m), 3,44 (4H, br s), 2,51 (10H, br s), 2,11-1,83 (4H, m), 1,69-1,62 (2H, m), 1,16 (3H, d, J = 6 Hz), 0,91-0,86 (3H, m).	507,30	506,31
248	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,92 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 6 Hz), 7,02 (1H, s), 5,12 (1H, d, J = 6 Hz), 4,85-4,83 (1H, m), 4,45-4,43 (1H, m), 4,20-4,16 (1H, m), 3,91-3,87 (1H, m), 3,48 (4H, br s), 2,50 (10H, br s), 2,12-1,83 (4H, m), 1,67-1,60 (2H, m), 1,6 (3H, d, J = 6 Hz), 0,89-0,84 (3H, m).	507,30	506,31
249	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,19 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, s), 7,74-7,78 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 3 Hz), 4,64-4,72 (2H, m), 3,70-3,88 (4H, m), 3,47-3,49 (4H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 3,01 (2H, s), 2,72-2,73 (2H, s), 1,68-1,74 (6H, m), 1,40 (3H, d, J = 6 Hz).	507,25	506,28
250	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,85 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,47-7,51 (1H, m), 7,04 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, br m), 5,19 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 3,89-4,32 (5H, m), 3,05-3,15 (1H, br m), 2,75-2,79 (2H, m), 2,54 (2H, br s), 2,03-2,24 (3H, br m), 1,68-1,71 (1H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz).	454,15	453,23
251	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,00 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,75-5,01 (1H, m), 4,66-4,70 (1H, m), 4,23-4,26 (1H, m), 3,78-4,19 (4H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 2,72-2,78 (1H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 1,97-2,03 (4H, m), 1,64-1,83 (2H, m), 1,49-1,59 (2H, m), 1,38-1,47 (3H, m).	468,20	467,24
252	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,49-7,53 (1H, m), 7,24 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,64-4,68 (1H, m), 4,35-4,39 (2H, m), 3,71-3,77 (4H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 3,01 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,65-2,69 (1H, m), 2,40-2,45 (2H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 1,62-1,78 (7H, br s), 1,48-1,60 (1H, m), 1,30-1,45 (4H, m).	494,20	493,28

Bảng 97

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
253	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49-7,53 (1H, m), 7,22 (1H, s), 5,19-5,26 (3H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 4,39 (2H, br s), 3,49 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,01 (2H, d, J = 8,7 Hz), 2,67-2,73 (1H, m), 2,35-2,45 (2H, s), 1,98-2,27 (3H, m), 1,77 (5H, br m), 1,38-1,56 (9H, m).	506,30	505,28
254	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,83 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9 Hz), 7,45-7,49 (1H, m), 7,01 (1H, s), 5,31-5,49 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 3,87-4,36 (6H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 2,97 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,62-2,67 (1H, m), 2,37-2,47 (2H, m), 1,99-2,23 (5H, m), 1,47-1,59 (1H, m), 1,34-1,36 (3H, m).	498,20	497,26
255	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,03 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,80-4,96 (1H, br m), 4,66-4,70 (1H, m), 4,37 (2H, br s), 3,78-4,10 (4H, m), 3,49 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,02-3,00 (1H, br m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,49 (2H, br s), 1,97-2,27 (5H, m), 1,53-1,97 (4H, m), 1,38-1,42 (4H, m).	512,25	511,27
256		461,3	460,23
257		449,3	448,23
258		463,3	462,25
259		569,3	568,26
260		463,3	462,25
261		463,21	462,25
262	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,09 (1H, s), 8,51-8,43 (1H, m), 8,27-8,18 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,36-5,18 (2H, br m), 4,89-4,71 (3H, m), 4,01-3,89 (3H, m), 3,79-3,64 (1H, m), 3,33-3,26 (2H, m), 3,07-2,91 (2H, m), 2,86-2,73 (2H, m), 2,34-2,22 (2H, m), 2,02-1,81 (6H, m), 1,74-1,41 (9H, m).	559,4	558,31
263	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,23-8,07 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,37-5,17 (2H, br m), 4,88-4,70 (3H, m), 4,02-3,86 (3H, m), 3,65-3,55 (2H, m), 3,34-3,28 (2H, m), 3,06-2,90 (2H, m), 2,82-2,32 (10H, m), 2,02-1,86 (4H, m), 1,62-1,49 (7H, m).	588,4	587,33

Bảng 98

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
264	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,20-8,05 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,18 (2H, br m), 4,88-4,71 (3H, m), 4,02-3,88 (3H, m), 3,34-3,27 (2H, m), 3,08-2,89 (2H, m), 2,78-2,20 (11H, m), 2,02-1,87 (4H, m), 1,61-1,50 (7H, m).	558,4	557,32
265	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,51-8,42 (1H, m), 8,22-8,09 (1H, m), 7,52-7,43 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,37-5,17 (2H, br m), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,73-4,61 (2H, m), 3,95-3,74 (2H, m), 3,45-3,26 (10H, m), 3,02-2,88 (2H, m), 2,31-2,24 (3H, m), 2,01-1,86 (4H, m), 1,60-1,50 (7H, m).	570,4	569,32
266	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,48-8,39 (1H, m), 8,17-8,03 (1H, m), 7,55-7,45 (1H, m), 6,97-6,91 (1H, m), 4,91-4,81 (1H, m), 4,80-4,58 (6H, m), 4,03 (1H, br s), 3,95-3,73 (6H, m), 3,56-3,50 (4H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 3,01-2,88 (2H, m), 1,92-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	545,3	544,29
267	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,51-8,42 (1H, m), 8,23-8,10 (1H, m), 7,52-7,44 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,34-5,19 (2H, br m), 4,84 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,73-4,62 (2H, m), 4,24-4,12 (1H, m), 4,04-3,76 (3H, m), 3,41-3,28 (6H, m), 3,03-2,87 (2H, m), 2,59-2,46 (2H, m), 2,09-1,86 (6H, m), 1,67-1,52 (7H, m).	571,4	570,31
268	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,48-8,38 (1H, m), 8,21-8,08 (1H, m), 7,54-7,46 (1H, m), 6,97-6,90 (1H, m), 4,86 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,74-4,62 (2H, m), 4,23-3,98 (2H, m), 3,94-3,76 (6H, m), 3,41-3,28 (6H, m), 3,03-2,86 (2H, m), 2,58-2,46 (2H, m), 2,09-1,97 (2H, m), 1,92-1,58 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	559,4	558,31
269	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,12-9,06 (1H, m), 8,49-8,39 (1H, m), 8,24-8,08 (1H, m), 7,55-7,46 (1H, m), 6,97-6,91 (1H, m), 5,29-5,05 (1H, m), 4,91-4,8 (1H, m), 4,76-4,60 (2H, m), 4,05 (1H, br s), 3,96-3,75 (8H, m), 3,53-3,46 (2H, m), 3,38-3,23 (2H, m), 3,03-2,89 (2H, m), 1,91-1,71 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	521,3	520,27
270	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,48-8,38 (1H, m), 8,24-8,09 (1H, m), 7,54-7,47 (1H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 4,86 (1H, q, J = 6,3 Hz), 4,74-4,66 (2H, m), 4,06 (1H, br s), 3,96-3,78 (6H, m), 3,41-3,29 (6H, m), 3,03-2,88 (2H, m), 2,17-2,06 (2H, m), 1,91-1,71 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	503,4	502,28

Bảng 99

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
271	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,16 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,07 (1H, s), 4,88 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,31-4,19 (2H, m), 3,83-3,7 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,53 (2H, s), 3,02-2,92 (1H, m), 2,78-2,32 (10H, m), 2,27-2,07 (4H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,4 Hz).	518,3	517,29
272	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,36 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,35-8,29 (2H, m), 7,80 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,32 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,73-4,63 (1H, m), 4,14-3,97 (2H, m), 3,73-3,55 (4H, m), 3,40 (2H, s), 3,21-3,11 (1H, m), 3,03 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,83 (1H, br s), 2,15-2,01 (2H, m), 1,99-1,85 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz).	474,3	473,23
273	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,16 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,11-7,04 (2H, m), 4,87 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,29-4,16 (2H, m), 3,80-3,67 (2H, m), 3,64-3,55 (4H, m), 3,11-3,02 (4H, m), 2,99-2,89 (1H, m), 2,23-2,01 (4H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,4 Hz).	461,3	460,24
274	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,04 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,73-4,62 (1H, m), 4,17-3,99 (2H, m), 3,83 (2H, s), 3,71-3,52 (2H, m), 3,22-3,12 (1H, m), 3,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,14-2,01 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz).	431,3	430,22
275	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,06 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,39 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,87 (1H, s), 5,11-4,96 (4H, m), 4,43-4,32 (1H, m), 3,98-3,87 (4H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,52 (2H, s), 3,02-2,23 (10H, m), 1,95-1,70 (6H, m).	505,4	504,30
276	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,09 (1H, s), 8,67-8,57 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,87 (1H, s), 5,10-5,04 (2H, m), 5,03-4,97 (2H, m), 4,42-4,33 (1H, m), 3,96-3,83 (6H, m), 3,21-3,11 (4H, m), 2,93-2,85 (2H, m), 1,92-1,70 (6H, m).	475,3	474,25
277	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 10,1 Hz), 8,39 (1H, br s), 7,08 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,86 (1H, s), 5,10-4,95 (4H, m), 4,42-4,31 (1H, m), 3,95-3,83 (4H, m), 3,65-3,55 (4H, m), 3,12-3,02 (4H, m), 2,02-1,70 (6H, m).	448,3	447,25

Bảng 100

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
278	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,06 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,3 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,30 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,73-4,63 (1H, m), 4,49 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,18-4,01 (2H, m), 3,71-3,52 (6H, m), 3,22-3,11 (1H, m), 2,89-2,74 (4H, m), 2,59 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,15-2,01 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz).	475,3	474,25
279	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,08 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,30 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,73-4,62 (1H, m), 4,18-4,00 (2H, m), 3,68-3,52 (2H, m), 3,51-3,38 (4H, m), 3,21-3,11 (1H, m), 3,08-2,99 (1H, m), 2,89-2,77 (4H, m), 2,64-2,55 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,14-2,01 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz).	500,3	499,28
280	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 6 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 4,37-4,41 (1H, m), 4(1H, d, J = 3 Hz), 3,70-3,82 (4H, br s), 3,48-3,58 (3H, m), 3,08-3,10 (1H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,40-2,46 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, br s), 1,63-1,73 (8H, m), 1,39 (3H, d, J = 6 Hz)	476,20	475,27
281	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,21 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 9 Hz), 7,75 (1H, dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 3Hz), 7,11 (1H, s), 5,40-5,45 (2H, m), 5,21 (1H, d, J = 3Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 3,62-3,65 (2H, m), 3,32 (2H,s), 3,03 (2H, s), 2,73-2,76 (1H, m) , 1,79-1,98 (7H, m), 1,45-1,47 (3H, m), 1,39-1,41 (3H, m)	475,15	474,25
282	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27-5,25 (1H, d, J = 6 Hz), 4,68-4,65 (1H, m), 3,94-3,91 (2H, m), 3,82-3,69 (6H, m), 3,36-3,32 (2H, m), 2,85-2,81 (4H, m), 2,66-2,62 (1H, m), 1,82-1,72 (8H, m), 1,59-1,47 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6Hz).	490,15	489,29
283	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,94 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,19 (1H,d, J = 9Hz), 7,49 (1H, d, J = 9Hz), 7,25 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 3 Hz), 4,65-4,68 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 3 Hz), 3,76-3,82 (4H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 3,36-3,41 (1H, m), 2,72-2,81 (4H, m), 2,40-2,43 (1H, m), 1,80-1,89 (4H, m), 1,71-1,73 (6H, m), 1,38-1,40 (3H, m), 1,08-1,33 (4H, m)	504,25	503,30

Bảng 101

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
284	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,95 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 3 Hz), 4,65-4,68 (1H, m), 4,30 (1H, d, J = 3 Hz), 3,76-3,78 (4H, m), 3,68-3,74 (2H, s), 2,72-2,81 (4H, m), 2,40-2,43 (1H, m), 1,72-1,80 (10H, m), 1,38-1,47 (7H, m)	504,25	503,30
285	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,10 (1H, d, J = 15Hz), 9,32 (1H, s), 8,51-8,46 (2H, m), 8,32-8,26 (1H, m), 7,69-7,60 (1H, m), 7,30-7,26 (3H, m), 5,27 (1H, d, J = 3 Hz), 4,75-4,65 (3H, m), 3,91-3,76 (8H, m), 2,84-2,80 (2H, m), 1,73 (6H, br s), 1,40 (3H, d, J = 6Hz).	525,15	524,26
286	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,13 (1H, d, J = 12 Hz), 9,32 (1H, s), 8,36-8,27 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,87 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 6 Hz), 5,14 (2H, d, J = 9 Hz), 4,73-4,65 (3H, m), 3,84-3,77 (6H, m), 2,99-2,83 (2H, m), 1,74 (6H, s), 1,40 (3H, d, J = 6 Hz).	514,20	513,26
287	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 3,76-3,78 (4H, m), 3,49 (2H, s), 2,82-2,86 (2H, m), 2,67-2,69 (2H, m), 2,37 (3H, s), 1,73 (6H, br), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz)	420,15	419,24
288		451,3	450,25
289		451,3	450,25
290		479,3	478,28
291	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,17 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7 (1H, s), 5,19-5,13 (1H, m), 4,86 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,25 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,07-4,01 (2H, m), 3,89 (1H, td, J = 11,4, 2,7 Hz), 3,78 (1H, d, J = 11 Hz), 3,68-3,59 (1H, m), 3,5 (2H, s), 2,49 (8H, br s), 2,29 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,9 Hz).	479,4	478,28
292	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,21 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,35-8,32 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,94 (1H, s), 5,26 (2H, s), 4,82 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 10,5, 2,3 Hz), 3,69 (2H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 3,50 (2H, s), 2,48 (8H, br s), 2,28 (3H, s), 2,14-2 (5H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz).	491,4	490,28
293		509,4	508,29
294		509,4	508,29
295		521,3	520,29

Bảng 102

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
296		465,3	464,26
297		465,3	464,26
298		477,3	476,26
299		465,3	464,23
300		465,3	464,23
301		477,3	476,23
302		449,3	448,23
303		463,3	462,25
304		491,4	490,28
305		477,3	476,26
306		491,4	490,28
307		477,3	476,26
308		507,4	506,28
309		477,3	476,26
310		464,3	463,23
311		478,3	477,25
312		491,4	490,28
313		491,4	490,28
314		512,3	511,2
315		505,4	504,3
316		479,3	478,28
317		491,3	490,28
318		463,3	462,25
319		491,4	490,28
320		495,4	494,26
321		491,4	490,28
322		493,4	492,30
323	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,09 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,57 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,87 (1H, s), 5,10-5,04 (2H, m), 5,03-4,97 (2H, m), 4,43-4,32 (1H, m), 3,96-3,85 (6H, m), 3,78 (2H, s), 3,25-3,14 (2H, m), 1,99-1,62 (8H, m).	475,3	474,25
324	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,45 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,85 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,71 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,55-4,48 (2H, m), 4,24 (4H, s), 4,04 (1H, br s), 3,87-3,8 (4H, m), 3,80-3,72 (1H, m), 3,51 (4H, s), 1,88-1,58 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	504,3	503,28

Bảng 103

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
325	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 0,9 Hz), 4,86 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,41 (4H, s), 4,04 (1H, br s), 3,93-3,82 (4H, m), 3,46 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, br m), 1,99-1,67 (10H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	490,4	489,29
326	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,12 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, s), 4,86 (1H, q, J = 6,1 Hz), 4,05 (1H, s), 3,94-3,82 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,82-2,58 (3H, br m), 2,51-2,24 (2H, br m), 2,04-1,72 (10H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz).	473,3	472,27
327	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,03 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, s), 6,92-6,85 (2H, m), 4,89-4,79 (1H, m), 4,75-4,67 (2H, m), 4,55-4,48 (2H, m), 4,12 (1H, d, J = 5 Hz), 4,00 (4H, s), 3,92-3,81 (4H, m), 3,80-3,71 (1H, m), 3,48 (4H, s), 2,40 (3H, s), 1,90-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	517,4	516,30
328	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,07 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,92 (1H, s), 4,85 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,92-3,79 (4H, m), 3,64-3,51 (4H, m), 3,16-2,90 (7H, m), 2,71-2,65 (2H, m), 2,62-2,39 (7H, m), 1,91-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	548,4	547,34
329	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,12-8,19 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 3 Hz), 7,11 (1H, s), 5,40-5,46 (2H, m), 5,21 (1H, d, J = 3 Hz), 4,59-4,67 (1H, m), 3,79-3,82 (2H, m), 3,53 (2H, s), 2,96 (2H, m), 2,66-2,82 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,77-1,86 (7H, m), 1,47-1,53 (3H, m), 1,41-1,44 (3H, m).	489,25	488,26
330	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,11 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,41-8,47 (2H, m), 8,26-8,3 (1H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 7,26-7,36 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 3 Hz), 4,79 (1H, s), 4,65-4,69 (2H, m), 3,83-3,90 (3H, m), 3,7-3,78 (5H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 1,74-1,81 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 3 Hz).	525,20	524,26
331	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,11 (1H, d, J = 12 Hz), 9,32 (1H, s), 8,29-8,27 (1H, m), 7,69-7,68 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,26 (1H, s), 6,27 (1H, d, J = 3 Hz), 5,27-5,25 (3H, m), 4,76-4,64 (3H, m), 3,88-3,77 (6H, m), 2,93-2,89 (2H, m), 1,74 (6H, m), 1,40 (3H, d, J = 6 Hz).	514,25	513,26

Bảng 104

Hợp chất Số.	Số liệu NMR	(M+H) ⁺	Khối lượng chính xác
332	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,14 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,27-8,37 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,64-7,70 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 3 Hz), 5,38-5,42 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 3 Hz), 4,65-4,76 (6H, m), 2,83-3,00 (2H, m), 1,74-1,89 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 3 Hz)	515,25	514,26
333	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,16 (1H, d, J = 12,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,24-8,40 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,4 H), 7,27 (1H, d, J = 2,4 H), 5,24-5,32 (3H, m), 4,66-4,73 (3H, m), 3,76-3,85 (6H, m), 2,99-3,02 (1H, m), 2,84-2,86 (1H, m), 1,74 (6H, br s), 1,39 (3H, d, J = 8,4 H).	515,25	514,26
334	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9,05 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,04 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, s), 4,85 (1H, q, J = 6,4 Hz), 4,12 (1H, br s), 3,93-3,80 (4H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 3,11-3,01 (1H, m), 3,00-2,9 (6H, m), 2,64-2,42 (7H, m), 2,39 (3H, s), 1,91-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	518,4	517,33
335	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,79 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,43 (2H, d, J = 15 Hz), 8,18-8,27 (1H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,23-7,34 (2H, m), 5,08 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,81 (3H, m), 3,80-3,88 (8H, m), 2,76-2,93 (2H, m), 1,72 (6H, s), 1,4 (3H, d, J = 6,3 Hz).	525,20	524,26
336	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,14 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,27-8,34 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,67-7,74 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 3 Hz), 5,60-5,64 (2H, m), 4,79 (1H, s), 4,66-4,7 (2H, m), 3,64-3,91 (7H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 1,74-1,89 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 3Hz)	515,25	514,26
337	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,14 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,27-8,34 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,67-7,74 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 3 Hz), 5,60-5,64 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 3 Hz), 4,66-4,79 (3H, m), 3,77-3,91 (6H, m), 2,86-3,02 (2H, m), 1,74-1,89 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 3Hz)	515,25	514,26

Ví dụ 20

Hoạt tính ức chế CDK4/cyclin D3 ở người

Mỗi hợp chất được phân tích cho hoạt tính ức chế CDK4/cyclin D3 với bộ dụng cụ thí nghiệm phân tích (QS S Assist CDK4/Cyclin D3_FP Kit, có sẵn từ Carna Biosciences, Inc.). Bộ dụng cụ thí nghiệm phân tích này xác định hoạt tính kinaza trên cơ sở công nghệ IMAP của Molecular Devices. Cụ thể, hoạt tính của kinaza được xác

định thông qua việc định lượng sự biến thiên của sự phân cực huỳnh quang do sự kết hợp của chất huỳnh quang đã photphoryl hoá kinaza với chất thử liên kết IMAP.

Mỗi dung dịch được tạo ra với dung dịch đệm phân tích 10× được đánh kèm với bộ dụng cụ thí nghiệm hoặc dung dịch đệm phân tích được tạo ra một cách độc lập có thành phần tương tự như dung dịch đệm phân tích được đánh kèm với bộ dụng cụ thí nghiệm. Một dung dịch đệm phân tích được tạo ra bởi sự pha loãng bậc 10 dung dịch đệm phân tích 10× với nước cất. Dung dịch đệm phân tích chứa 20mM HEPES (pH 7,4), 0,01% Tween 20, và 2mM dithiothreitol. Dung dịch hợp chất thử nghiệm được tạo ra bằng sự pha loãng hợp chất thử nghiệm với dimetyl sunfoxit (DMSO) tới nồng độ cao gấp 100 lần so với nồng độ cuối và sau đó pha loãng bậc 25 với dung dịch đệm phân tích tới nồng độ cao gấp 4 lần so với nồng độ cuối. Dung dịch ATP/chất nền/kim loại được tạo ra bởi sự pha loãng bậc 5 của dung dịch ATP 5×/chất nền/kim loại được đánh kèm bộ dụng cụ thí nghiệm với dung dịch đệm phân tích. Dung dịch enzym được tạo ra bởi sự pha loãng CDK4/cyclin D3 được đánh kèm bộ dụng cụ thí nghiệm với dung dịch đệm phân tích tới nồng độ cao gấp đôi so với nồng độ cuối (nồng độ cuối của CDK4/cyclin D3: 12,5 tới 25 ng/well). Chất thử phát hiện được tạo ra bởi sự pha loãng bậc 5 của mỗi dung dịch đệm liên kết IMAP A 5× và dung dịch đệm liên kết IMAP B 5× với nước cất, hỗn hợp của dung dịch đệm liên kết IMAP A với dung dịch đệm liên kết IMAP B ở tỷ lệ 85:15, và sự pha loãng bậc 400 của chất thử liên kết IMAP với dung dịch đệm hỗn hợp.

Dung dịch hợp chất thử nghiệm (5 µL/well) và dung dịch ATP/chất nền/kim loại (5 µL/well) đã được thêm vào tấm thủy tinh 384-well, và dung dịch enzym hoặc dung dịch đệm phân tích (10 µL/well) được thêm vào tấm thủy tinh (tổng lượng hỗn hợp phản ứng: 20 µL/well) để bắt đầu sự phản ứng enzym. Hỗn hợp phản ứng có thành phần gồm 20mM HEPES (pH 7,4), 0,01% Tween 20, 2mM dithiothreitol, 100nM cơ chất peptit được phát hiện bởi kính hiển vi điện tử (chuỗi cơ chất peptit không được bọc lộ bởi Carna Biosciences, Inc.), 100µM ATP, 1mM magie clorua, 1% DMSO, và 12,5 tới 25 ng/well CDK6/cyclin D3. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 45 phút và chất thử phát hiện (60 µL/well) sau đó được thêm vào tấm thủy tinh, sau đó phản ứng tiếp trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong các điều kiện che ánh sáng. Sau đó, sự phân cực huỳnh quang được xác định bằng máy đọc khay vi thể ở bước sóng kích thích 485 nm và bước sóng phát xạ 535 nm.

Tỷ lệ ức chế hoạt tính enzym đã được tính cho mỗi hợp chất thử nghiệm (lưu ý: hoạt tính enzym = 100% trong trường hợp thêm dung dịch enzym và thêm DMSO thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm, trong khi đó hoạt tính enzym = 0% trong trường hợp thêm dung dịch đệm phân tích thay cho dung dịch enzym, và thêm DMSO thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm). Tỷ lệ ức chế hoạt tính enzym được làm thích hợp với đường cong phản ứng-liều lượng, để xác định nồng độ ức chế 50% đối với CDK4/cyclin D3.

Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất đối với CDK4/cyclin D3 đã được minh họa trong các bảng được mô tả dưới đây.

Trong mỗi bảng, “+++” tương ứng với $IC_{50} < 10$ nM, “++” 10 nM $\leq IC_{50} < 100$ nM, và “+” 100 nM $\leq IC_{50}$.

Ví dụ 21

Hoạt tính ức chế CDK2/cyclin A2 ở người

Mỗi hợp chất được phân tích cho hoạt tính ức chế CDK2/cyclin A2 với bộ dụng cụ thí nghiệm phân tích (QS S Assist CDK2/Cyclin A2_FP Kit, có sẵn từ Carna Biosciences, Inc.). Bộ dụng cụ thí nghiệm phân tích này xác định hoạt tính kinaza trên cơ sở công nghệ IMAP của Molecular Devices. Cụ thể, hoạt tính kinaza được xác định thông qua việc định lượng sự biến thiên của sự phân cực huỳnh quang do sự kết hợp của chất huỳnh quang đã phosphoryl hoá kinaza với chất thử liên kết IMAP.

Dung dịch đệm phân tích được tạo ra bởi sự pha loãng bậc 10 của dung dịch đệm phân tích 10× được đính kèm với bộ dụng cụ thí nghiệm với nước cất. Dung dịch đệm phân tích chứa 20mM HEPES (pH 7,4), 0,01% Tween 20, và 2mM dithiothreitol. Dung dịch hợp chất thử nghiệm được tạo ra bằng sự pha loãng hợp chất thử nghiệm với dimethyl sulfoxide (DMSO) tới nồng độ cao gấp 100 lần so với nồng độ cuối và sau đó pha loãng bậc 25 với dung dịch đệm phân tích tới nồng độ cao gấp 4 lần so với nồng độ cuối. Dung dịch ATP/chất nền/kim loại được tạo ra bởi sự pha loãng bậc 5 của dung dịch ATP 5×/chất nền/kim loại được đính kèm bộ dụng cụ thí nghiệm với dung dịch đệm phân tích. Dung dịch enzym được tạo ra bởi sự pha loãng CDK2/cyclin A2 được đính kèm bộ dụng cụ thí nghiệm với dung dịch đệm phân tích tới nồng độ cao gấp đôi so với nồng độ cuối (nồng độ cuối của CDK2/cyclin A2: 2,5 ng/well). Chất thử phát hiện được tạo ra bởi sự pha loãng bậc 5 của mỗi dung dịch đệm liên kết IMAP A 5× với nước cất và sự pha loãng bậc 400 của chất thử liên kết IMAP với dung dịch đệm đã pha

loãng.

Dung dịch hợp chất thử nghiệm (5 $\mu\text{L}/\text{well}$) và dung dịch ATP/chất nền/kim loại (5 $\mu\text{L}/\text{well}$) đã được thêm vào tấm thủy tinh 384-well, và dung dịch enzym hoặc dung dịch đệm phân tích (10 $\mu\text{L}/\text{well}$) được thêm vào tấm thủy tinh (tổng lượng hỗn hợp phản ứng: 20 $\mu\text{L}/\text{well}$) để bắt đầu sự phản ứng enzym. Hỗn hợp phản ứng có thành phần gồm 20mM HEPES (pH 7,4), 0,01% Tween 20, 2mM dithiothreitol, 100nM cơ chất peptit được phát hiện bởi kính hiển vi điện tử (chuỗi cơ chất peptit không được bọc lộ bởi Carna Biosciences, Inc.), 30 μM ATP, 5mM magie clorua, 1% DMSO, và 2,5 ng/well CDK2/cyclin A2. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 60 phút và chất thử phát hiện (60 $\mu\text{L}/\text{well}$) sau đó được thêm vào tấm thủy tinh, sau đó phản ứng tiếp trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong các điều kiện che ánh sáng. Sau đó, sự phân cực huỳnh quang được xác định bằng máy đọc khay vi thể ở bước sóng kích thích 485 nm và bước sóng phát xạ 535 nm.

Tỷ lệ ức chế hoạt tính enzym đã được tính cho mỗi hợp chất thử nghiệm (lưu ý: hoạt tính enzym = 100% trong trường hợp thêm dung dịch enzym và thêm DMSO thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm, trong khi đó hoạt tính enzym = 0% trong trường hợp thêm dung dịch đệm phân tích thay cho dung dịch enzym và thêm DMSO thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm). Tỷ lệ ức chế hoạt tính enzym được làm phù hợp với đường cong phản ứng-liều lượng, để xác định nồng độ ức chế 50% đối với CDK2/cyclin A2.

Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất đối với CDK2/cyclin A2 đã được minh họa trong các bảng được mô tả dưới đây.

Trong mỗi bảng, “+++” tương ứng với $\text{IC}_{50} < 10 \text{ nM}$, “++” $10 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$, và “+” $100 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50}$.

Bảng 105

Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2		Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2
1	+++	+		2	+++	+
3	+	+		4	++	+
5	+++	+		6	+++	+
7	+++	+		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	+++	+		40	+++	+
41	+++	+		42	+	+
43	+++			44	+++	
45	+++			46	+++	
47	++	+		48	+++	+
49	+++	+		50	++	+
51	+++	+		52	+++	+

Bảng 106

Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2		Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2
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	++	+
99	+++	+		100	+++	+
101	+++	+		102	+++	+
103	+++	+		104	+++	+

Bảng 107

Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2		Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2
105	+++	+		106	+++	+
107	+++	+		108	+++	+
109	+++	+		110	+++	+
111	+++	+		112	+++	+
113	+++	+		114	+++	+
115	+++	+		116	+++	+
117	+++	+		118	+++	+
119	+++	+		120	+++	+
121	+++	+		122	+++	+
123	+++	+		124	+++	+
125	++	+		126	+++	+
127	+++	+		128	+++	+
129	+++	+		130	+++	+
131	++	+		132	+++	+
133	++	+		134	+++	+
135	+++	+		136	+++	+
137	++	+		138	+++	+
139	+++	+		140	+++	+
141	+++	+		142	+++	+
143	+++	+		144	+++	+
145	++	+		146	+++	+
147	+++	+		148	+++	+
149	+++	+		150	+++	+
151	+++	+		152	+++	+
153	++	+		154	+++	+
155	+++	+		156	+++	+

Bảng 108

Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2		Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2
157	+++	+		158	+++	+
159	++	+		160	+++	+
161	+++	+		162	+++	+
163	+++	+		164	+++	+
165	+++	+		166	++	+
167	+++	+		168	++	+
169	++	+		170	++	+
171	++	+		172	++	+
173	+++	++		174	+++	+
175	+++	+		176	+++	+
177	+++	+		178	+++	+
179	+++	+		180	+++	+
181	++	+		182	+++	+
183	+++	+		184	+++	+
185	+++	+		186	+++	+
187	+++	+		188	+++	+
189	+++	+		190	++	+
191	++	+		192	++	+
193	++	+		194	+++	+
195	++	+		196	++	+
197	++	+		198	+++	+
199	+++	+		200	+++	+
201	+++	+		202	++	+
203	+++	+		204	++	+
205	+++	+		206	+++	+
207	+++	+		208	+++	+

Bảng 109

Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2		Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2
209	+++	+		210	+++	+
211	+++	+		212	+++	+
213	+++	+		214	+++	+
215	+++	+		216	+++	+
218	+++	+		219	+++	+
220	+++	+		221	+++	+
222	+++	+		223	+++	+
224	+++	+		225	+++	+
226	+++	+		227	+++	+
228	+++	+		229	+++	+
230	+++	+		231	+++	+
232	+++	+		233	+++	+
234	++	+		235	+++	+
236	+++	+		237	+++	+
238	+++	+		239	+++	+
240	+++	+		241	+++	+
242	+++	+		243	+++	+
244	+++	+		245	+++	+
246	+++	+		247	+++	+
248	+++	+		249	++	+
250	+++	+		251	+++	+
252	+++	+		253	+++	+
254	+++	+		255	+++	+
256	+++	+		257	+++	+
258	+++	+		259	+++	+
260	+++	+		261	+++	+

Bảng 110

Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2		Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2
262	+++	+		263	+++	+
264	+++	+		265	+++	+
266	+++	+		267	+++	+
268	+++	+		269	+++	+
270	+++	+		271	+++	+
272	+++	+		273	+++	+
274	+++	+		275	+++	+
276	+++	+		277	++	+
278	+++	+		279	+++	+
280	++	+		281	+++	+
282	+++	+		283	++	+
284	++	+		285	++	+
286	+++	+		287	+++	+
288	+++	+		289	+++	+
290	++	+		291	+++	+
292	+++	+		293	++	+
294	+++	+		295	+++	+
296	+++	+		297	+++	+
298	+++	+		299	++	+
300	++	+		301	++	+
302	+++	++		303	+++	+
304	+++	++		305	+++	++
306	+++	++		307	+++	++
308	+++	+		309	+++	+
310	+++	+		311	+++	+
312	+++	+		313	+++	+

Bảng 111

Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2		Hợp chất Số.	Ký hiệu hoạt tính CDK4	Ký hiệu hoạt tính CDK2
314	+++	+		315	+++	+
316	+++	+		317	+++	+
318	+++	+		319	+++	++
320	+++	+		321	+++	+
322	+++	+		323	++	+
324	+++	+		325	+++	+
326	+++	+		327	+++	+
328	+++	+		329	+++	++
330	++	+		331	++	+
332	++	+		333	+++	+
334	+++	+		335	++	+
336	++	+		337	++	+

Ví dụ 22

Hoạt tính ức chế CDK6/cyclin D3 ở người

Hoạt tính ức chế CDK6/cyclin D3 được xác định bởi phương pháp chạy điện đi sử dụng bộ nhớ ngoài. Phương pháp điện đi sử dụng bộ nhớ ngoài tách các prôtêin ra khỏi nhau dựa trên cơ sở sự khác biệt về chuyển động điện đi phụ thuộc vào trọng lượng phân tử hoặc điện tích của các prôtêin. Hoạt tính kinaza được xác định bằng cách định lượng mức độ phosphoryl hóa thông qua sự phân tích điện tích của sự chuyển hướng cực dương sang cực âm trong điện tích phân lượng của chất nền phosphoryl hóa bởi kinaza.

Mỗi dung dịch được tạo ra với dung dịch đệm phân tích có chứa 20mM HEPES (pH 7,5), 0,01% Triton X-100 và 2mM dithiothreitol. Dung dịch hợp chất thử nghiệm đã được tạo ra bằng cách pha loãng hợp chất thử nghiệm với dimetyl sunfoxit (DMSO) đến nồng độ cao gấp 100 lần so với nồng độ cuối cùng và sau đó pha loãng bậc 25 với chất đệm phân tích đến nồng độ cao gấp bốn lần nồng độ cuối cùng. Dung dịch ATP/chất

nền/kim loại được tạo ra có nồng độ cao gấp bốn lần so với nồng độ cuối cùng. Dung dịch enzym được tạo ra có nồng độ cao gấp đôi so với nồng độ cuối cùng. Nồng độ enzym cuối cùng được điều chỉnh đến mức thích hợp trên cơ sở của tín hiệu hoạt tính enzym và hoạt tính ức chế của hợp chất kiểm soát cực dương.

Dung dịch hợp chất thử nghiệm (5 μ L/well) và dung dịch ATP/chất nền/kim loại (5 μ L/well) đã được thêm vào tấm thủy tinh 384-well (toàn bộ lượng hỗn hợp phản ứng: 20 μ L/well) để bắt đầu sự phản ứng enzym. Hỗn hợp phản ứng có thành phần gồm 20mM HEPES (pH 7,5), 0,01% Triton X-100, 2mM dithiothreitol, 1000nM cơ chất peptit (DYRKtide-F), 300 μ M ATP, 5mM magie clorua, 1% DMSO, và CDK6/cyclin D3 có nồng độ xác định trước. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và dung dịch đệm kết thúc (QuickScout Screening Assist MSA, đã được sản xuất bởi Carna Biosciences, Inc.) (60 μ L/well) đã được thêm vào tấm thủy tinh để kết thúc phản ứng. Sau đó, cơ chất peptit và peptit phosphoryl hóa trong hỗn hợp phản ứng được tách khỏi nhau và được định lượng với LabChip 3000 (đã được sản xuất bởi Caliper Lifesciences). Phản ứng kinaza được đánh giá theo tỷ lệ sản phẩm (P/(P+S)) được tính từ cực điểm đỉnh (S) của cơ chất peptit và cực điểm đỉnh (P) của peptit phosphoryl hóa.

Tỷ lệ ức chế hoạt tính enzym đã được tính cho mỗi hợp chất thử nghiệm (lưu ý: hoạt tính enzym = 100% trong trường hợp thêm dung dịch enzym và thêm DMSO thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm, trong khi đó hoạt tính enzym = 0% trong trường hợp thêm dung dịch đệm phân tích thay cho dung dịch enzym và thêm DMSO thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm). Tỷ lệ ức chế hoạt tính enzym được làm phù hợp với đường cong phản ứng-liều lượng, để xác định nồng độ ức chế 50% đối với CDK6/cyclin D3.

Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất đối với CDK6/cyclin D3 đã được minh họa trong các bảng được mô tả dưới đây. Trong mỗi bảng, “+++” tương ứng với $IC_{50} < 10$ nM, “++” $10 \text{ nM} \leq IC_{50} < 100 \text{ nM}$, và “+” $100 \text{ nM} \leq IC_{50}$.

Ví dụ 23

Đánh giá tình trạng bệnh lý sau khi cho dùng hợp chất theo sáng chế

Một dung dịch hỗn hợp thuốc kháng thể đơn dòng chống lại collagen loại II (Arthritogenic MoAb Cocktail (Chondrex #53100), 4,8 mg/mL) đã được tiêm vào ổ bụng cho nhóm các con chuột có chứng viêm khớp giảm kháng thể collagen (CAIA) (dung môi/+, nhóm áp dụng thuốc) (ngày 1). LPS (LPS Solution (E. coli 0111:B4)

(Chondrex #9028), 0,5 mg/mL) đã được tiêm vào ổ bụng (100 μ L/đầu) vào ngày thứ 4, để giảm bệnh tật. Thuốc đã được đánh giá trên cơ sở ghi nhận bệnh lý cho đến ngày thứ 9. Thuốc được uống liên tục từ ngày 4 đến ngày 8 mỗi ngày một lần.

Ở những con chuột của nhóm không mắc bệnh (dung môi/-nhóm), PBS (pH 7,2, Gibco #20012-027) đã được tiêm vào ổ bụng vào ngày thứ nhất, và LPS đã được tiêm vào ổ bụng vào ngày thứ 4.

Thuốc đã được đánh giá trên cơ sở ghi nhận bệnh lý (số điểm 0 tới số điểm 4 cho mỗi biện pháp khắc nghiệt, được đánh giá bằng tổng số điểm). Các tiêu chí chấm điểm như sau:

Số điểm 0: không thay đổi;

Số điểm 1: sung tẩy một chi;

Số điểm 2: sung tẩy cổ tay và mắt cá hoặc sung tẩy hai hoặc nhiều chi;

Số điểm 3: sung tẩy cổ tay và mắt cá và sung tẩy một hoặc nhiều chi;

Số điểm 4: sung tẩy cổ tay và mắt cá và sung tẩy tất cả các chi.

Ví dụ 24

Xét nghiệm tăng sinh tế bào bằng cách sử dụng các dòng tế bào

Hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm với u nguyên bào thần kinh đệm được đánh giá theo thí nghiệm tăng sinh tế bào bằng cách sử dụng các dòng tế bào. Một lượng ATP ở trong tế bào được nuôi cấy sau 120 giờ với hợp chất thử nghiệm đã được đo để đánh giá ảnh hưởng của hợp chất thử nghiệm đối với sự tăng sinh của tế bào.

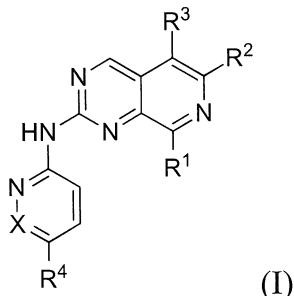
Các dòng tế bào đã được sử dụng là các tế bào T98G và các tế bào U-87MG có nguồn gốc từ u nguyên bào thần kinh đệm, cả hai loại đều được thu được từ American Type Culture Collection (ATCC). Một thể huyền phù tế bào (45 μ L) chứa dung dịch nuôi cấy chứa 10% huyết thanh thai bò (FBS) được phân phối vào tám thủy tinh 384-well, và được nuôi cấy ở 37°C với CO₂ 5%. Sau 24 giờ nuôi cấy, 5 μ L của HEPES 20 mM (pH 7,4) chứa hợp chất thử nghiệm được thêm vào (nồng độ cuối cùng DMSO: 0,4%), và thể huyền phù tế bào được nuôi cấy lại lần nữa ở cùng các điều kiện nuôi cấy. Sau 120 giờ, 25 μ L thuốc thử ATPlite 1-bước (PerkinElmer) được phân phối vào các well, và tám thủy tinh được lắc trong hai phút. Tám kính được đặt vào một chỗ tối trong 5 phút, và sự phát quang được ghi lại bằng máy đọc đa chế độ Envision (PerkinElmer). Hợp chất thử nghiệm được đánh giá trong khoảng từ 10⁻⁵ M tới 10⁻⁹ M.

Giá trị nền trước khi bổ sung hợp chất thử nghiệm được xác định như sau: 5 μ L

HEPES 20 mM (pH 7,4) chứa DMSO 4% được phân phối vào các well sau 24 giờ nuôi cấy, 25 μ L thuốc thử ATPlite 1-bước được thêm vào, và sự phát quang là giá trị nền đã được ghi lại. Độ phát quang tối đa (100%) được ghi lại từ một thể huyền phù tế bào được nuôi cấy trong 120 giờ ở cùng các điều kiện như trên. Hàm lượng của các hợp chất thử nghiệm và độ phát quang của chúng (%) đã được vẽ đồ thị, và 50% nồng độ ức chế tới giá trị tối đa của việc tăng sinh tế bào đã được tính toán.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu thị bằng công thức (I):



trong công thức này,

R^1 biểu thị C_{3-12} xycloalkyl, C_{4-12} xycloalkenyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl 5 đến 10 phân tử, trong đó mỗi nhóm chứa dị nguyên tử được biểu thị bằng R^1 chứa 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn độc lập từ các nguyên tử oxy, lưu huỳnh và nitơ,

R^1 được thế một cách tùy ý với một đến sáu phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử halogen, =O, -OH, -CN, -COOH, -COOR⁶, -R⁷,

C_{3-6} xycloalkyl được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo,

heteroxyclyl 3 đến 10 phân tử được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo,

C_{1-8} axyl được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo, và

C_{1-8} alkoxy được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo;

mỗi R^6 và R^7 biểu thị độc lập nhóm C_{1-6} alkyl được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo;

R^2 biểu thị C_{1-8} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử, C_{1-8} axyl, -COOR⁸, hoặc -CONR⁹R¹⁰, trong đó mỗi trong số C_{1-8} alkyl được biểu thị bằng R^2 được thế độc lập với từ không đến một nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thế với từ không đến một nhóm -OH, từ không đến một nhóm C_{1-4} alkoxy, và từ không đến ba nguyên tử flo, và từ không đến năm nguyên tử flo; mỗi trong số C_{3-8} xycloalkyl được biểu thị bằng R^2 được thế độc lập với

từ không đến một nhóm -OH,

từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thế với từ không đến một nhóm -OH, từ

không đến một nhóm C_{1-4} alkoxy, và từ không đến ba nguyên tử flo,

từ không đến một nhóm hydroxymetyl, và

từ không đến năm nguyên tử flo;

miễn là R^2 không phải là C_{1-8} alkyl không được thế, cũng không phải là C_{3-8} xycloalkyl không được thế, cũng không phải là nhóm triflorometyl;

mỗi trong số R^8 , R^9 , và R^{10} biểu thị độc lập nguyên tử hydro hoặc C_{1-8} alkyl;

mỗi nhóm heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử được biểu thị bằng R^2 được thế một cách tùy ý với một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nhóm -OH, các nhóm C_{1-4} alkyl, và các nhóm C_{1-4} alkoxy;

mỗi nhóm C_{1-8} axyl, $-COOR^8$, và $-CONR^9R^{10}$ được biểu thị bằng R^2 được thế một cách tùy ý độc lập với một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nhóm -OH, và các nhóm C_{1-4} alkoxy;

R^9 và R^{10} của $-CONR^9R^{10}$ được biểu thị bằng R^2 được liên kết một cách tùy ý qua liên kết đơn hoặc -O- để tạo thành vòng bao gồm nguyên tử nitơ liên kết với R^9 và R^{10} ;

mỗi nhóm heteroxyclyl được biểu thị bằng R^2 chứa một nguyên tử oxy là dị nguyên tử trong trường hợp vòng 4 đến 5 phân tử, và một đến hai nguyên tử oxy là các dị nguyên tử trong trường hợp vòng 6 phân tử;

R^3 biểu thị nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, hoặc nguyên tử halogen;

X biểu thị CR^{11} hoặc nguyên tử nitơ;

R^{11} biểu thị nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 được biểu thị bằng $-A^1-A^2-A^3$;

A^1 biểu thị liên kết đơn hoặc C_{1-8} alkylen;

một đến hai nguyên tử cacbon sp^3 tại các vị trí bất kỳ của A^1 được thế một cách tùy ý độc lập với một đến hai cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có -O-, $-NR^{14}$ -, $-C(=O)$ -, $-C(=O)-O$ -, $-O-C(=O)$ -, $-O-C(=O)-O$ -, $-C(=O)-NR^{15}$ -, $-O-C(=O)-NR^{16}$ -, $-NR^{17}-C(=O)$ -, $-NR^{18}-C(=O)-O$ -, $-NR^{19}-C(=O)-NR^{20}$ -, $-S(=O)_p$ -, $-S(=O)_2-NR^{21}$ -, $-NR^{22}-S(=O)_2$ -, và $-NR^{23}-S(=O)_2-NR^{24}$ -, miễn là không có cấu trúc được chọn từ -O-O-, -O- NR^{14} -, $-NR^{14}-O$ -, $-O-CH_2-O$ -, $-O-CH_2-NR^{14}$ -, và $-NR^{14}-CH_2-O$ - được tạo thành trong trường hợp thay thế hai nguyên tử cacbon sp^3 ;

A^2 biểu thị một liên kết đơn, C_{1-7} alkylen, C_{3-12} xycloalkylen, C_{3-12} xycloalkyliden, heteroxyclylen 4 đến 12 phân tử, heteroxyclyliden 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} arylen, hoặc heteroarylen 5 đến 10 phân tử;

A^3 biểu thị halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^{25}$, $-\text{OR}^{26}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{30}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{36}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{37}$, $-\text{NR}^{38}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{39}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{40}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, hoặc $-\text{NR}^{43}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{44}$; miễn là A^3 biểu thị $-\text{R}^{25}$ nếu đầu cuối A^1 nằm bên cạnh A^2 là một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{14}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{15}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{16}-$, $-\text{NR}^{17}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{18}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NR}^{19}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{20}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{21}-$, $-\text{NR}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-$, và $-\text{NR}^{23}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{24}-$ và A^2 là liên kết đơn;

mỗi trong số R^{14} , R^{32} , R^{34} , R^{36} , R^{38} , R^{41} , và R^{43} biểu thị độc lập nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} axyl, C_{1-8} alkylsulfonyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử)- C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl)- C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl)- C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử)- C_{1-3} alkyl;

mỗi trong số R^{15} đến R^{31} , R^{33} , R^{35} , R^{37} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , và R^{44} biểu thị độc lập nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử)- C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl)- C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl)- C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử)- C_{1-3} alkyl;

mỗi trong số A^1 , A^2 , A^3 , và R^{14} đến R^{44} có trong A^1 , A^2 , và A^3 được thể một cách tùy ý độc lập với một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halogen, C_{1-8} alkyl được thể với từ không đến hai nhóm $-\text{OH}$, từ không đến hai nhóm $-\text{OR}^{45}$, và từ không đến sáu nguyên tử flo, C_{3-12} xycloalkyl thể với từ không đến hai nhóm $-\text{OH}$, từ không đến hai nhóm $-\text{OR}^{46}$, và từ không đến sáu nguyên tử flo, C_{1-8} alkoxy được thể với từ không đến hai nhóm $-\text{OH}$, từ không đến hai nhóm $-\text{OR}^{47}$, và từ không đến sáu nguyên tử flo, và heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử được thể với từ không đến hai nhóm $-\text{OH}$, từ không đến hai nhóm $-\text{OR}^{49}$, và từ không đến sáu nguyên tử flo;

R^{14} đến R^{44} được liên kết một cách tùy ý trong A^1 , trong A^2 , trong A^3 , giữa A^1 và A^2 , giữa A^1 và A^3 , hoặc giữa A^2 và A^3 qua liên kết đơn, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{50}-$, hoặc $-\text{S}(=\text{O})_p-$ để tạo thành vòng;

R^{11} được liên kết ngẫu nhiên với A^1 , A^2 , hoặc A^3 qua một liên kết đơn, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{51}-$, hoặc $-\text{S}(=\text{O})_p-$ để tạo thành vòng;

mỗi R^{45} đến R^{47} và R^{49} đến R^{51} biểu thị nguyên tử hydro, hoặc C_{1-4} alkyl được thể

với từ không đến một nhóm -OH và từ không đến sáu nguyên tử flo;

p biểu thị số nguyên từ không đến hai; và

mỗi trong số heteroxyclyl, heteroaryl, (heteroxyclyl)-alkyl, và (heteroaryl)-alkyl được biểu thị bằng A^1 và A^3 và heteroxycylen, heteroxycylyliden, và heteroarylen được biểu thị bằng A^2 chứa một đến bốn dị nguyên tử độc lập được chọn từ nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ, hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó

R^1 biểu thị C_{3-8} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, heteroxyclyl 4 đến 8 phân tử, phenyl, hoặc heteroaryl 5 đến 10 phân tử;

mỗi nhóm chứa dị nguyên tử được biểu thị bằng R^1 chứa một đến bốn dị nguyên tử được chọn độc lập từ nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ;

R^1 được thế một cách tùy ý với một đến sáu phần tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, =O, -OH, -COOH, và C_{1-6} alkyl được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo;

R^2 biểu thị C_{1-8} alkyl, heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử, C_{1-8} axyl, -COOR⁸, hoặc -CONR⁹R¹⁰;

C_{1-8} alkyl được biểu thị bằng R^2 được thế với từ không đến một -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thế với từ không đến một nhóm -OH, từ không đến một nhóm C_{1-4} alkoxy, và từ không đến ba nguyên tử flo, và từ không đến năm nguyên tử flo;

miễn là R^2 không phải là C_{1-8} alkyl không được thế, cũng không phải là triflorometyl;

mỗi trong số R^8 , R^9 , và R^{10} biểu thị độc lập nguyên tử hydro hoặc C_{1-8} alkyl;

R^3 biểu thị nguyên tử hydro hoặc C_{1-8} alkyl;

X biểu thị CR¹¹ hoặc nguyên tử nitơ;

R^{11} biểu thị nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^4 được biểu thị bằng - A^1 - A^2 - A^3 ; trong đó

A^1 biểu thị liên kết đơn hoặc C_{1-4} alkylen;

một nguyên tử cacbon sp^3 ở vị trí bất kỳ của A^1 được thế một cách tùy ý với một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có -O-, -NR¹⁴-, -NR¹⁷-C(=O)-, và -NR²²-S(=O)₂-,

A^2 biểu thị liên kết đơn, heteroxycylen 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} arylen, hoặc

heteroarylen 5 đến 10 phân tử;

A^3 biểu thị halogen, $-CN$, $-R^{25}$, $-OR^{26}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-C(=O)R^{29}$, $-C(=O)-OR^{30}$, $-O-C(=O)R^{31}$, $-O-C(=O)-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-NR^{36}-C(=O)R^{37}$, $-NR^{38}-C(=O)-OR^{39}$, $-S(=O)_2-R^{40}$, $-S(=O)_2-NR^{41}R^{42}$, hoặc $-NR^{43}-S(=O)_2R^{44}$; miễn là A^3 biểu thị $-R^{25}$ nếu đầu cuối A^1 nằm bên cạnh A^2 là $-O-$, $-NR^{14}-$, $-NR^{17}-C(=O)-$, hoặc $-NR^{22}-S(=O)_2-$ và A^2 là liên kết đơn;

mỗi trong số R^{14} , R^{32} , R^{34} , R^{36} , R^{38} , R^{41} , và R^{43} biểu thị độc lập nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} axyl, C_{1-8} alkylsulfonyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử)- C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl)- C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl)- C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử)- C_{1-3} alkyl;

mỗi trong số R^{15} đến R^{31} , R^{33} , R^{35} , R^{37} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , và R^{44} biểu thị độc lập nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{3-12} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5 đến 10 phân tử, (heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử)- C_{1-3} alkyl, (C_{3-12} xycloalkyl)- C_{1-3} alkyl, (C_{6-10} aryl)- C_{1-3} alkyl, hoặc (heteroaryl 5 đến 10 phân tử)- C_{1-3} alkyl;

mỗi trong số A^1 , A^2 , A^3 , và R^{14} đến R^{44} trong A^1 , A^2 , và A^3 được thể một cách tùy ý độc lập với từ một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có $-OH$, $=O$, halogen, C_{1-6} alkylsulfonyl, và C_{1-8} alkyl được thể với từ không đến một nhóm $-OH$, và từ không đến sáu nguyên tử flo;

R^{11} và A^1 được liên kết một cách tùy ý qua liên kết đơn để tạo thành vòng.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R^1 biểu thị C_{3-12} xycloalkyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl 5 đến 10 phân tử; và/hoặc

trong đó R^2 là C_{1-8} alkyl được thể với từ không đến bốn nguyên tử flo, hoặc C_{1-8} alkyl được thể với từ không đến một $-OH$, và từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thể với từ không đến một nhóm $-OH$, từ không đến một nhóm C_{1-4} alkoxy, và từ không đến ba nguyên tử flo.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R^1 biểu thị C_{3-12} xycloalkyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} aryl hoặc

heteroaryl 5 đến 10 phân tử; và/hoặc

trong đó R^2 là heterocyclyl 4 đến 6 phân tử mà được thế một cách tùy ý với một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, -OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy, hoặc một nhóm C_{1-8} axyl, $-COOR^8$, hoặc $-CONR^9R^{10}$, với mỗi nhóm C_{1-8} axyl, $-COOR^8$, và $-CONR^9R^{10}$ được thế một cách tùy ý với một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, -OH, và C_{1-8} alkoxy.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4,

trong đó X biểu thị CR^{11} hoặc một nguyên tử nitơ; và/hoặc

trong đó A^1 là liên kết đơn, biểu thị nhóm metylen mà có nguyên tử cacbon sp^3 không bị thế với cấu trúc khác, hoặc là -O-.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3, và 4, trong đó X biểu thị CR^{11} ;

R^{11} biểu thị C_{1-6} alkyl;

A^1 biểu thị C_{1-8} alkylen;

một nguyên tử cacbon sp^3 ở vị trí bất kỳ của A^1 được thế với một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có $-NR^{14}$ -, $-NR^{17}-C(=O)-$, và $-NR^{22}-S(=O)_2$ -; và

R^{11} và A^1 được liên kết qua liên kết đơn để tạo thành vòng.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3 đến 6, trong đó A^2 biểu thị heterocyclen 5 đến 9 phân tử;

trong đó A^2 được thế một cách tùy ý với một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có -OH, =O, -COOH, -SO₃H, -PO₃H₂, -CN, -NO₂, halogen, C_{1-8} alkyl được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm -OR⁴⁵, và từ không đến sáu nguyên tử flo, C_{3-12} xycloalkyl được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm -OR⁴⁶, và từ không đến sáu nguyên tử flo, C_{1-8} alkoxy được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm -OR⁴⁷, và từ không đến sáu nguyên tử flo, và heterocyclyl 4 đến 12 phân tử được thế với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm -OR⁴⁹, và từ không đến sáu nguyên tử flo.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, trong đó A^3 là nguyên tử hydro, hoặc trong đó A^3 là halogen, $-CN$, $-R^{25}$, $-OR^{26}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-C(=O)R^{29}$, hoặc $-C(=O)-OR^{30}$, và mỗi trong số R^{25} đến R^{30} biểu thị độc lập nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl được thế một cách tùy ý, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử được thế một cách tùy ý, C_{3-12} xycloalkyl được thế một cách tùy ý, (heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử) C_{1-3} alkyl được thế một cách tùy ý, hoặc $(C_{3-12}$ xycloalkyl) C_{1-3} alkyl được thế một cách tùy ý.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 8, trong đó R^3 là nguyên tử hydro.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3 đến 8, trong đó R^3 biểu thị C_{1-4} alkyl, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo.

11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 được chọn từ:

[2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-8-mocpholin-4-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

1-[6-(hydroxymetyl)-2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]piperidin-2-on

6-(diflorometyl)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-8-mocpholin-4-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

[8-xyclohexyl-2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-8-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[8-mocpholin-4-yl-2-[(5-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

6-(diflorometyl)-8-mocpholin-4-yl-N-(5-piperazin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

[2-[(5-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-

yl]metanol

[8-phenyl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

6-(diflorometyl)-N-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

6-(diflorometyl)-8-phenyl-N-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

6-(diflorometyl)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

[8-(4-methylphenyl)-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[8-(2-methylphenyl)-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-thiophen-3-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[8-(furan-3-yl)-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[8-(4-methylphenyl)-2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[8-(2-methylphenyl)-2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-8-thiophen-3-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[8-(furan-3-yl)-2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

[8-(xyclohexen-1-yl)-2-[[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-axit cacboxylic

1-[2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

metyl 2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-

d]pyrimidin-6-carboxylat

1-[2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanon

N,N-dimetyl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-carboxamid

2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-carboxamid

N-metyl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-carboxamid

6-(diflorometyl)-8-(2-metylphenyl)-N-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

6-(diflorometyl)-8-(furan-3-yl)-N-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

6-(metoxymetyl)-8-mocpholin-4-yl-N-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

[5-metyl-8-mocpholin-4-yl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol

1-[8-mocpholin-4-yl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol

2,2,2-trifloro-1-[8-mocpholin-4-yl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

6-(1,1-difloroetyl)-8-mocpholin-4-yl-N-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin

2-[8-mocpholin-4-yl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-2-ol

2-[8-mocpholin-4-yl-2-[(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

1-[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-[(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]pyrrolidin-2-axit cacboxylic

1-[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-[(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]piperidin-3-axit cacboxylic

1-[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-[(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)amino]pyrido[3,4-

d]pyrimidin-8-yl]piperidin-2-axit cacboxylic
 1-[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-[[5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-
 d]pyrimidin-8-yl]pyrrolidin-2-axit cacboxylic
 6-(1-metoxetyl)-N-[5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-
 d]pyrimidin-2-amin
 8-(1,2,3,3a,4,5,7,7a-octahydropyrrolo[2,3-c]pyridin-6-yl)-6-(1-metoxetyl)-N-[5-
 (piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 [1-[6-(1-metoxetyl)-2-[[5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-
 d]pyrimidin-8-yl]piperidin-4-yl]metanol
 6-(1-metoxetyl)-8-[4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]-N-[5-(piperazin-1-
 ylmetyl)pyridin-2-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 (1R)-1-[8-(azetidin-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-
 yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-
 pyrrolidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-
 piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[[8-(azetidin-1-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-pyrrolidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 (1R)-1-[2-[[6-metyl-5-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyridin-2-yl]amino]-8-pyrrolidin-1-
 ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-metyl-5-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-
 ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-pyrrolidin-1-
 ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-
 ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-

yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-mocpholin-4-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(azepan-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-[2-(dimethylamino)ethyl]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-[2-(dimethylamino)ethyl]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-(4-floropiperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-piperidin-1-yl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-ylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4-floropiperidin-1-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-ylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[[8-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 1-[[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]methyl]piperidin-4-ol
 1-[[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-pyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]methyl]piperidin-4-ol
 1-[[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-mocpholin-4-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]methyl]piperidin-4-ol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-pyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-mocpholin-4-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[[5-[[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]piperidin-4-ol
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]-4-methylpiperazin-2-on
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-pyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-

yl]amino]pyridin-3-yl]-4-methylpiperazin-2-on
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-morpholin-4-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]-4-methylpiperazin-2-on
 (1R)-1-[8-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-
 yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-
 yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]piperidin-4-carboxylic
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-(4-
 methylpiperazin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4-fluoropiperidin-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-
 yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-
 yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-
 ylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-
 naphthyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-2-[[6-[2-(dimethylamino)ethyl]-7,8-dihydro-5H-
 1,6-naphthyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(2R)-2-
 methylpyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[4-
 (trifluoromethyl)piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-
 yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[(6-methyl-5-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-8-pyrrolidin-1-ylpyrido[3,4-
 d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[(6-methyl-5-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-
 d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-6-methylpyridin-2-yl]amino]-8-
 piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 4-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-

yl]amino]pyridin-3-yl]-1,4-diazepan-5-on

1-[6-[[8-(4-floropiperidin-1-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on

(1R)-1-[2-[(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

2-[2-[[5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

1-[6-[[6-(2-hydroxyetyl)-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on

2-[2-[(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

2-[8-piperidin-1-yl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2-ylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

2-[4-[[6-[[6-(hydroxymetyl)-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-yl]etanol

1-[6-[[6-(hydroxymetyl)-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(3S)-3-methylpyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

(1R)-1-[8-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

(1R)-1-[8-(3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

(1R)-1-[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

(1R)-1-[8-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

(1R)-1-[8-(8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-

yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]piperidin-4-ol
 [2-[(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol
 [2-[[5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]metanol
 2-[2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 2-[2-[[6-[2-(dimethylamino)ethyl]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4-floropiperidin-1-yl)-2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(3,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-[4-(2-methylsulfonyl)ethyl]piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4-floropiperidin-1-yl)-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-floropyrrolidin-1-yl]-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-floropyrrolidin-1-yl]-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 6-[(1R)-1-methoxyethyl]-N-(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 6-[(1R)-1-methoxyethyl]-N-[5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 4-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-pyrrolidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]-1-methyl-1,4-diazepan-5-on
 4-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-

yl]amino]pyridin-3-yl]-1-metyl-1,4-diazepan-5-on
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-etyl)piperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-
 ylprido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl]amino]-8-piperidin-1-
 ylprido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(4-floropiperidin-1-yl)-2-[[6-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-
 yl]amino]prido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 8-(4-floropiperidin-1-yl)-6-[(1R)-1-metoxetyl]-N-[6-(4-metyl)piperazin-1-
 yl]pyridazin-3-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 8-(4-floropiperidin-1-yl)-6-[(1R)-1-metoxetyl]-N-(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-
 yl]prido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]-1,4-diazepan-2-on
 2-[4-[[6-[[6-(diflorometyl)-8-piperidin-1-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]etanol
 1-[6-(diflorometyl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-
 yl]amino]prido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]piperidin-4-ol
 3-[2-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-
 7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]propan-1-ol
 (1R)-1-[2-[[5-[(3S,4S)-3-floro-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]oxypyridin-2-
 yl]amino]-8-piperidin-1-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(3S,4R)-3-floro-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]oxypyridin-2-
 yl]amino]-8-piperidin-1-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(3,3-difloroazetidin-1-yl)-2-[[5-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-
 yl]amino]prido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-[[5-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-
 yl]amino]prido[3,4-d]pyrimidin-8-yl]piperidin-4-ol
 2-[2-[[6-(hydroxymetyl)-8-piperidin-1-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(2R)-2-
 metylpyrrolidin-1-yl]prido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(2S)-2-

metylpyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(3R)-3-metylpyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[(3S)-3-metylpyrrolidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(2,5-dimetylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(3,4-dimetylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(3,3-dimetylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-[4-(triflorometyl)piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-mocpholin-4-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-piperidin-4-ylmetanon
 [1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]-[2-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]methanon
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-(1-metylpiperidin-4-yl)methanon
 (1R)-1-[8-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[[5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-(2-hydroxyetyl)-4-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]-1,4-diazepan-5-on
 (1R)-1-[2-[[5-[(2R)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-xyclopropyl-2-[[5-[[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl]pyridin-2-

yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[[8-(cyclopropyl-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 (1R)-1-[2-[[5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(cyclohexen-1-yl)-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(azepan-1-yl)-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 (1S)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 (1R)-1-[2-[[6-(oxetan-3-yl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-(2-morpholin-4-ylethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-piperidin-1-yl-2-[(6-piperidin-4-ylsulfonyl-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-piperidin-1-yl-2-[(5-piperidin-4-ylloxypyridin-2-yl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]oxypyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (2S)-2-[8-piperidin-1-yl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-ylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 (2R)-2-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 (2R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-2-ol
 1-[6-[[6-[(2R)-2-hydroxypropyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-

yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 (2R)-1-[2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-
 piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-2-ol
 (2R)-2-[2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-
 piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 (1R)-1-[8-(azetidin-1-yl)-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-
 yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-
 yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-
 yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-(azetidin-3-yl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-
 piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-[1-(2-hydroxyethyl)azetidin-3-yl]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-
 yl]amino]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-(1,4-oxazepan-4-
 yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-(1,4-
 oxazepan-4-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-floropiperidin-1-yl]-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-
 yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-floropiperidin-1-yl]-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-
 yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-floropyrrolidin-1-yl]-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-
 yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-floropyrrolidin-1-yl]-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-
 yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (2S)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]methyl]piperazin-1-yl]propan-2-ol
 (2R)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]methyl]piperazin-1-yl]propan-2-ol
 (1R)-1-[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-[[6-methyl-5-(4-methylpiperazin-1-

yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-[[5-[(2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[2-[[5-[(3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-[[5-[(3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 1-[6-[[6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 (2S)-2-[2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 1-[6-[[6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 (2S)-2-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-1-ol
 2-[2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-6-yl]acetonitril
 (1R)-1-[2-[[6-(oxetan-3-ylmethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-fluoropiperidin-1-yl]-2-[[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-fluoropiperidin-1-yl]-2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[2-[[6-(1-methylazetidin-3-yl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethanol
 (1R)-1-[2-[[6-(2-hydroxyethyl)-5,7-dihydropyrrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]amino]-8-

piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (2S)-1-[2-[[5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl]pyridin-2-yl]amino]-8-
 piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-2-ol
 1-[6-[[6-[(2S)-2-hydroxypropyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-
 yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 (2S)-1-[2-[[6-(2-hydroxyethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-2-yl]amino]-8-
 piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propan-2-ol
 8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxolan-3-yl)-N-[5-(piperazin-1-
 ylmethyl)pyridin-2-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 6-(oxolan-3-yl)-N-[5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-
 d]pyrimidin-2-amin
 8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxolan-3-yl)-N-(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-
 yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amin
 6-(oxolan-3-yl)-N-(6-piperazin-1-ylpyridazin-3-yl)-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-
 d]pyrimidin-2-amin
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]methanon
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]methanon
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-piperidin-2-yl]methanon
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4S)-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]methanon
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]methanon
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-piperidin-3-yl]methanon
 [(2R)-azetidin-2-yl]-[2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-
 d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]methanon
 [2-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-
 dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-mocholin-2-ylmethanon
 (1R)-1-[2-[[6-(2-aminethyl)-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-2-yl]amino]-8-piperidin-

1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-methylpiperidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-methylpiperidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-

d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-methylpiperidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-methylazetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-methylazetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-(4-methylmopholin-3-yl)methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-(4-methylmopholin-2-yl)methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-(1-methylazetidin-3-yl)methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4S)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4R)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)azetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)azetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[4-(2-

hydroxyetyl)mocpholin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[4-(2-hydroxyetyl)mocpholin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[1-(2-hydroxyetyl)azetidin-3-yl]methanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-pyrrolidin-1-ylethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-floropyrrolidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(azetidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-floroazetidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-piperidin-1-ylethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-

d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(4-floropiperidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-floropiperidin-1-yl)ethanon

2-[4-[[6-[[6-(oxetan-3-yl)-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-yl]etanol

2-[4-[[6-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-yl]etanol

[2-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-mocpholin-3-ylmethanon

mocpholin-2-yl-[2-[[6-(oxetan-3-yl)-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]methanon

mocpholin-3-yl-[2-[[6-(oxetan-3-yl)-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-metylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-metylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-metylpyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-metyl]piperidin-2-

yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-methylpiperidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-methylpiperidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-methylazetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-methylazetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-(4-methylmopholin-3-yl)methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-(4-methylmorpholin-2-yl)methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-(1-methylazetidin-3-yl)methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4S)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R,4R)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3R)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl]methanon

yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(3S)-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2R)-1-(2-hydroxyetyl)azetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[(2S)-1-(2-hydroxyetyl)azetidin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[4-(2-hydroxyetyl)mocpholin-3-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[4-(2-hydroxyetyl)mocpholin-2-yl]methanon

[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-[1-(2-hydroxyethyl)azetidin-3-yl]methanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-pyrrolidin-1-ylethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-floropyrrolidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(azetidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphtyridin-6-yl]-2-(3-floroazetidin-1-yl)ethanon

1-[2-[[8-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-

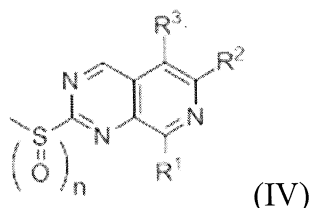
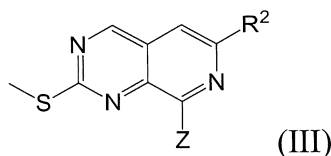
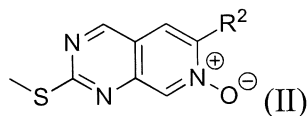
yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-6-yl]-2-piperidin-1-ylethanon
 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-6-yl]-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethanon
 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-6-yl]-2-(4-floropiperidin-1-yl)ethanon
 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-6-yl]-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)ethanon
 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-(oxetan-3-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]-7,8-dihydro-5H-1,6-naphthyridin-6-yl]-2-(3-floropiperidin-1-yl)ethanon
 4-(2-hydroxyetyl)-1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]piperazin-2-on
 (1R)-1-[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-[[5-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]-6-metylpyridin-2-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[2-[[6-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl]amino]-8-piperidin-1-ylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 (1R)-1-[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl]amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]etanol
 1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxypropyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]-1,4-diazepan-2-on
 4-(2-hydroxyetyl)-1-[6-[[6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-8-piperidin-1-yl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]-1,4-diazepan-2-on
 1-[6-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]-4-metyl piperazin-2-on
 1-[6-[[8-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]amino]pyridin-3-yl]-4-metyl piperazin-2-on.

12. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 11 và chất mang được dụng.

13. Dược phẩm có hoạt tính ức chế CDK4/6, chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 11 làm thành phần hoạt tính.

14. Hợp chất pyrido[3,4-d]pyrimidin được biểu thị bằng một trong các công thức (II),

(III) hoặc (IV) hoặc muối của chúng:



trong đó:

R^1 biểu thị C_{3-12} xycloalkyl, C_{4-12} xycloalkenyl, heteroxyclyl 4 đến 12 phân tử, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl 5 đến 10 phân tử; mỗi nhóm chứa dị nguyên tử được biểu thị bằng R^1 chứa một đến bốn dị nguyên tử được chọn độc lập từ các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ;

R^1 được thể một cách tùy ý với một đến sáu phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, =O, -OH, -CN, -COOH, -COOR⁶, -R⁷, C_{3-6} xycloalkyl được thể với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo, heteroxyclyl 3 tới 10 phân tử được thể với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo, C_{1-8} axyl được thể với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo, và C_{1-8} alkoxy được thể với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo;

mỗi trong số R^6 và R^7 biểu thị độc lập C_{1-6} alkyl được thể với từ không đến hai nhóm -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy, và từ không đến sáu nguyên tử flo;

và R^1 được bảo vệ một cách tùy ý với nhóm bảo vệ thích hợp;

R^2 biểu thị C_{1-8} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử, C_{1-8} axyl, -COOR⁸, hoặc -CONR⁹R¹⁰;

mỗi C_{1-8} alkyl được biểu thị bằng R^2 được thể độc lập với từ không đến một -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thể với từ không đến một -OH, từ không đến

một nhóm C_{1-4} alkoxy, và từ không đến ba nguyên tử flo, và từ không đến năm nguyên tử flo; mỗi C_{3-8} xycloalkyl được biểu thị bằng R^2 được thể độc lập với từ không đến một -OH, từ không đến hai nhóm C_{1-8} alkoxy được thể với từ không đến một nhóm -OH, từ không đến một nhóm C_{1-4} alkoxy, và từ không đến ba nguyên tử flo, từ không đến một hydroxymetyl, và từ không đến năm nguyên tử flo;

miễn là R^2 không phải là một C_{1-8} alkyl không được thể, cũng không phải là một C_{3-8} xycloalkyl không được thể, cũng không phải là triflorometyl;

mỗi trong số R^8 , R^9 , và R^{10} biểu thị độc lập nguyên tử hydro hoặc C_{1-8} alkyl;

mỗi heteroxyclyl 4 đến 6 phân tử được biểu thị bằng R^2 được thể một cách tùy ý với một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, -OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi trong số nhóm C_{1-8} axyl, $-COOR^8$, và $-CONR^9R^{10}$ được biểu thị bằng R^2 được thể một cách tùy ý với từ một đến bốn phân tử thay thế được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, -OH, và C_{1-4} alkoxy;

R^9 và R^{10} của $-CONR^9R^{10}$ được biểu thị bằng R^2 được liên kết một cách tùy ý qua liên kết đơn hoặc -O- để thành vòng có nguyên tử nitơ mà R^9 và R^{10} được liên kết;

mỗi nhóm heteroxyclyl được biểu thị bằng R^2 chứa một nguyên tử oxy là dị nguyên tử trong trường hợp vòng 4 hoặc 5 phân tử, và một đến hai nguyên tử oxy là dị nguyên tử trong trường hợp vòng 6 phân tử; và

R^2 được bảo vệ một cách tùy ý với nhóm bảo vệ thích hợp;

R^3 biểu thị nguyên tử hydro, C_{1-8} alkyl, hoặc nguyên tử halogen;

Z biểu thị nguyên tử halogen; và

n biểu thị 0, 1, hoặc 2.