



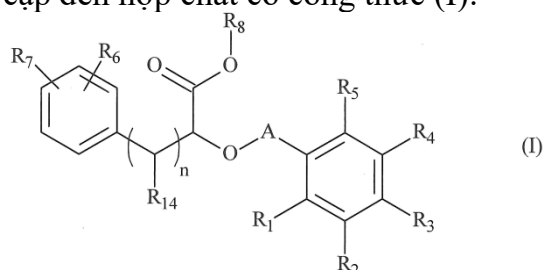
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07D 495/04; A61P 37/00; A61K 31/519; A61P 35/00 (13) B



1-0040173

- (21) 1-2018-00134 (22) 22/06/2016
(86) PCT/EP2016/064417 22/06/2016 (87) WO2016/207216 29/12/2016
(30) 1555753 23/06/2015 FR
(45) 25/06/2024 435 (43) 25/07/2018 364A
(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France
2. VERNALIS (R&D) LIMITED (GB)
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Berkshire, Winnersh Berkshire RG41 5RD,
United Kingdom
(72) Szilávik, Zoltán (HU); PACZAL, Attila (HU); Bálint, Balázs (HU); KOTSCHY,
András (HU); CHANRION, Maïa (FR); GENESTE, Olivier (FR); DAVIDSON,
James Edward Paul (GB); MURRAY, James Brooke (NZ); SIPOS, Szabolcs (HU);
Proszenyák, Ágnes (HU).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

- (54) HỢP CHẤT AXIT HYDROXY, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₄, A và n là như được định nghĩa trong phần mô tả.

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

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất axit hydroxy, quy trình điều chế chúng và dược phẩm chứa các hợp chất này.

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

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

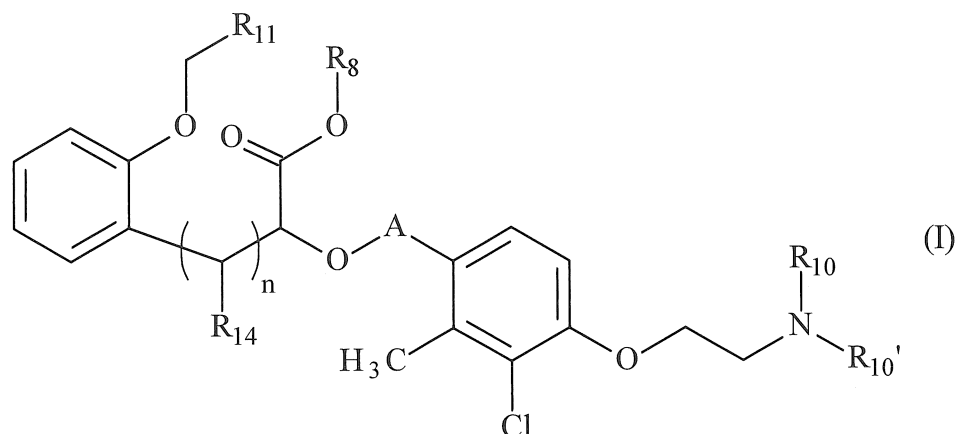
Các protein kháng quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 có

liên quan đến nhiều bệnh lý. Sự liên quan nêu trên của các protein thuộc họ Bcl-2 được mô tả là có ở nhiều loại bệnh ung thư, như ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính, u bạch huyết, u tủy, bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, ung thư tụy, v.v. Sự biểu hiện quá mức của các protein kháng quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến quá trình tạo u, sự kháng hóa trị liệu và tiên lượng lâm sàng của các bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Đặc biệt, Mcl-1, một thành viên họ Bcl-2 kháng quá trình chết tế bào theo chương trình, được biểu hiện quá mức ở nhiều loại bệnh ung thư khác nhau (Beroukheim R. *et al.*, Nature 2010, 899-905). Do đó, có nhu cầu tìm kiếm các hợp chất chữa bệnh mà ức chế hoạt tính kháng quá trình chết tế bào theo chương trình của các protein họ Bcl-2. Trong thập kỷ qua, các dẫn xuất indolizin làm các chất ức chế Bcl-2 là hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư đã được phát hiện (WO 2013/110890) trong khi đó các dẫn xuất thienopyrimidin đã được mô tả là các chất ức chế của kênh kali (WO 2013/072694), là các chất ức chế c-Met (CN 102 464 667), hoặc là các chất ức chế Mcl-1 (EP 2 886 545) cũng hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

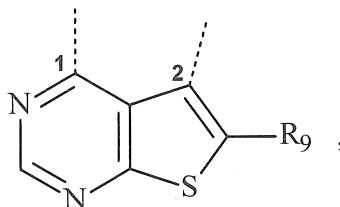
Các hợp chất của sáng chế có hoạt tính thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình, theo đó có thể sử dụng chúng trong những bệnh lý liên quan đến sự suy giảm quá trình chết tế bào theo chương trình, ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn dịch.

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



trong đó:

♦ A là nhóm

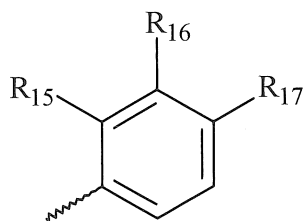


trong đó 1 liên kết với nguyên tử oxy và 2 liên kết với vòng phenyl,

- ♦ R_8 là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm $-CH(R_a)R_b$, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6),
- ♦ R_9 là nhóm 4-flophenyl,
- ♦ R_{10} và R_{10}' là nhóm metyl,
hoặc các phần tử thế của cặp (R_{10}, R_{10}') cùng nhau tạo thành nhóm 4-metyl-piperazinyll hoặc nhóm 4-etyl-piperazinyll,
- ♦ R_{11} là $-Cy_5-Cy_6$,
- ♦ R_{14} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm hydroxy(C_1-C_6)alkyl,
- ♦ R_a là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_b là nhóm $-O-C(O)-O-R_c$, nhóm $-O-C(O)-NR_cR_c'$, hoặc nhóm $-O-P(O)(OR_c)_2$,
- ♦ R_c và R_c' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, nhóm (C_1-C_6) alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl,
hoặc các phần tử thế của cặp (R_c, R_c') cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, ngoài nguyên tử

nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần phải hiểu rằng nitơ này có thể được thế bằng nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ♦ Cy_5 là nhóm heteroaryl,



- ♦ Cy_6 là

hoặc Cy_6 là nhóm heteroaryl mà được thế bằng nhóm được chọn từ $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O^-)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; hydroxy; hydroxy (C_1-C_6) alkyl; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; hoặc $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$,

- ♦ R_{15} là nguyên tử hydro; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl,
- ♦ R_{16} là nguyên tử hydro; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $(CH_2)_r-Y-X-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O^-)_2$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; hoặc nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$,
- ♦ R_{17} là nguyên tử hydro; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O^-)_2$; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc axit aldonic,
- ♦ X là nhóm $-(CH_2)_s$ - hoặc nhóm $-C(O)-$,
- ♦ Y là một liên kết hoặc nguyên tử oxy,
- ♦ R_{18} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,
- ♦ R_{19} là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl,

- ◆ R_{20} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R_{21} và R_{21}' , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{21}, R_{21}') cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ R_{22} là nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, nhóm $-(CH_2)_p-NR_{24}R_{24}'$, hoặc nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$,
- ◆ R_{23} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{22}, R_{23}) cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 18 nguyên tử vòng, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm heteroxycloalkyl,

- ◆ R_{24} và R_{24}' , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{24}, R_{24}') cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ n là số nguyên bằng 1,

- ♦ p là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2,
- ♦ q là số nguyên bằng 1, 2, 3 hoặc 4,
- ♦ r và s độc lập là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

với điều kiện là R_{15} , R_{16} và R_{17} không đồng thời là nguyên tử hydro và, R_{15} không phải là nhóm metoxyetoxy,

cần phải hiểu rằng:

- "aryl" là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" là nhóm hai vòng hoặc đơn vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, có ít nhất một gốc thơm và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm hai vòng hoặc đơn vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 nguyên tử vòng,
- "heteroxycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm hai vòng hoặc đơn vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 nguyên tử vòng, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, chúng có thể gồm các hệ vòng ngưng tụ, nối cầu hoặc spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl nêu trên và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy có thể được thế bằng từ một 1 đến 5 nhóm được chọn từ (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C_1-C_6) alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit nếu thích hợp), nitro, xyano, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-(C=NR')-OR''$, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, cần phải hiểu rằng R' và R'' , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, và cần phải hiểu rằng một hoặc nhiều

nguyên tử cacbon của các phần tử thể khả thi nêu trên có thể được đơteri hóa,

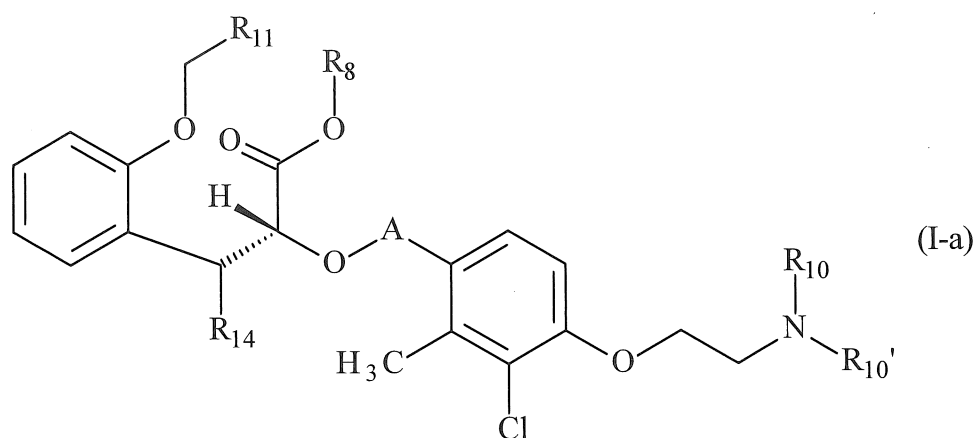
các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân cản quay của chúng, và các muối cộng của chúng với bazơ hoặc axit được dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các axit được dụng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit suxinic, axit glutaric, axit fumaric, axit tartric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic, axit camphoric, v.v..

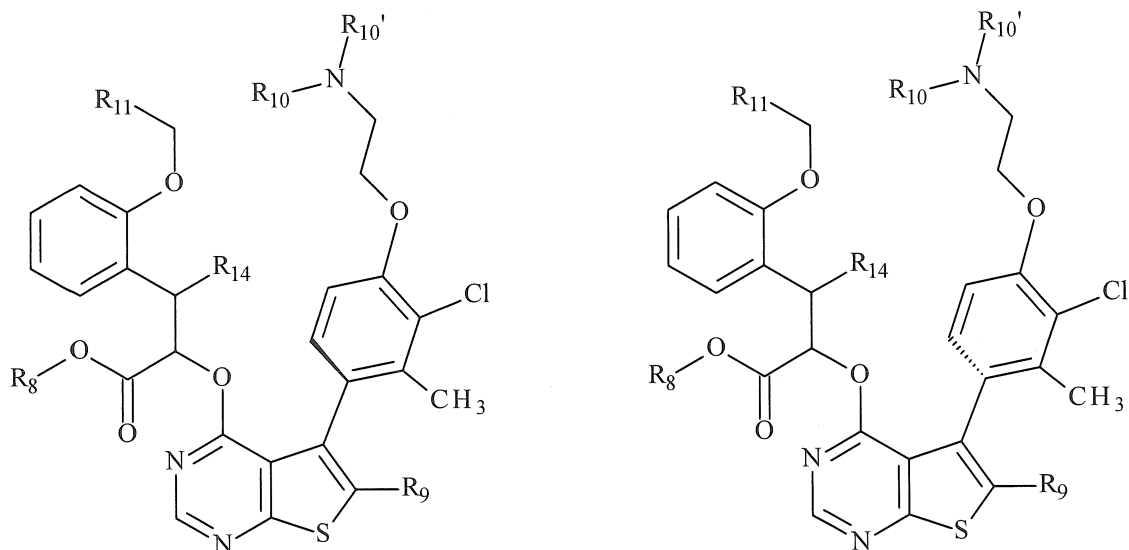
Các bazơ được dụng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, tert-butylamin, v.v..

Theo một phương án khác của sáng chế, các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I-a):



trong đó R_8 , R_{10} , R_{10}' , R_{11} , R_{14} và A là như được định nghĩa cho công thức (I).

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



Chất đồng phân cân quay được ưu tiên là (5*S*_a).

Tốt hơn nếu R₁₄ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm hydroxymetyl hoặc nhóm hydroxyetyl. Tốt hơn nếu R₁₄ là nguyên tử hydro.

Tốt hơn nếu R₈ là nhóm -CHR_aR_b, trong đó R_a là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl và R_b là nhóm -O-C(O)-O-(C₁-C₈)alkyl; nhóm -O-C(O)-O-xycloalkyl; nhóm -O-C(O)-NR_cR_c', trong đó R_c và R_c', độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, hoặc các phần tử thể của cặp (R_c, R_c') cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ; hoặc nhóm -O-P(O)(OH)₂. Các nhóm R₈ được ưu tiên là: hydro; methyl; etyl; (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl; nhóm -CHR_aR_b, trong đó R_a là nhóm methyl và R_b là nhóm -O-C(O)-O-CH₂CH₃ hoặc nhóm -O-C(O)-N(CH₃)₂. Tốt hơn nữa nếu R₈ là hydro.

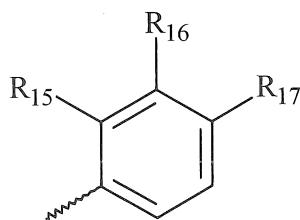
Theo một phương án được ưu tiên hơn, các phần tử thể của cặp (R₁₀, R₁₀') cùng nhau tạo thành nhóm 4-metyl-piperaziny. Theo một phương án được ưu tiên khác, R₁₀ và R₁₀' là nhóm methyl.

Tốt hơn nếu Cy₅ là nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm

pyrazinyl hoặc nhóm pyridinyl. Tốt hơn nữa nếu Cy_5 là nhóm pyrimidin-4-yl, nhóm pyrazol-5-yl, nhóm triazol-5-yl, nhóm pyrazin-2-yl hoặc nhóm pyridin-4-yl. Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, Cy_5 là nhóm pyrimidin-4-yl.

Theo một phương án khác của sáng chế, Cy_5 là nhóm heteroaryl, nhóm này được thế bằng nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm $-NR'R''$, hoặc nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, cần phải hiểu rằng R' và R'' , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế.

Tốt hơn nếu Cy_6 là



Tốt hơn nếu, R_{16} và R_{17} là nguyên tử hydro và R_{15} là nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl, trong đó R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{21}' , Y , p , q , r và s là như được định nghĩa cho công thức (I).

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_{15} và R_{17} là nguyên tử hydro và R_{16} là nhóm hydroxy; nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O^-)_2$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; nhóm $(CH_2)_r-Y-X-O-P(O)(OR_{20})_2$; hoặc nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$, trong đó R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{21}' , R_{22} , R_{23} , X , Y , p , q , r và s là như được định nghĩa cho công thức (I).

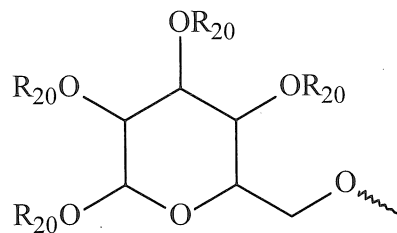
Theo một số phương án được ưu tiên của sáng chế, R_{15} và R_{16} là nguyên tử hydro và R_{17} là nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O^-)_2$; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc axit aldonic, trong đó R_{18} ,

R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{21}' , Y , p , q , r và s là như được định nghĩa cho công thức (I).

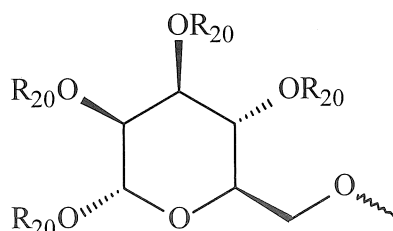
Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, “heteroxycloalkyl” như trong định nghĩa R_{15} , R_{16} và R_{17} là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử vòng, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxy, hoặc hydroxy (C_1-C_6) alkyl.

Tốt hơn nếu R_{15} là nhóm $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; nhóm metoxymetyl; nhóm (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy; nhóm (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxymetyl; hoặc nhóm $-Y-(CH_2)_q-N(CH_2-CH_2-OH)_2$, trong đó Y , p và q là như được định nghĩa cho công thức (I).

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_{16} là nhóm hydroxy; nhóm hydroxymetyl; nhóm (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy; nhóm $-O-P(O)(OH)_2$; nhóm $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$, trong đó p và q là như được định nghĩa cho công thức (I); nhóm $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; nhóm $-CH_2-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$, trong đó R_{22} là như được định nghĩa cho công thức (I) và R_{23} là nguyên tử hydro, hoặc trong đó R_{22} và R_{23} là nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, hoặc trong đó các phần tử thế của cặp (R_{22}, R_{23}) cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 18 nguyên tử vòng, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc heteroxycloalkyl; nhóm $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; nhóm $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$, trong đó R_{21} và R_{21}' là như được định nghĩa cho công thức (I); nhóm $(CH_2)_r-O-X-O-P(O)(OR_{20})_2$, trong đó X và r là như được định nghĩa cho công thức (I), và s là số nguyên 1; hoặc nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl, trong đó Y là một liên kết, r và s là số nguyên bằng 0 và nhóm heteroxycloalkyl là aldohexosa có công thức:

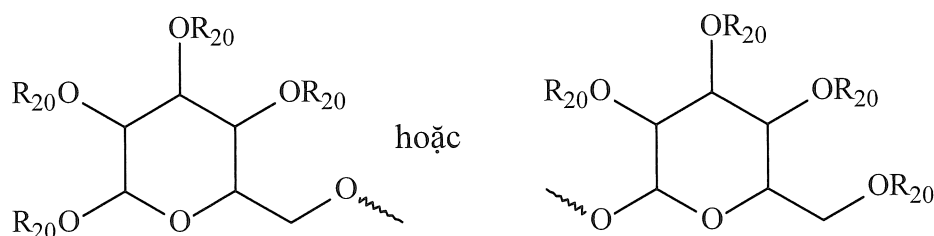


trong đó mỗi R_{20} là độc lập. Tốt hơn nếu nhóm heteroxycloalkyl là aldohexoza có công thức:

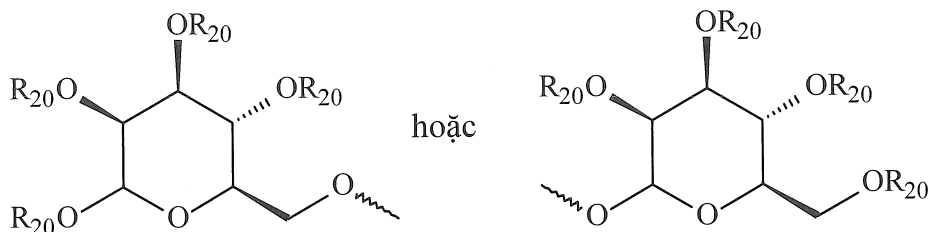


trong đó mỗi R_{20} là độc lập.

Trong một số phương án được ưu tiên của sáng chế, R_{17} là nhóm hydroxy; nhóm hydroxymetyl; nhóm hydroxyetyl; nhóm $-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; nhóm $-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; nhóm $-O-P(O)(OH)_2$; nhóm $-O-P(O)(O^-)_2$; nhóm $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; nhóm $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; nhóm $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$, trong đó R_{21} và R_{21}' là như được định nghĩa cho công thức (I); nhóm (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy; axit D-mannonic; hoặc nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-$ heteroxycloalkyl, trong đó Y là một liên kết, s là số nguyên 0, r là như được định nghĩa cho công thức (I) và nhóm heteroxycloalkyl là aldohexoza có công thức:



trong đó mỗi R_{20} là độc lập. Tốt hơn nếu nhóm heteroxycloalkyl là aldohexoza có công thức:



trong đó mỗi R_{20} là độc lập.

Một số trong số các hợp chất được ưu tiên của sáng chế là:

- axit $(2R)$ -2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3- d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2- $\{[2$ -(3-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit $(2R)$ -2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3- d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2- $\{[2$ -(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit $(2R)$ -2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3- d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-($\{2$ -[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy)phenyl]propanoic;
- axit $(2R)$ -2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3- d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-($\{2$ -[4-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy)phenyl]propanoic;
- axit $(2R)$ -2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3- d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3- $\{2$ - $\{[2$ -(2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl]propanoic;
- axit $(2R)$ -2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3- d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3- $\{2$ - $\{[2$ -(2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl]propanoic;
- axit $(2R)$ -2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3- d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2- $\{[2$ -(2- $\{2$ -[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;

- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(metoxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2-metoxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2-hydroxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-{[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-hydroxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-dimetoxyproman-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-dimetoxyproman-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- metyl 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy)metyl]pyrimidin-2-yl]phenyl}- α -D-mannopyranosit;

- methyl 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}ethyl]phenoxy}methyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-mannopyranoside;*
- methyl 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}ethyl]phenoxy}methyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}- α -D-mannopyranoside;*
- methyl 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}ethyl]phenoxy}methyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-mannopyranoside;*
- 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}ethyl]phenoxy}methyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-D-mannopyranoside;*
- axitin 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}ethyl]phenoxy}methyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-D-mannonic;*
- 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}ethyl]phenoxy}methyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}oxy)ethylidene]- β -D-mannopyranoside;*
- axitin (2*R*)-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(α -D-mannopyranosyloxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;*
- axitin (2*R*)-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}methoxy)phenyl]propanoic;*

- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-dihydroxypropoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(phosphonooxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy)metyl]pyrimidin-2-yl]phenyl phosphat;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;

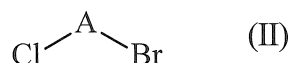
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(dimethylamino)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(15-hydroxy-3-oxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-azapentadec-1-yl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)oxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl]carbamoyl}oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-

- (morpholin-4-yl)ethyl]carbamoyl}oxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl]methoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(dimethylamino)ethyl]carbamoyl}oxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl]methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamoyl}oxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl]methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-3-[2-(2-{3-[(2-{bis(2-methoxyethyl)carbamoyl}oxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl]methoxy)phenyl]-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{2-(3-{[(1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecan-16-ylcarbonyl)oxy]methyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]methoxy}phenyl)propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-{3-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl}pyrimidin-4-yl]methoxy)phenyl]propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{2-(3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]methoxy}phenyl)propanoic;
 - axit (2*R*)-3-(2-{2-(3-{2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]methoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(piperidin-1-yl)ethyl]carbamoyl}oxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl]methoxy]phenyl}propanoic;

- axit (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2R)-3-(2-{[2-(4-{2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
- axit (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl}propanoic;
- axit (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- muói 4-[4-({2-[(2R)-2-carboxy-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl phosphat dinatri;
- 1-[(etoxycarbonyl)oxy]etyl (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-dimetoxypropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoat;
- axit (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[5-(hydroxy metyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;

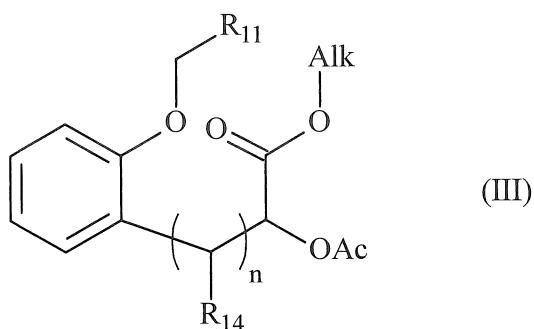
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2'-(hydroxymetyl)-2,5'-bipyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I), quy trình này có đặc trưng là sử dụng hợp chất có công thức (II) làm nguyên liệu ban đầu:



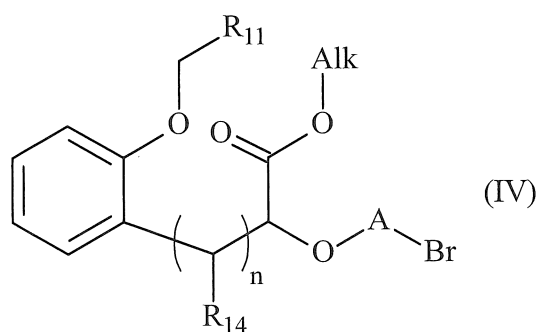
trong đó A là như được định nghĩa cho công thức (I), trong đó 1 liên kết với nguyên tử clo và 2 liên kết với nguyên tử brom,

cho hợp chất có công thức (II) kết hợp với hợp chất có công thức (III):



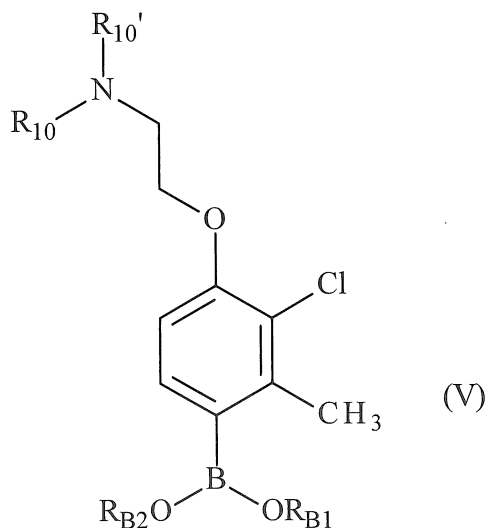
trong đó R₁₁, R₁₄ và n là như được định nghĩa cho công thức (I), và Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để tạo ra hợp chất có công thức (IV):



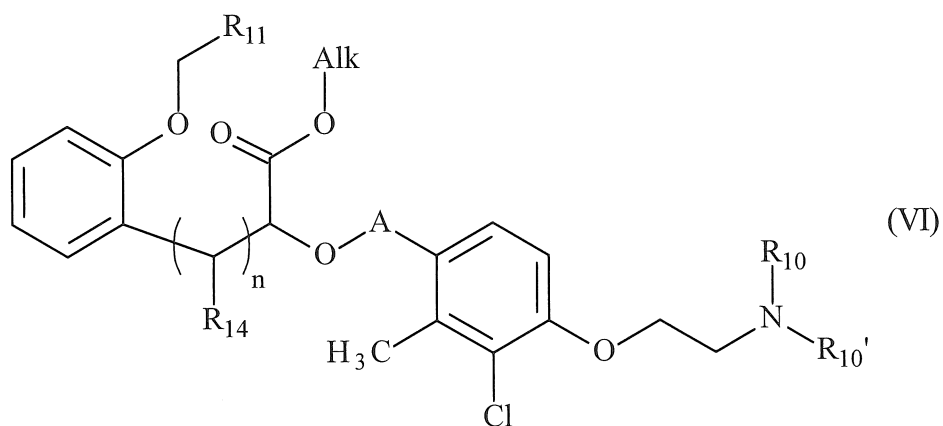
trong đó R_{11} , R_{14} , A và n như được định nghĩa cho công thức (I) và Alk như được định nghĩa trên đây,

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



trong đó R_{10} , và R_{10}' như được định nghĩa cho công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là nguyên tử hydro, nhóm (C_1 - C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} cùng với oxy mà chúng gắn vào tạo thành vòng được metyl hóa tùy ý,

để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



trong đó R_{10} , R_{10}' , R_{11} , R_{14} , A và n như được định nghĩa cho công thức (I) và Alk như được định nghĩa trên đây,

chức este $Alk-O-C(O)-$ của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo ra axit

carboxylic, mà tùy ý có thể được cho phản ứng với rượu có công thức $R_8'-OH$ hoặc hợp chất được clo hóa có công thức $R_8'-Cl$, trong đó R_8' là nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm $-CHRaR_b$, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6), R_a và R_b là như được định nghĩa cho công thức (I),

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

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

Các hợp chất có công thức (II), (III), (V), $R_8'-OH$ và $R_8'-Cl$ có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình phản ứng hóa học thông thường được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành.

Nghiên cứu về tính chất dược lý của các hợp chất của sáng chế cho thấy rằng chúng có hoạt tính thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Khả năng tái kích hoạt quá trình chết tế bào theo chương trình ở các tế bào ung thư là mục đích y học chính trong điều trị các bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn dịch.

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

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

các bệnh máu ác tính, các u tủy, ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ.

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

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

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

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

Ưu tiên là tổ hợp hợp chất có công thức (I) với một chất ức chế EGFR, và các dược phẩm của tổ hợp này.

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

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

Ưu tiên là tổ hợp hợp chất có công thức (I) với một chất ức chế HER2, và các dược phẩm của tổ hợp này.

Ưu tiên là tổ hợp hợp chất có công thức (I) với một chất ức chế RAF, và các dược phẩm của tổ hợp này.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quy trình chung

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

Sắc ký nhanh được thực hiện trên ISCO CombiFlash Rf 200i có các hộp silica-gel được đóng gói sẵn (RediSep® Rf Gold High Performance).

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

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

Việc tinh chế HPLC điều chế được thực hiện trên hệ sắc ký lỏng Armen Spot với cột Gemini-NX® 10 μ M C18, 250 mm $\times$ 50 mm i.d., chạy ở tốc độ dòng 118 mL phút⁻¹ có dò mảng điốt UV (210 – 400 nm) bằng dung dịch 25 mM NH₄HCO₃ trong nước và dung môi rửa giải là MeCN trừ khi được chỉ ra khác.

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

LCMS bazơ: Cột Gemini-NX, 3 μ m, C18, 50 mm $\times$ 3,00 mm i.d. ở 23 °C, với tốc độ dòng 1 mL phút⁻¹ sử dụng 5 mM amoni bicacbonat (Dung môi A) và axetonitril (Dung môi B) với gradien từ 100 % Dung môi A và kết thúc ở 100 % Dung môi B trong khoảng thời gian nhất định/khác nhau.

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

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

(vạch bốn), quint (vạch năm), m (đa vạch), br s (vạch rộng), dd (hai vạch đôi), td (ba vạch đôi), dt (hai vạch ba), ddd (hai vạch hai vạch đôi).

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

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

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

Danh sách các chữ viết tắt

Chữ viết tắt	Tên
Ac	axetyl
AIBN	2-[(1-cyano-1-metyl-etyl)azo]-2-metyl-propannitril
AtaPhos	bis(di- <i>tert</i> -butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin) diclopaladi(II)
DCM	metylen clorua
DIPA	diisopropylamin
DMF	dimetylformamit
DSC	<i>N,N'</i> -disuxinimidyl cacbonat
eq.	đương lượng
Et	etyl
HMDS	hexametyldisilazan
ⁱ Pr	isopropyl
Me	metyl
MeCN	axetonitril
NBS	<i>N</i> -bromosuxinimit

ⁿ Bu	<i>n</i> -butyl
Ph	phenyl
PPh ₃	triphenylphosphin
r.t.	nhiệt độ trong phòng
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
^t BuXPhos	2-di(<i>tert</i> -butylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran

Quy trình chung I

Bước A

Cho 1 đương lượng hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1, 2 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp, 2 đương lượng xesi cacbonat và 0,1 đương lượng bis(PPh₃)paladi(II) diclorua vào một bình. Cho hỗn hợp 1,4-dioxan và nước (4:1, 10 mL/mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 60 °C trong khí quyển argon cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước muối và điều chỉnh độ pH đến 6 bằng dung dịch HCl 2M trong nước, và sau đó chiết bằng DCM. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi từ pha hữu cơ được tách ra bằng áp suất thấp và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng DCM và metanol làm dung môi rửa giải.

Bước B

Hòa tan hợp chất trung gian thu được trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và cho 10 đương lượng Cho LiOH x H₂O vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa nữa. Sau đó, pha loãng bằng nước muối, trung hòa bằng dung dịch HCl 2M trong nước, chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH₄HCO₃ trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau.

Quy trình chung II

Bước A

Hòa tan 1 đương lượng hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 hoặc 1 đương lượng hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3, 2 đương lượng rượu thích hợp (trừ khi được chỉ ra khác) và 2 đương lượng PPh_3 trong toluen khô (0,2M đối với phenol). Cho 2 đương lượng di-*tert*-butyl azodicarboxylat vào và khuấy hỗn hợp ở 60 °C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi bằng áp suất thấp và tinh chế hợp chất trung gian thô bằng sắc ký nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung môi rửa giải.

Bước B

Hòa tan hợp chất trung gian thu được trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và cho 10 đương lượng $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa nữa. Sau đó, pha loãng bằng nước muối, trung hòa bằng dung dịch HCl 2M trong nước, và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau.

Quy trình chung III

Bước A

Cho 1,5 đương lượng DSC và 3 đương lượng TEA vào dung dịch 1 đương lượng hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 trong axetonitril khô (15 mL/mmol) và khuấy hỗn hợp trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cho 2 đương lượng amin thích hợp vào hỗn hợp thu được và khuấy tiếp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bơm hỗn hợp phản ứng trực tiếp vào cột silic oxit nhanh (160 g/mmol, đã nạp EtOAc) và chạy sắc ký sử dụng EtOAc và MeOH (chứa 1,2 % NH_3) làm dung môi rửa giải.

Bước B

Hòa tan sản phẩm của Bước A trong dioxan-nước (1:1, 10 mL/mmol) và cho 10 đương lượng LiOH x H₂O vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa nữa. Sau đó, trung hòa bằng HCl 2M và bơm trực tiếp vào cột RP18 và chạy sắc ký sử dụng dung dịch NH₄HCO₃ 5 mM trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau.

Quy trình chung IV

Bước A

Hòa tan 1 đương lượng dẫn xuất phenol thích hợp, 2 đương lượng dẫn xuất rượu thích hợp, và 2 đương lượng PPh₃ trong toluen khô (0,2M đối với phenol) trong khí quyển N₂, sau đó cho 2 đương lượng di-*tert*-butyl azodicarboxylat vào và khuấy hỗn hợp ở 60 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp và tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải.

Bước B

Hòa tan 1 đương lượng dẫn xuất phenol thu được ở Bước A trong THF khô. Làm lạnh dung dịch xuống -78 °C trong khí quyển argon và sau đó cho nhỏ giọt 1,2 đương lượng ⁿBuLi (1,6M trong hexan) vào. Sau 15 phút, cho nhỏ giọt 1,5 đương lượng 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan vào. Lấy bể làm lạnh ra và để hỗn hợp ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng Chấm dứt phản ứng bằng cách tôi hỗn hợp bằng dung dịch NH₄Cl và chiết bằng EtOAc. Cô đặc các lớp hữu cơ thu gom được bằng áp suất thấp và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải.

Quy trình chung V

1 đương lượng hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1, 3 đương lượng dẫn xuất axit boronic thích hợp, 4,5 đương lượng xesi cacbonat và 0,15 đương lượng bis(PPh₃)paladi(II) diclorua trong dioxan (30 mL/mmol) và nước (15 mL/mmol) được khuấy trong khí quyển N₂ ở 60 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa.

Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó cho 20 đương lượng LiOH x H₂O (832 mg/mmol) vào và khuấy hỗn hợp cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước muối, điều chỉnh độ pH đến 6 bằng HCl 1M, sau đó lọc hỗn hợp và rửa chất kết tủa bằng dioxan. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi trong dịch lọc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch NH₄HCO₃ 25 mM trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế chuẩn bị 1: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

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

Nạp 433 mL dung dịch axit axetic, 13 mL axit sulfuric và 87 mL nước vào bình đáy 2 L có lắp thiết bị khuấy cơ học, nhiệt kế và thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Cho 69,3 g 3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (0,46 mol), 51,9 g axit periodic (0,23 mol) và 104 g iot (0,41 mol) vào dung dịch được khuấy được gia nhiệt đến 60 °C trong 1 giờ. Làm lạnh huyền phù thu được xuống nhiệt độ trong phòng, lọc ra, rửa bằng hỗn hợp axit axetic và nước (5:1) và sau đó bằng dietyl ete. Làm khô chất rắn dạng tinh thể màu be thu được bằng không khí, thu được 6-iodo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 168,3, 155,9, 146,1, 130,8, 126,7, 76,4.

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

Cho 113 mL oxyclozua phosphor và 35 mL N,N-dimetylanilin (0,29 mol) vào bình đáy tròn 1 L có lắp thiết bị khuấy cơ học, nhiệt kế, thiết bị ngưng tụ hồi lưu và ống CaCl₂. Cho từng phần 75,54g 6-iodo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (từ Bước A) (0,27 mol) vào hỗn hợp trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 105 °C trong 1 giờ. Làm lạnh huyền phù thu được xuống 10 °C, lọc và rửa bằng hexan. Cho sản phẩm thô

vào nước đá và khuấy trong 10 phút, lọc ra, và rửa bằng nước lạnh, diethyl ete và làm khô bằng không khí, thu được 4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin ở dạng chất rắn dạng tinh thể màu be.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 172,3, 152,9, 151,9, 131,1, 128,9, 86,5.

Bước C: 5-Bromo-4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Nạp 600 mL MeCN vào bình đáy trong 2 L có lắp thiết bị khuấy cơ học, nhiệt kế và thiết bị sục. Cho 84,9 g 4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin (từ Bước B) (0,29 mol), 50,9 g NBS (0,29 mol) và 8,5 mL phức chất axit tetrafloroboric diethyl ete. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cho làm ba lần 22,9 g (0,12 mol) NBS vào hỗn hợp. Sau khi làm lạnh huyền phù xuống 0 °C và khuấy thêm 1 giờ, lọc chất kết tủa ra, và rửa bằng axetonitril và làm khô bằng không khí, thu được 5-bromo-4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin ở dạng chất rắn dạng tinh thể màu be.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171,3, 152,9, 152,3, 126,0, 112,4, 92,9.

Bước D: 5-bromo-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin

Cho 75,08 g 5-bromo-4-clo-6-iodo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin (từ Bước C) (200 mmol), 53,63 g 2-(4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (240 mmol), 130 g xesi cacbonat (400 mmol), 2,245 g Pd(OAc) $_2$ (10 mmol) và 8,50 g $t\text{BuXPhos}$ (20 mmol) vào bình 2 L. Cho 600 mL THF và 200 mL nước vào, và sau đó khuấy qua đêm ở 70 °C trong khí quyển argon. Làm bay hơi THF, và sau đó thu gom sản phẩm bằng cách lọc. Chiếu sóng siêu âm vào sản phẩm thô trong 250 mL MeCN và lọc lại. Sau đó, kết tinh 5-bromo-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin từ EtOH/THF (2:1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,02 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H).

Bước E: [2-(bromometyl)phenyl]axetat

Cho 60,07 g 2-methylphenyl axetat (400 mmol) và 106,8 g NBS (600 mmol) vào bình 1 L. Cho 500 mL xyclohexan vào, và sau đó đồng thời với khuấy mạnh, cho 3,284 g AIBN (20 mmol) vào trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp ở 80 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa nữa, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng Lọc chất kết tủa ra và rửa bằng xyclohexan. Cô đặc nước cái bằng áp suất thấp, và sản phẩm thô được sử dụng ở Bước B mà không cần tinh chế thêm.

Bước F: Ethyl 2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Cho 23,10 g LiCl khan (545 mmol) và 65,36 g ZnCl₂ khan (479,6 mmol) vào bình 2 L, sau đó làm khô ở 160 °C với áp suất 0,1 mmHg (13 Pa) trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon, cho 26,49 g phôi tiện magie (1090 mmol) và 1 L THF khô được làm lạnh trước (0 °C) vào. Nhúng hỗn hợp thu được vào bể đá, và sau đó khuấy trong 30 phút.

Hòa tan 100 g [2-(bromometyl)phenyl]axetat (từ Bước E) (~ 436 mmol) trong 120 mL THF khô và cho vào các chất vô cơ được làm lạnh từ trước nêu trên trong 15 phút. Sau khi bổ sung hỗn hợp phản ứng, khuấy hỗn hợp thu được trong 45 phút đồng thời giữ nhiệt độ trong khoảng 0-5 °C. Cho 64,82 mL ethyl 2-oxoaxetat (654 mmol, 50 % trong toluen) vào hỗn hợp trong 5 phút và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút nữa.

Loại bỏ các chất vô cơ còn lại ra khỏi hỗn hợp bằng cách lọc, và sau đó cho 500 mL MeOH vào dịch lọc. Khuấy hỗn hợp cho đến khi nhóm axetyl nội phân tử di chuyển từ oxy phenol đến oxy alkyl. Cho 30 mL axit axetic vào hỗn hợp, sau đó làm bay hơi các chất dễ bay hơi bằng áp suất thấp. Cho 350 mL nước vào phần cặn và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng NaHCO₃ bão hòa và bằng nước muối, và sau đó làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi bằng áp suất thấp. Cho 100 mL hexan vào phần cặn và khuấy trong 30 phút ở 0 °C. Thu gom các tinh thể màu trắng được tạo ra bằng cách lọc và rửa bằng hexan, thu được ethyl 2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)-(rac). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

Bước G: Ethyl (2*R*)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat và ethyl (2*S*)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Tách các chất đồng phân đối ảnh của ethyl 2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (từ Bước F) bằng sắc ký không đối xứng chiral. Cột: OD; Dung môi rửa giải: heptan / EtOH; thu gom chất đồng phân đối ảnh rửa giải trước ở dạng ethyl (2*S*)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat với lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99,8 % và thu gom chất đồng phân đối ảnh rửa giải sau ở dạng ethyl (2*R*)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat với lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99,9 %.

Bước H: (4-bromo-2-clo-phenoxy)-trimetyl-silan

Hòa tan 20,8 g 4-bromo-2-clo-phenol (100 mmol) trong 150 mL THF khô, sau đó cho 24,2 g HMDS (150 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85 °C trong khí quyển argon trong 1,5 giờ, sau đó cô đặc bằng áp suất thấp, thu được sản phẩm, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,49 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 0,26 (s, 9H).

Bước I: 4-bromo-2-clo-3-metyl-phenol

Cho nhỏ giọt 48 mL dung dịch ⁿBuLi trong hexan (2,5 M, 120 mmol) vào dung dịch 12,1 g DIPA khô (120 mmol) trong 250 mL THF khô ở -78 °C trong khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút cũng ở nhiệt độ này, sau đó cho nhỏ giọt 28,0 g (4-bromo-2-clo-phenoxy)-trimetyl-silan (từ Bước H) (100 mmol) vào. Sau 2,5 giờ, cho nhỏ giọt 21,3 g MeI (150 mmol) vào, sau đó lấy bể làm lạnh ra và khuấy hỗn hợp qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách tôi bằng 100 mL dung dịch NH₄OH và 200 mL dung dịch NH₄Cl và chiết bằng EtOAc, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Hồi lưu vài lần sản phẩm tối màu thu được với hexan tinh khiết (những phần phân ước 150-150 mL) và lắng gạn, thu được nhựa màu đen ở bên dưới. Cô đặc các pha hữu cơ thu gom được bằng áp suất thấp, thu được 19,0 g 4-bromo-2-clo-3-metyl-phenol, sản phẩm thô này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

Bước J: (4-bromo-2-clo-3-metyl-phenoxy)-trimetyl-silan

Cho 20,8 g HMDS (129 mmol) vào dung dịch 19,0 g 4-bromo-2-clo-3-metyl-phenol (từ Bước I) (86,0 mmol) trong 150 mL THF khô. Khuấy hỗn hợp ở 85 °C trong bình khí argon trong 1,5 giờ và sau đó cô đặc bằng áp suất thấp. (4-bromo-2-clo-3-metyl-phenoxy)-trimetyl-silan thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H).

Bước K: 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Làm lạnh dung dịch 25,2 g (4-bromo-2-clo-3-metyl-phenoxy)-trimetyl-silan (từ Bước J) (86,0 mmol) trong 250 mL THF khô xuống -78 °C trong khí quyển argon và sau đó cho nhỏ giọt 38 mL ⁿBuLi trong hexan (2,5M, 94,6 mmol) vào. Sau 5 phút, cho nhỏ giọt 19,2 g 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (103 mmol) vào. Lấy bể làm lạnh ra và để hỗn hợp ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cho hỗn hợp vào 200 mL dung dịch NH₄Cl và chiết bằng EtOAc. Cô đặc các lớp hữu cơ thu gom được bằng áp suất thấp và cho qua đệm silica gel sử dụng hexan và EtOAc làm dung môi rửa giải. Tái kết tinh sản phẩm thô từ hỗn hợp EtOAc và hexan, thu được 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenol. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

Bước L: 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Hòa tan 10,0 g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (từ Bước K) (37,2 mmol), 8,7 g 2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etanol (60,3 mmol) và 15,8 g PPh₃ (60,3 mmol) trong 100 mL toluen khô và sau đó cho nhỏ giọt 27 mL dietyl azodicarboxylat (60,3 mmol, dung dịch 40 % trong toluen) vào. Khuấy hỗn hợp ở 50 °C trong khí quyển argon trong 1,5 giờ. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi bằng áp suất thấp và cho 100 mL Et₂O vào. Lọc các tinh thể màu trắng được kết tủa ra và rửa bằng Et₂O. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng CHCl₃ và MeOH làm dung môi rửa giải. Kết tinh dầu màu nâu sáng thu được từ hexan, thu được 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,29 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Bước M: Ethyl (2R)-2-axetoxy-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

Cho 9,06 g ethyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (từ Bước G, 36 mmol), 7,12 g 2-clo-4-(clometyl)pyrimidin (44 mmol), 5,97 g K_2CO_3 (44 mmol) và 1,22 g KI (1,22 mmol) vào bình 250 mL. Cho 70 mL DMF vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và sau đó chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được ethyl (2R)-2-axetoxy-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,07 (qm, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

Bước N: Ethyl (2R)-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]-2-hydroxy-propanoat

Hòa tan 8,568 g ethyl (2R)-2-axetoxy-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (từ Bước M) (23 mmol) trong 100 mL etanol, sau đó cho 1,8 mL dung dịch natri etoxit (1,0M trong etanol) vào và khuấy cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được ethyl (2R)-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]-2-hydroxy-propanoat. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,00 (dm, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 1,11 (t, 3H).

Bước O: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1

Hòa tan 17,18 g 5-bromo-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin (từ Bước D, 50 mmol) và 18,52 g ethyl (2*R*)-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl]-2-hydroxy-propanoat (từ Bước N, 55 mmol) trong 250 mL THF khô, sau đó cho 48,87 g Cs₂CO₃ (150 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 70 °C trong N₂ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó cho 2,17 g 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (từ Bước L, 55 mmol), 560 mg AtaPhos (2,5 mmol) và 250 mL H₂O vào, và khuấy hỗn hợp trong nitơ ở 70 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, pha loãng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi tách pha, chiết pha nước bằng EtOAc. Thu gom các lớp hữu cơ và làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tách sản phẩm bằng sắc ký nhanh sử dụng EtOAc và MeOH (chứa 1,2 % NH₃) làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân cân quay.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87(dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,29-4,11 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,15-2,15 (br s, 8H), 3,13 (dd, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

(M+2H)²⁺ = 416,1197.

Ví dụ điều chế chuẩn bị 2: Ethyl (2*R*)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)ethoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-(3-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl]propanoat

Thực hiện theo Quy trình chung I, Bước A và sử dụng 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (br s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,94-6,90 (dm, 1H), 6,78-6,73 (tm, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,51 (dd,

1H), 5,30 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,26-4,00 (m, 4H), 3,17 (dd, 1H), 2,76 (br s, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,42 (br s, 3H), 3,00-2,30 (br s, 8H), 1,86 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

$(M+2H)^{2+} = 445,1524$.

Ví dụ điều chế chuẩn bị 3: Ethyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Thực hiện theo Quy trình chung I, Bước A và sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,74 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,19 (br s, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 3,03-2,41 (m, 13H), 2,56 (dd, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

$(M+2H)^{2+} = 445,1517$.

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4a: 2-[2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Thực hiện theo Quy trình chung IV, dùng 2-iodophenol làm phenol thích hợp và (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ điều chế chuẩn bị 4a.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (dd, 1H), 7,41 (tm, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (td, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 4,03 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4b: 2-[2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Thực hiện theo Quy trình chung IV, dùng 2-iodophenol làm phenol thích hợp và 2-(2-metoxietoxy)etanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4b.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (dm, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,94 (dm, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4c: 2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etoxy]phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Thực hiện theo Quy trình chung IV, dùng 2-iodophenol làm phenol thích hợp và 2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etanol làm rượu thích hợp, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4c. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (dm, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 6,94 (dm, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,71-3,39 (m, 8H), 3,22 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4d: 2-[2-(2-metoxietoxymetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Bước A: 1-bromo-2-(2-metoxietoxymetyl)benzen

Cho từng phần nhỏ 4,03 g natri hydrua (100,8 mmol, 60 % trong dầu, 3 đương lượng) vào 20 mL 2-metoxietanol (672 mmol, 20 đương lượng) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, cho 8,40 g 1-bromo-2-(bromometyl)benzen (33,6 mmol, 1 đương lượng) vào, sau đó lấy hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được 1-bromo-2-(2-metoxietoxymetyl)benzen. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,63 (dd, 2H), 3,51 (dd, 2H), 3,27 (s, 3H).

Bước B: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4d

Chuyển hóa sản phẩm từ Bước A thành boronic este thích hợp theo Quy trình chung IV, Bước B, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4d. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,66 (dd, 2H), 3,59 (dd, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4e: 4,4,5,5-tetrametyl-2-[2-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxymetyl) phenyl]-1,3,2-dioxaborolan

Bước A: 2-[2-[(2-iodophenyl)metoxy]etoxyl]tetrahydropyran

Cho từng phần nhỏ 440 mg natri hydrua (11 mmol, 60 % trong dầu, 1,1 đương lượng) vào dung dịch 2,34 g (2-iodophenyl)metanol (10 mmol, 1 đương lượng) trong 25 mL DMF khô ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, cho 2,5 g 2-(2-bromoetoxyl)tetrahydropyran (12 mmol, 1,2 đương lượng) vào, sau đó lấy hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và khuấy tiếp ở 50 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được 2-[2-[(2-iodophenyl)metoxy]etoxyl]tetrahydropyran. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 4H).

Bước B: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4e

Cho 4,24 mL $^i\text{PrMgCl} \times \text{LiCl}$ (5,52 mmol, 1,3M trong THF, 2 đương lượng) vào dung dịch 1,0 g sản phẩm từ Bước A (2,76 mmol, 1 đương lượng) trong 15 mL THF khô ở 0 °C trong 2 phút. Sau 10 phút khuấy, cho 1,40 mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (6,9 mmol, 2,5 đương lượng) vào, sau đó khuấy ở 0 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất của ví dụ điều chế

chuẩn bị 4e. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,68 (t, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 3H), 3,54-3,49 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 4H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4f: 2-[2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxymetyl]phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Bước A: 4-[(2-bromophenyl)metoxymetyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan

Cho từng phần nhỏ 440 mg natri hydrua (11 mmol, 60 % trong dầu, 1,1 đương lượng) vào dung dịch 1,3 mL (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (11 mmol, 1,1 đương lượng) trong 25 mL DMF khô ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, cho 2,5 g 1-bromo-2-(bromometyl)benzen (10 mmol, 1 đương lượng) vào, sau đó lấy hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được 4-[(2-bromophenyl)metoxymetyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,65 (dd, 2H), 4,36 (qui, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Bước B: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4f

Chuyển hóa sản phẩm từ Bước A thành boronic este thích hợp theo Quy trình chung IV, Bước B, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4f. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,65 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 4,68 (dd, 2H), 4,20 (qui, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,30 (s, 12H), 1,26 (s, 3H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4g: 4,4,5,5-tetrametyl-2-[3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxymetyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan

Bước A: 2-[2-[(3-iodophenyl)metoxy]etoxy]tetrahydropyran

Cho từng phần nhỏ 440 mg natri hydrua (11 mmol, 60 % trong dầu, 1,1 đương lượng) vào dung dịch 2,34 g (3-iodophenyl)metanol (10 mmol, 1 đương lượng) trong 25 mL DMF khô ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, cho 2,5 g 2-(2-bromoetoxy)tetrahydropyran (12 mmol, 1,2 đương lượng) vào, sau đó lấy hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và khuấy ở 50 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được 2-[2-[(3-iodophenyl)metoxy]etoxy]tetrahydropyran. MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 85 (100), 217 (57), 233 (15), 278 (15), 362 (1).

Bước B: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4g

Cho 4,24 mL ⁱPrMgCl x LiCl (5,52 mmol, 1,3M trong THF, 2 đương lượng) vào dung dịch 1,0 g sản phẩm từ Bước A (2,76 mmol, 1 đương lượng) trong 15 mL THF khô ở 0 °C trong 2 phút. Sau 10 phút khuấy, cho 1,40 mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (6,9 mmol, 2,5 đương lượng) vào, sau đó khuấy ở 0 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 3H), 3,55-3,48 (m, 1H), 1,94-1,47 (m, 6H), 1,37 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4h: 2-[3-[2-metoxi-1-(metoxymetyl)etoxy]phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Cho 1954 mg (6,0 mmol, 1,5 đương lượng) xesi cacbonat vào dung dịch 880 mg (4 mmol, 1 đương lượng) 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol và

1371 mg (5,0 mmol, 1,25 đương lượng) [2-metoxi-1-(metoxymetyl)etyl]4-methylbenzensulfonat trong 16 mL DMF và khuấy ở 75 °C trong 16 giờ, sau đó ở 85 °C trong 8 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc bằng áp suất thấp. Cho 25 mL nước muối vào phần cặn và chiết bằng 3 x 25 mL etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4h. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BO}_5$: 322,1952; theo thực tế: 323,2025 (M+H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4i: 2-[4-[2-metoxi-1-(metoxymetyl)etoxi]phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Cho 1954 mg (6,0 mmol, 1,5 đương lượng) xesi cacbonat vào dung dịch 880 mg (4 mmol, 1 đương lượng) 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol và 1371 mg (5,0 mmol, 1,25 đương lượng) [2-metoxi-1-(metoxymetyl)etyl]-4-methylbenzensulfonat trong 16 mL DMF và khuấy ở 75 °C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc bằng áp suất thấp. Cho 25 mL nước muối vào phần cặn và chiết bằng 3 x 25 mL etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4i. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BO}_5$: 322,1952; theo thực tế: 323,2036 (M+H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4j: [(2R)-4,5-diaxetoxi-6-metoxi-2-[[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl]tetrahydropyran-3-yl] axetat

Bước A: Metyl 2,3,4-tri-O-axetyl- α -D-mannopyranosit

Hòa tan 2,25 g (4 mmol) metyl 2,3,4-tri-O-axetyl-6-triphenylmetyl- α -D-mannopyranosit trong 30 mL axit axetic ở 85 °C, sau đó cho 15 mL nước vào và khuấy ở 90 °C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó rót vào nước muối đá lạnh. Lọc hỗn hợp và dịch lọc được chiết bằng diclometan (2 x 10 mL). Làm

khô lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và ethyl axetat làm dung môi rửa giải, thu được methyl 2,3,4-tri-*O*-axetyl- α -*D*-mannopyranosit. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 5,11-5,03 (m, 3H), 4,85 (t, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,11-1,91 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4j

Từ methyl 2,3,4-tri-*O*-axetyl- α -*D*-mannopyranosit và 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, thực hiện theo Quy trình chung IV, Bước A, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4j. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,31 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,15-1,92 (s, 9H), 1,29 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4k: 4,4,5,5-tetramethyl-2-[3-[(2S)-3,4,5,6-tetrametoxytetrahydropyran-2-yl]metoxy]phenyl]-1,3,2-dioxaborolan

Bước A: Metyl-6-triphenylmetyl 2,3,4-tri-*O*-metyl- α -*D*-mannopyranosit

Cho từng phần 2,89 g natri hydrua (60 % trong dầu khoáng, 72,2 mmol, 3,9 đương lượng) vào dung dịch 8,08 g (18,51 mmol) methyl 6-triphenylmetyl- α -*D*-mannopyranosit trong 150 mL DMF ở 0 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Sau đó, cho nhỏ giọt 5,20 mL MeI (11,8 g, 83,3 mmol, 4,5 đương lượng) vào ở 0 °C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cho 10 mL MeOH vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 15 phút, sau đó cô đặc bằng áp suất thấp. Pha loãng phần cặn bằng 200 mL nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và ethyl axetat làm dung môi rửa giải, thu được methyl-6-triphenylmetyl 2,3,4-tri-*O*-metyl- α -*D*-mannopyranosit. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,44-7,23 (m, 15H), 4,85 (d, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (t, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,1 (dd, 1H).

Bước B: methyl 2,3,4-tri-*O*-metyl- α -*D*-mannopyranosit

Hòa tan 1,914 g methyl-6-triphenylmethyl 2,3,4-tri-*O*-methyl- α -*D*-mannopyranosit (4,0 mmol) vào 30 mL axit axetic ở 85 °C, sau đó cho 15 mL nước vào và khuấy ở 90 °C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào nước muối đá lạnh. Lọc hỗn hợp và dịch lọc được chiết bằng diclometan (2 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và ethyl axetat làm dung môi rửa giải, thu được methyl 2,3,4-tri-*O*-methyl- α -*D*-mannopyranosit. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 4,72 (d, 1H), 4,63 (br s, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,22 (m, 1H).

Bước C: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4k

Từ methyl 2,3,4-tri-*O*-methyl- α -*D*-mannopyranosit và 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, thực hiện theo Quy trình chung IV, Bước A, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4k. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,31 (dd, 1H), 7,25 (dm, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (dm, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4l: [(2R)-4,5-diaxetoxy-6-methoxy-2-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]methyl]tetrahydropyran-3-yl] axetat

Từ methyl 2,3,4-tri-*O*-axetyl- α -*D*-mannopyranosit (từ ví dụ điều chế chuẩn bị 4j, Bước A) và 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, thực hiện theo Quy trình chung IV, Bước A, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4l. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,60(m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,23 (t, 1H), 5,13 (dd, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,14-1,92 (s, 9H), 1,27 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4m: 4,4,5,5-tetramethyl-2-[4-[(2S)-3,4,5,6-tetrametoxytetrahydropyran-2-yl]methoxy]phenyl]-1,3,2-dioxaborolan

Từ methyl 2,3,4-tri-*O*-methyl- α -*D*-mannopyranosit (từ ví dụ điều chế chuẩn bị 4j, Bước A) và 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, thực hiện theo Quy

trình chung IV, Bước A, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4m. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7,61 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,37-3,28 (s, 12H), 1,27 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4n: [(2R)-4,5,6-triaxetoxy-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl]tetrahydropyran-3-yl] axetat

Bước A: 1,2,3,4-tetra-O-axetyl- α/β -D-mannopyranoza

Hòa tan 2,36 g 1,2,3,4-tetra-O-axetyl-6-triphenylmetyl- α/β -D-mannopyranoza (4,0 mmol) trong 30 mL axit axetic ở 65 °C, sau đó cho 15 mL nước vào và khuấy ở 65 °C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào nước muối đá lạnh. Lọc hỗn hợp và dịch lọc được chiết bằng diclometan (2 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm dung môi rửa giải, thu được 1,2,3,4-tetra-O-axetyl- α/β -D-mannopyranoza. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 6,06-5,97 (d, 1H), 5,20-5,06 (t, 1H), 5,31-5,18 (dd, 1H), 5,35-5,14 (dd, 1H), 4,89-4,87 (t, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,52-3,34 (m, 2H), 2,20-1,90 (s, 12H).

Bước B: Hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4n

Từ 1,2,3,4-tetra-O-axetyl- α/β -D-mannopyranoza và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, thực hiện theo Quy trình chung IV, Bước A, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4n ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7,60 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,15-6,00 (d, 1H), 5,43-5,15 (m, 3H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 2,19-1,92 (s, 12H), 1,27 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4o: [(3R,4S,6S)-3,4,5-triaxetoxy-6-[[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metoxy]tetrahydropyran-2-yl]metyl axetat

và

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4p: [(2R,3aS,6R,7S)-6,7-diaxetoxy-2-metyl-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metoxy]-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl]metyl axetat

Bước A: 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-axetyl- α/β -D-mannopyranoza

Cho 1 mL anhydrit axetic vào 30 mL HBr trong axit axetic (33 %) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Làm lạnh xuống 0 °C, và cho nhỏ giọt dung dịch 7,50 g 1,2,3,4,6-penta-*O*-axetyl- α/β -D-mannopyranoza (19,2 mmol) trong 30 mL diclometan vào ở 0 °C. khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống 0 °C và rót vào 100 mL nước đá. Pha loãng bằng 120 mL DCM, sau đó các pha được tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước đá lạnh, NaHCO₃ bão hòa và lại bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-axetyl- α/β -D-mannopyranoza. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 6,77 (d, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,35 (dd, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Bước B: Các hợp chất của các ví dụ điều chế chuẩn bị 4o và 4p

Cho nhỏ giọt 1708 mg bạc triflometansulfonat (6,65 mmol, 1,9 đương lượng) trong 15 mL toluen vào dung dịch 819 mg [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol (3,50 mmol, 1 đương lượng), 2015 mg 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-axetyl- α/β -D-mannopyranoza (4,90 mmol, 1,4 đương lượng), 467 mg s-colidin (3,85 mmol, 1,1 đương lượng) trong 100 mL DCM ở -78 °C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 10 phút. Để ấm hỗn hợp từ từ đến nhiệt độ trong phòng (3 giờ), sau đó khuấy trong 10 giờ. Lọc hỗn hợp qua đệm xelit, cô đặc dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4o là sản phẩm rửa giải đầu tiên ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7,69 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 5,15-5,10 (m, 3H), 4,96 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,12-1,91 (s, 12H), 1,29 (s, 12H);

và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4p là sản phẩm rửa giải sau. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7,63 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 5,68 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,01-1,97 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị 4q: [5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]metanol

Hòa tan 113 mg (5-bromopyrimidin-2-yl)metanol (0,6 mmol) và 609 mg 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (2,4 mmol) trong 6 mL dioxan, sau đó cho 353 mg KOAc (3,6 mmol) và 66 mg $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$ (0,09 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong nitơ ở 60 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được sử dụng mà không cần xử lý thêm. MS (M+H): 237,1.

Ví dụ điều chế chuẩn bị 5: etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Thực hiện theo Quy trình chung I, Bước A và [3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol làm boronic este thích hợp, thu được hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 903,2$.

Ví dụ 1: Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2, thực hiện theo Quy trình chung I, Bước B, thu được hợp chất của ví dụ 1. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 860,2559; theo thực tế 431,1349 $(\text{M}+2\text{H})^{2+}$.

Ví dụ 2: Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3, thực hiện theo Quy trình chung I, Bước B, thu được hợp chất của ví dụ 2. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 860,2559; theo thực tế 431,1371 $(\text{M}+2\text{H})^{2+}$.

Ví dụ 3: Axit (2R)-2-{\{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(\{2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl\}metoxy)phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và [3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 3. HRMS được tính toán cho $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2715; theo thực tế: 438,141 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 4: Axit (2R)-2-{\[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 4. HRMS được tính toán cho $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2715; theo thực tế 438,1449 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 5: Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4a, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 5. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{52}ClFN_6O_8S$: 974,324; theo thực tế: 488,1698 ($M+2H$)²⁺.

Vi dụ 6: Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4b, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 6. HRMS được tính toán cho $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962,324; theo thực tế: 482,1695 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 7: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-{2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4c, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 7. HRMS được tính toán cho C₅₃H₅₆ClFN₆O₉S: 1006,3502; theo thực tế: 504,1828 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 8: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-{2-(2-metoxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và [2-(metoxymetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 8. HRMS được tính toán cho C₄₈H₄₆ClFN₆O₇S: 888,2872; theo thực tế: 445,1518 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 9: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-(2-metoxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4d, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 9. HRMS được tính toán cho C₅₀H₅₀ClFN₆O₇S: 932,3134; theo thực tế: 467,164 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 10: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-(2-hydroxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4e, thực hiện theo Quy trình chung I, sau khi hoàn thành phản ứng ở Bước B, điều chỉnh độ pH đến 1 bằng dung dịch HCl 2M trong nước và khuấy cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng dung dịch K₂CO₃ 10 % trong nước, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom

được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 10. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_7\text{FSCl}$: 918,2978; theo thực tế: 460,1572 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$.

Ví dụ 11: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-{[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4f, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 11. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{S}$: 988,3397; theo thực tế: 495,1762 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$.

Ví dụ 12: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-{[(2-hydroxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4g, thực hiện theo Quy trình chung I, sau khi hoàn thành phản ứng ở Bước B, điều chỉnh độ pH đến 1 bằng dung dịch HCl 2M trong nước và khuấy cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng dung dịch K_2CO_3 10 % trong nước, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 12. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$: 918,2978; theo thực tế: 460,1556 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$.

Ví dụ 13: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-{[(1,3-dimetoxypropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4h, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 13. HRMS được tính toán cho $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962,324; theo thực tế: 482,1694 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 14: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-dimetoxypropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4i, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 14. HRMS được tính toán cho $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962,324; theo thực tế: 482,1678 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 15: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol, thực hiện theo Quy trình chung II, sau khi hoàn thành phản ứng ở Bước B, điều chỉnh độ pH đến 1 bằng dung dịch HCl 2M trong nước và khuấy cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng dung dịch K₂CO₃ 10 % trong nước, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH₄HCO₃ trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 15. HRMS được tính toán cho $C_{49}H_{48}N_6O_8FSCl$: 934,2927; theo thực tế: 468,1531 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 16: Metyl 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}- α -D-mannopyranosit

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4j, thực hiện theo Quy trình chung V, thu được hợp chất của ví dụ 16. HRMS được tính toán cho $C_{53}H_{54}ClFN_6O_{11}S$: 1036,3243; theo thực tế: 519,1696 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 17: Metyl 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-2,3,4-tri-*O*-metyl- α -D-mannopyranosit*

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4k, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 17. HRMS được tính toán cho C₅₆H₆₀ClFN₆O₁₁S: 1078,3713; theo thực tế: 540,1936 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 18: Metyl 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}- α -D-mannopyranosit*

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4l, thực hiện theo Quy trình chung V, thu được hợp chất của ví dụ 18. HRMS được tính toán cho C₅₃H₅₄ClFN₆O₁₁S: 1036,3243; theo thực tế: 519,1714 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 19: Metyl 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-2,3,4-tri-*O*-metyl- α -D-mannopyranosit*

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4m, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 19. HRMS được tính toán cho C₅₆H₆₀ClFN₆O₁₁S: 1078,3713; theo thực tế: 540,1925 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 20: 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-D-mannopyranoza*

và

Ví dụ 21: Axit 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-D-mannonic*

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4n, thực hiện theo Quy trình chung V, thu được hợp chất của ví dụ 20 là hợp chất rửa giải trước. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{52}ClFN_6O_{11}S$: 1022,3087; theo thực tế: 512,1611 ($M+2H$)²⁺.

Thu được hợp chất của ví dụ 21 là hợp chất rửa giải sau. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{52}ClFN_6O_{12}S$: 1038,3036; theo thực tế: 520,1604 ($M+2H$)²⁺

Ví dụ 22: 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-[(5*S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}oxy)etylidene]-β-D-mannopyranoza.*

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4o, thực hiện theo Quy trình chung V, thu được hợp chất của ví dụ 22. HRMS được tính toán cho $C_{55}H_{56}ClFN_6O_{12}S$: 1078,335; theo thực tế: 1079,343 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 23: Axit (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(α-D-mannopyranosyloxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4p, thực hiện theo Quy trình chung V, thu được hợp chất của ví dụ 23. HRMS được tính toán cho $C_{53}H_{54}ClFN_6O_{11}S$: 1036,3243; theo thực tế: 519,1682 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 24: Axit (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và [4-(2-hydroxyetyl)phenyl]axit boronic, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 24. HRMS được tính toán cho $C_{48}H_{46}N_6O_6FSCl$: 888,2872; theo thực tế: 445,1512 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 25: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4a, thực hiện theo Quy trình chung I, sau khi hoàn thành phản ứng ở Bước B, điều chỉnh độ pH đến 1 bằng dung dịch HCl 2M trong nước và khuấy cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng dung dịch K₂CO₃ 10 % trong nước, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH₄HCO₃ trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 25. HRMS được tính toán cho C₄₉H₄₈ClFN₆O₈S: 934,2927; theo thực tế: 468,1536 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 26: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Bước A: Etyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[2-[[2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Dung dịch 1,01 g etyl (2*R*)-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]-2-hydroxy-propanoat (từ ví dụ điều chế chuẩn bị 1, Bước E) (3 mmol, 1 đương lượng), 1,17 g axit [2-(2-metoxyetoxy)phenyl]boronic (6 mmol, 2 đương lượng), 2,93 g xesi cacbonat (9 mmol, 3 đương lượng) và 210 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ trong 30 mL dioxan/H₂O (1:1) được khuấy ở 70 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được etyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[2-[[2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 7,08 (t,

1H), 7,02 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,40-4,32 m, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 2,88 (dd, 1H), 1,18 (t, 3H).

Bước B: Ethyl (2R)-2-[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Huyền phù 995 mg sản phẩm thu được ở Bước A (2,2 mmol, 1,1 đương lượng), 687 mg 5-bromo-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (từ ví dụ điều chế chuẩn bị 1, Bước D) (2 mmol, 1 đương lượng) và 1,95 g xesi cacbonat (6 mmol, 3 đương lượng) trong 10 mL THF khô được khuấy ở 70 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được ethyl (2R)-2-[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-[2-(2-metoxietoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

Bước C: Ethyl (2R)-2-[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Cho nhỏ giọt 1 mL BBr₃ (1 mmol, 1M trong DCM, 1 đương lượng) vào dung dịch 760 mg sản phẩm thu được ở Bước B (1 mmol, 1 đương lượng) trong 10 mL DCM khô ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy hỗn hợp cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được ethyl (2R)-2-[5-bromo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-

yl]metoxy]phenyl]propanoat. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 5H), 6,98 (7, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,72 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 1,28 (t, 3H).

Bước D: Ethyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Dung dịch 200 mg sản phẩm của Bước C (0,27 mmol, 1 đương lượng) trong 4 mL dioxan/ H_2O (1:1), 127 mg 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (từ ví dụ điều chế chuẩn bị 1, Bước L) (0,32 mmol, 1,2 đương lượng), 3,1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,05 đương lượng), 11 mg AtaPhos (0,1 đương lượng) và 262 mg xesi cacbonat (0,8 mmol, 3 đương lượng) được khuấy ở 70 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng EtOAc/MeOH (chứa NH_3 1,2 %) làm dung môi rửa giải, thu được ethyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 933,2$.

Bước E: Hợp chất của ví dụ 26

Cho 100 mg $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (2,6 mmol, 20 đương lượng) vào dung dịch 120 mg sản phẩm của Bước D (0,13 mmol) trong 4 mL dioxan/ H_2O (1:1) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng 2M HCl và sau đó bơm trực tiếp vào cột RP18 sử dụng dung dịch NH_4HCO_3 5 mM trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 26. HRMS được tính toán cho $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$: 904,2821; theo thực tế: 453,1496 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$.

Ví dụ 27: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-dihydroxypropoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4f, thực hiện theo Quy trình chung I, sau khi hoàn thành phản ứng ở Bước B, điều chỉnh độ pH đến 1 bằng dung dịch HCl 2M trong nước và khuấy cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng dung dịch K₂CO₃ 10 % trong nước, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH₄HCO₃ trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 27. HRMS được tính toán cho C₅₀H₅₀ClFN₆O₈S: 948,3083; theo thực tế: 475,1621 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 28: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(phosphonooxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Cho nhỏ giọt 140 µL (1,5 mmol, 3 đương lượng) POCl₃ vào dung dịch THF chứa 444 mg hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 (0,5 mmol, 1 đương lượng) và 210 µL TEA (1,5 mmol, 3 đương lượng) trong 5 mL THF khô ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút khuấy, cho 5 mL natri hydroxit (10 mmol, 2M trong nước) vào, và sau đó khuấy ở 50 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Bơm trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột silica gel nhanh 220 g được nạp trước (EtOAc/MeOH [chứa 1,2 % NH₃] – 80/20) sử dụng EtOAc /MeOH (chứa NH₃ 1,2 %) làm dung môi rửa giải theo phương pháp gradien, thu được sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch NH₄HCO₃ 50 mM trong nước và MeOH làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 28. HRMS được tính toán cho C₄₆H₄₃N₆O₉FPSCl: 940,2222; theo thực tế: 471,1194 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 29: 4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a})-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy} etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl phosphat*

Cho nhỏ giọt 140 μ L (1,5 mmol, 3 đương lượng) POCl₃ vào dung dịch THF chứa 444 mg etyl hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 (0,5 mmol, 1 đương lượng) và 210 μ L TEA (1,5 mmol, 3 đương lượng) trong 5 mL THF khô ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút khuấy, cho 5 mL natri hydroxit (10 mmol, 2M trong nước) vào, và sau đó khuấy ở 50 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Bơm trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột silica gel nhanh 220 g được nạp trước (EtOAc/MeOH [chứa 1,2 % NH₃] – 80/20) sử dụng EtOAc /MeOH (chứa NH₃ 1,2 %) làm dung môi rửa giải theo phương pháp gradien, thu được sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 29 sau khi làm đông khô. HRMS được tính toán cho C₄₆H₄₃N₆O₉FPSCl: 940,2222; theo thực tế: 471,1188 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 30: Axit (2*R*)-2-{{(5*S_a})-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic*

Bước A: Etyl (2*R*)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-[3-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Cho 195 mg xesi cacbonat (0,6 mmol) và 222 mg 2-(p-tolylsulfonyloxy)etyl 4-metylbenzensulfonat (0,6 mmol) vào dung dịch DMF chứa 178 mg hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 (0,2 mmol) và khuấy hỗn hợp ở 60 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước muối. Sau khi chiết, rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh sử dụng EtOAc và MeOH (chứa NH₃ 1,2 %) làm dung môi rửa giải, thu được etyl (2*R*)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy-

3-[2-[[2-[3-[2-(*p*-tolylsulfonyloxy)etoxy]phenyl]pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat. MS: $[M+H]^+ = 1087,2$.

Bước B: Hợp chất của ví dụ 30

Cho 92 mg LiOH x H₂O (2,2 mmol) vào dung dịch 120 mg sản phẩm ở Bước A (0,11 mmol) trong 4 mL dioxan/H₂O (1:1) và khuấy ở 60 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng 2M HCl và sau đó bơm trực tiếp vào cột RP18 sử dụng dung dịch NH₄HCO₃ 5 mM trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đổi quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 30. HRMS được tính toán cho C₄₈H₄₆ClFN₆O₇S: 904,2821; theo thực tế: 453,1475 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 31: Axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và 2-(2-metoxyetoxy)etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 31. HRMS được tính toán cho C₅₁H₅₂N₆O₈FSCl: 962,324; theo thực tế: 482,1703 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 32: Axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và 10 đương lượng 2-(2-hydroxyetoxy)etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 32. HRMS được tính toán cho C₅₀H₅₀N₆O₈FSCl: 948,3083; theo thực tế: 475,1613 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 33: Axit (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{2-(4-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 33. HRMS được tính toán cho $C_{53}H_{56}N_6O_9FSCl$: 1006,3502; theo thực tế: 504,183 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 34: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(dimetylamino)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và 2-(dimetylamino)etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 34. HRMS được tính toán cho $C_{50}H_{51}N_7O_6FSCl$: 931,3294; theo thực tế: 466,6709 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 35: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 35. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{52}N_6O_8FSCl$: 974,324; theo thực tế: 488,1677 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 36: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-[(2-{3-(15-hydroxy-3-oxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-azapentadex-1-yl)phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và 2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethoxy]etanol làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 36. HRMS được tính toán cho $C_{56}H_{61}ClFN_7O_{11}S$: 1093,3822; theo thực tế: 547,7006 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 37: Axit (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)oxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]methoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và 1-(4-piperidyl)piperidin làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 37. HRMS được tính toán cho $C_{58}H_{62}ClFN_8O_7S$: 1068,4135; theo thực tế: 1069,419 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 38: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và 10 đương lượng 2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 38. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{54}ClFN_6O_9S$: 992,3345; theo thực tế: 497,1748 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 39: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và 10 đương lượng 2-(2-hydroxyetoxy)etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 39. HRMS được tính toán cho $C_{50}H_{50}ClFN_6O_8S$: 948,3083; theo thực tế: 475,1604 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 40: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và 2-(2-metoxyetoxy)etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 40. HRMS được tính toán cho $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962,324; theo thực tế: 482,1675 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 41: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl]carbamoyl]oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etanamin làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 41. HRMS được tính toán cho $C_{55}H_{59}ClFN_9O_7S$: 1043,3931; theo thực tế: 522,7052 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 42: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(morpholin-4-yl)etyl]carbamoyl}oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và 2-morpholinoetanamin làm amin thích hợp thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 42. HRMS được tính toán cho $C_{54}H_{56}ClFN_8O_8S$: 1030,3615; theo thực tế: 516,1871 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 43: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(dimethylamino)etyl]carbamoyl}oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và *N,N'*-dimetyletan-1,2-diamin làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 43. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{54}ClFN_8O_7S$: 988,3509; theo thực tế: 989,3586 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 44: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(pyrolidin-1-yl)etyl]carbamoyl}oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và 2-pyrolidin-1-yletanamin làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 44. HRMS được tính toán cho $C_{54}H_{56}ClFN_8O_7S$: 1014,3665; theo thực tế: 508,1916 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 45: Axit (2*R*)-3-[2-({2-[3-({[bis(2-metoxyletyl)carbamoyl]oxy}metyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxylphenyl]}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và 2-metoxyletyl)etanamin làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 45. HRMS được tính toán cho C₅₄H₅₇N₇O₉FSCl: 1033,3611; theo thực tế: 517,6883 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 46: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxylphenyl]}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{[(1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaxyclooctadecan-16-ylcacbonyl)oxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và 1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaxyclooctadecan làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 46. HRMS được tính toán cho C₆₀H₆₇N₇O₁₂FSCl: 1163,4241; theo thực tế: 582,7187 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 47: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxylphenyl]}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol, thực hiện theo Quy trình chung II, sau khi hoàn thành phản ứng ở Bước B, điều chỉnh độ pH đến 1 bằng dung dịch HCl 2M trong nước và khuấy cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, trung hòa bằng dung dịch K₂CO₃ 10 % trong nước, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH₄HCO₃ trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đồng phân không đối quang rửa giải sau, thu được hợp chất của ví dụ 47. HRMS được tính toán cho C₄₉H₄₈N₆O₈FSCl: 934,2927; theo thực tế: 468,1538 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 48: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và 2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 48. HRMS được tính toán cho C₅₃H₅₆N₆O₉FSCl: 1006,3502; theo thực tế: 504,1829 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 49: Axit (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và 10 đương lượng 2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 49. HRMS được tính toán cho C₅₂H₅₅N₇O₈FSCl: 991,3505; theo thực tế: 496,6833 (M+2H)²⁺.

Ví dụ 50: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(piperidin-1-yl)etyl]carbamoyl}oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 5 và *N*-(2-aminoetyl)piperidin làm amin thích hợp, thực hiện theo Quy trình chung III, thu được hợp chất của ví dụ 50. HRMS được tính toán cho C₅₅H₅₈ClFN₈O₇S: 1028,3822; theo thực tế: 1029,3893 (M+H)⁺.

Ví dụ 51: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và *N*-(2-hydroxyetyl)morpholin, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 51. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{53}ClFN_7O_7S$: 973,3400; theo thực tế: 487,6785 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 52: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(dimethylamino)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 2 và 2-dimethylaminoetanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 52. HRMS được tính toán cho $C_{50}H_{51}ClFN_7O_6S$: 931,3294; theo thực tế: 466,6722 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 53: Axit (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và 2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 53. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{55}N_7O_8FSCl$: 991,3505; theo thực tế: 496,6822 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 54: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và 10 đương lượng triethylenglycol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 54. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{54}N_6O_9FSCl$: 992,3345; theo thực tế: 497,1743 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 55: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 55. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{52}N_6O_8FSCl$: 974,3240; theo thực tế: 488,1689 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 56: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 và N-(2-hydroxyetyl)morpholin, thực hiện theo Quy trình chung II, thu được hợp chất của ví dụ 56. HRMS được tính toán cho $C_{52}H_{53}N_7O_7FSCl$: 973,3400; theo thực tế: 487,6775 ($M+2H$)²⁺.

Ví dụ 57: Muối 4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl phosphat dinatri

Cho nhỏ giọt 140 μ L $POCl_3$ (1,5 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch THF chứa 444 mg hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 3 (0,5 mmol, 1 đương lượng) và 210 μ L TEA (1,5 mmol, 3 đương lượng) trong 5 mL THF khô ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút khuấy, cho 5 mL natri hydroxit (10 mmol, 2M trong nước) vào, và sau đó khuấy ở 50 °C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa. Sau đó, điều chỉnh độ pH đến 6 bằng TFA, và sau đó bơm trực tiếp hỗn hợp phản ứng này vào cột RP18 sử dụng dung dịch NH_4HCO_3 50 mM trong nước và MeOH làm dung môi rửa giải. Thu gom chất đông phân không đổi quang rửa giải sau. Sau khi làm đông khô, tạo huyền phù chất rắn màu trắng còn lại trong 5 mL dioxan / NH_4HCO_3 bão hòa (1:1). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bơm trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột RP18 sử dụng nước và MeCN làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất của ví dụ 57. HRMS được tính toán cho $C_{46}H_{43}N_6O_9FPSCl$: 940,2222; theo thực tế: 469,1054 ($M-2H$)²⁻.

Ví dụ 58: Axit (2*R*)-3-(2-{[2-(2-{2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Ví dụ 59: Axit (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{[bis(2-hydroxyetyl)amino]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Ví dụ 60: Axit (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[bis(2-hydroxyetyl)amino]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Ví dụ 61: Axit (2*R*)-3-(2-{[2-(2-{[bis(2-hydroxyetyl)amino]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Ví dụ 62: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(2-hydroxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Ví dụ 63: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2-hydroxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Ví dụ 64: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-{2-[(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Ví dụ 65: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(phosphonooxy)metoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Ví dụ 66: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{[(phosphonooxy)metoxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Ví dụ 67: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{[(phosphonooxy)cacbonyl]oxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Ví dụ 68: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-({[(phosphonooxy)cacbonyl]oxy}metyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 69: 1-[(etoxycacbonyl)oxy]etyl (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-({3-[(1,3-dimetoxipropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoat

Bước A: Etyl 1-cloetyl cacbonat

Hòa tan 1 đương lượng etanol và 1,2 đương lượng pyridin vào diclometan (1,2 mL/mmol). Hòa tan 1,05 đương lượng 1-cloetyl cloformat vào ở -78 °C trong khí quyển nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp lạnh này và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Sản phẩm thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước B: Hợp chất của ví dụ 69

Hòa tan 1 đương lượng hợp chất của ví dụ 13 vào DMF (20 ml/mmol) trong nitơ. Hòa tan 6,7 đương lượng Cho Cs₂CO₃ và 8 đương lượng etyl 1-cloetyl cacbonat từ Bước A vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa nữa. Pha loãng hỗn hợp bằng nước muối và chiết bằng DCM, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch NH₄HCO₃ 5 mM trong nước và axetonitril làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất của ví dụ 69. HRMS được tính toán cho C₅₆H₆₀ClFN₆O₁₁S: 1078,3713; theo thực tế: 1079,3796 và 1079,3786 (M+H).

Ví dụ 70: 1-[(dimetylcarbamoil)oxy]etyl (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-({3-[(1,3-dimetoxipropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoat

Ví dụ 71: Axit (2*R*)-2-{[5-{2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 72: Axit (2*R*)-2-{[5-{3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 73: Axit (2*R*)-2-{[5-{2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(phosphonooxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 74: Axit (2*R*)-2-{[5-{3,5-diclo-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(phosphonooxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 75: Axit 2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-hydroxy-3-[2-({2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 76: Axit 2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-4-hydroxy-3-[2-({2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]butanoic

Ví dụ 77: Axit 2-*O*-[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,4-dideoxy-3-[2-({2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]pentonic

Ví dụ 78: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 79: Axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và [5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-pyridyl]metanol, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 79. HRMS được tính toán cho $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; theo thực tế: 438,6428 ($M+2H$)²⁺

Ví dụ 80: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[6-(hydroxymetyl)pyridazin-4-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 81: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[6-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Ví dụ 82: Axit (2*R*)-2-{[(5*S*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-({2'-(hydroxymetyl)-2,5'-bipyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl)propanoic

Từ hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 1 và hợp chất của ví dụ điều chế chuẩn bị 4q, thực hiện theo Quy trình chung I, thu được hợp chất của ví dụ 82. HRMS được tính toán cho $C_{45}H_{42}ClFN_8O_6S$: 876,2621; theo thực tế: 439,1402 ($M+2H$)²⁺.

Thử nghiệm được lý

Ví dụ A: Ước chế Mcl-1 theo phương pháp phân cực phát huỳnh quang

Khả năng liên kết tương đối của mỗi hợp chất được xác định nhờ quá trình phân cực phát huỳnh quang (FP - Fluorescence Polarisation). Phương pháp này sử dụng phối tử được đánh dấu floesxein (Floesxein-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; mw 2,765), phối tử này liên kết với protein Mcl-1 (sao cho Mcl-1 tương ứng với số truy cập gốc UniProtKB®: Q07820), dẫn đến tăng tính dị hướng như xác định được ở các đơn vị phân cực mili (mP - milli-polarisation) bằng thiết bị đọc. Việc bổ sung hợp chất mà liên kết cạnh tranh với cùng một vị trí với phối tử này sẽ dẫn đến tỷ lệ không liên kết của phối tử cao hơn trong hệ thống như được minh chứng bởi sự giảm đơn vị mP.

Chuẩn bị hoạt pha loãng 11 điểm của mỗi hợp chất trong DMSO và chuyển 2 μ l vào đĩa 384 lỗ, liên kết yếu, đáy phẳng (nồng độ DMSO cuối là 5 %). Sau đó, cho 38 μ l dung dịch đệm (10 mM axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazintansulfonic [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7,4), chứa phôi tử được đánh dấu floesxein (nồng độ cuối là 1 nM) và protein Mcl-1 (nồng độ cuối là 5 nM) vào.

Ủ các đĩa thử nghiệm trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi xác định FP bằng thiết bị đọc Biomek Synergy2 (Kích thích 528 nm, Phát xạ 640 nm, Ngưỡng 510 nm) và tính toán các đơn vị mP. Sự liên kết khi tăng liều lượng hợp chất thử nghiệm được biểu thị dạng mức giảm phần trăm mP so với khoảng được thiết lập giữa ‘chỉ 5 % DMSO’ và các đối chứng ‘ức chế 100 %’. Đường cong đáp ứng nồng độ 11 điểm được vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình log 4 thông số (Sigmoidal Dose-Response Model) và xác định nồng độ ức chế mà tại nồng độ này mP (IC₅₀) giảm 50 %. Các kết quả thu được được nêu trong Bảng 1 dưới đây.

Các kết quả này cho thấy các hợp chất của sáng chế ức chế sự tương tác giữa protein Mcl-1 và peptit phát huỳnh quang được mô tả trên đây.

Ví dụ B: Tính độc hại tế bào in vitro

Những thử nghiệm về tính độc hại tế bào được thực hiện trên dòng tế bào đa u tủy H929.

Phân phối các tế bào này vào vào các vi đĩa và cho tiếp xúc với các hợp chất thử nghiệm trong 48 giờ. Sau đó, khả năng sống sót của tế bào được định lượng bằng thử nghiệm so màu, thử nghiệm vi cây tetrazoli (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Các kết quả được biểu thị bằng IC₅₀ (nồng độ của hợp chất mà tại nồng độ này hợp chất làm 50% tế bào sống sót) và được nêu trong Bảng 1 dưới đây.

Các kết quả cho thấy các hợp chất của sáng chế là các chất gây độc hại tế bào.

Bảng 1: IC₅₀ đối với ức chế Mcl-1 (thử nghiệm phân cực phát huỳnh quang) và đối với tính độc hại tế bào trên các tế bào H929

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929
Hợp chất của ví dụ 1	8,4E-09	9,31E-09	Hợp chất của ví dụ 19	4,95E-09	2,47E-09
Hợp chất của ví dụ 2	1,32E-08	1,59E-08	Hợp chất của ví dụ 20	4,35E-09	5,68E-08
Hợp chất của ví dụ 3	4,05E-09	4,08E-09	Hợp chất của ví dụ 21	4,85E-09	>1,50E-07
Hợp chất của ví dụ 4	4,9E-09	3,64E-09	Hợp chất của ví dụ 22	5,5E-09	5,97E-09
Hợp chất của ví dụ 5	3,7E-09	1,65E-09	Hợp chất của ví dụ 23	2,7E-09	3,97E-08
Hợp chất của ví dụ 6	1,57E-08	3,25E-09	Hợp chất của ví dụ 24	3,15E-09	2,55E-09
Hợp chất của ví dụ 7	3,75E-09	4,45E-09	Hợp chất của ví dụ 25	3,45E-09	1,00E-08
Hợp chất của ví dụ 8	7,35E-09	2,07E-09	Hợp chất của ví dụ 26	3,45E-09	1,72E-09
Hợp chất của ví dụ 9	8,15E-09	1,40E-09	Hợp chất của ví dụ 27	2,2E-09	1,39E-08
Hợp chất của ví dụ 10	1,09E-08	2,79E-09	Hợp chất của ví dụ 28	4,15E-09	4,84E-08
Hợp chất của ví dụ 11	4,05E-09	1,99E-09	Hợp chất của ví dụ 29	4,6E-09	2,27E-08
Hợp chất của ví dụ 12	4,25E-09	3,82E-09	Hợp chất của ví dụ 30	4,5E-09	3,60E-09
Hợp chất của ví dụ 13	5,1E-09	3,59E-09	Hợp chất của ví dụ 31	3,85E-09	1,68E-09
Hợp chất của ví dụ 14	6,15E-09	3,37E-09	Hợp chất của ví dụ 32	1,53E-08	1,68E-09
Hợp chất của ví dụ 15	2,75E-09	3,59E-09	Hợp chất của ví dụ 33	2,24E-08	1,18E-09
Hợp chất của ví dụ 16	7,2E-09	3,71E-08	Hợp chất của ví dụ 34	7,1E-09	4,76E-09
Hợp chất của ví dụ 17	4,8E-09	3,03E-09	Hợp chất của ví dụ 35	5,15E-09	4,76E-09
Hợp chất của ví dụ 18	4,1E-09	1,39E-08	Hợp chất của ví dụ 36	4,65E-09	7,59E-08
Hợp chất của ví dụ 37	6,3E-09	2,05E-08	Hợp chất của ví dụ 60	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 38	2,8E-09	2,76E-09	Hợp chất của ví dụ 61	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 39	3,05E-09	3,25E-09	Hợp chất của ví dụ 62	ND	ND

Hợp chất của ví dụ 40	3,75E-09	6,15E-09	Hợp chất của ví dụ 63	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 41	3,45E-09	9,08E-08	Hợp chất của ví dụ 64	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 42	4,45E-09	4,45E-08	Hợp chất của ví dụ 65	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 43	4,55E-09	3,11E-08	Hợp chất của ví dụ 66	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 44	3,7E-09	2,87E-08	Hợp chất của ví dụ 67	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 45	3,2E-09	4,58E-09	Hợp chất của ví dụ 68	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 46	2,55E-09	2,34E-08	Hợp chất của ví dụ 69	7,6E-08	ND
Hợp chất của ví dụ 47	4,05E-09	1,82E-08	Hợp chất của ví dụ 70	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 48	3,85E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 71	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 49	4,65E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 72	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 50	6,6E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 73	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 51	4,15E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 74	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 52	3,7E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 75	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 53	4,65E-9	ND	Hợp chất của ví dụ 76	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 54	4,6E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 77	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 55	6,35E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 78	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 56	4,75E-09	ND	Hợp chất của ví dụ 79	7,6E-09	ND
Hợp chất của ví dụ 57	4,6E-09	2,27E-08	Hợp chất của ví dụ 80	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 58	ND	ND	Hợp chất của ví dụ 81	ND	ND
Hợp chất của ví dụ 59	ND	ND	Hợp chất của ví dụ 82	7,7E-09	ND

ND: không xác định

Ví dụ C: Định lượng dạng phân cắt của PARP *in vivo*

Khả năng của các hợp chất của sáng chế trong việc gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình, được xác định bằng cách xác định mức PARP được tách ra, được đánh giá bằng mẫu ghép khác loại của các tế bào đa u tủy AMO-1.

1.10^7 tế bào AMO-1 được ghép dưới da vào chuột được ức chế miễn dịch (giống SCID). Từ 12 đến 14 ngày sau khi ghép, xử lý những động vật này bằng cách cho dùng các hợp chất khác nhau theo đường tĩnh mạch hoặc đường miệng. Sau khi xử lý, thu hồi khối u và phân giải, và dạng được tách ra của PARP được định lượng trong các sản phẩm phân giải khối u.

Việc định lượng được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", thử nghiệm này dành riêng để xác định dạng tách ra của PARP. Nó được biểu thị ở dạng yếu tố hoạt hóa tương ứng với tỷ lệ giữa lượng PARP được tách ra ở chuột được xử lý chia cho lượng PARP được tách ra ở chuột đối chứng.

Các kết quả cho thấy các hợp chất của sáng chế có khả năng gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình ở các tế bào khối u AMO-1 *in vivo*.

Ví dụ D: Hoạt tính chống khối u *in vivo*

Hoạt tính chống khối u của các hợp chất của sáng chế được đánh giá bằng mẫu ghép khác loại của các tế bào đa u tủy AMO-1.

1×10^7 tế bào AMO-1 được ghép dưới da vào chuột được ức chế miễn dịch (giống SCID).

Từ 6 đến 8 ngày sau khi ghép, khi khối u đạt khoảng 150 mm^3 , chuột được xử lý bằng cách cho dùng các hợp chất khác nhau hàng ngày (5 ngày xử lý). Khối lượng khối u được xác định hai lần một tuần từ khi bắt đầu xử lý.

Các kết quả thu được bằng cách sử dụng tỷ lệ $\Delta T/C$ (tức là thông số định lượng về hoạt tính của một sản phẩm, được định nghĩa là tỷ lệ khối lượng khối u của nhóm được xử lý / khối lượng khối u của nhóm đối chứng không được xử lý) cho thấy các hợp chất của sáng chế làm giảm đáng kể khối u trong giai đoạn xử lý.

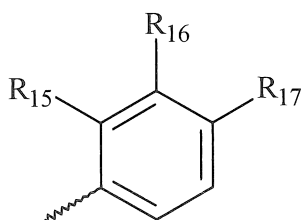
Ví dụ F: Dược phẩm: Viên nén

1000 viên nén chứa liều lượng 5 mg hợp chất được chọn từ các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 82	5 g
Tinh bột mỳ	20 g
Tinh bột ngô	20 g
Lactose	30 g
Magie stearat	2 g
Silic oxit	1 g
Hydroxypropylxetuloza.....	2 g

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

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

- ♦ Cy₅ là nhóm heteroaryl,



- ♦ Cy₆ là

hoặc Cy₆ là nhóm heteroaryl mà được thế bằng nhóm được chọn từ -O-P(O)(OR₂₀)₂; -O-P(O)(O⁻)₂; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; hydroxy; hydroxy(C₁-C₆)alkyl; -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl; hoặc -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,

- ♦ R₁₅ là nguyên tử hydro; nhóm -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ; hoặc nhóm -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl,
- ♦ R₁₆ là nguyên tử hydro; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl; nhóm -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl; nhóm (CH₂)_r-Y-X-O-P(O)(OR₂₀)₂; nhóm -O-P(O)(O⁻)₂; nhóm -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; nhóm -(CH₂)_p-O-C(O)-NR₂₂R₂₃; hoặc nhóm -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,
- ♦ R₁₇ là nguyên tử hydro; nhóm -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; nhóm -O-P(O)(OR₂₀)₂; nhóm -O-P(O)(O⁻)₂; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl; nhóm -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl; nhóm -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ; hoặc axit aldonic,
- ♦ X là nhóm -(CH₂)_s- hoặc nhóm -C(O)-,

- ◆ Y là một liên kết hoặc nguyên tử oxy,
- ◆ R₁₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl,
- ◆ R₁₉ là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,
- ◆ R₂₀ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R₂₁ và R₂₁', độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,

hoặc các phần tử thế của cặp (R₂₁, R₂₁') cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, mà ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ R₂₂ là nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm -(CH₂)_p-NR₂₄R₂₄', hoặc nhóm -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀,
- ◆ R₂₃ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl,

hoặc các phần tử thế của cặp (R₂₂, R₂₃) cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 18 nguyên tử vòng, mà ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm heteroxycloalkyl,

- ◆ R₂₄ và R₂₄', độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc các phần tử thế của cặp (R₂₄, R₂₄') cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, mà ngoài nguyên tử nitơ, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được

chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần phải hiểu rằng vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ♦ n là số nguyên bằng 1,
- ♦ p là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2,
- ♦ q là số nguyên bằng 1, 2, 3 hoặc 4,
- ♦ r và s độc lập là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

với điều kiện là R₁₅, R₁₆ và R₁₇ không đồng thời là nguyên tử hydro và R₁₅ không phải là nhóm metoxyetoxy,

cần phải hiểu rằng:

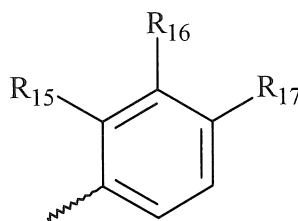
- "aryl" là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" là nhóm hai vòng hoặc đơn vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, có ít nhất một góc thơm và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm hai vòng hoặc đơn vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 nguyên tử vòng,
- "heteroxycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm hai vòng hoặc đơn vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 nguyên tử vòng, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, chúng có thể gồm các hệ vòng ngưng tụ, nối cầu hoặc spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl nêu trên và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy có thể được thế bằng từ một 1 đến 5 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, oxo (hoặc N-

oxit nếu thích hợp), nitro, xyano, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-(C=NR')-OR''$, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, cần phải hiểu rằng R' và R'' , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, và cần phải hiểu rằng một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế khả thi nêu trên có thể được đoteri hóa,

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

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{14} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm hydroxymetyl hoặc nhóm hydroxyetyl.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Cy_5 là nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm pyrazinyl hoặc nhóm pyridinyl.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Cy_6 là



trong đó R_{15} , R_{16} và R_{17} là như được định nghĩa trong điểm 1.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{16} và R_{17} là nguyên tử hydro và R_{15} là nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{15} và R_{17} là nguyên tử hydro

và R_{16} là nhóm hydroxy; nhóm hydroxy(C_1 - C_6)alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O^-)_2$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; nhóm $(CH_2)_r-Y-X-O-P(O)(OR_{20})_2$ hoặc nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{15} và R_{16} là nguyên tử hydro và R_{17} là nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O^-)_2$; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy(C_1 - C_6)alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc axit aldonic.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

- axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)-5-\{3\text{-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}\}-6-(4\text{-flophenyl})\text{thieno}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-4-yl}\}oxy\}-3-(2-\{[2-(3\text{-hydroxyphenyl})\text{pyrimidin-4-yl}\}metoxy\}phenyl)propanoic$;
- axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)-5-\{3\text{-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}\}-6-(4\text{-flophenyl})\text{thieno}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-4-yl}\}oxy\}-3-(2-\{[2-(4\text{-hydroxyphenyl})\text{pyrimidin-4-yl}\}metoxy\}phenyl)propanoic$;
- axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)-5-\{3\text{-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}\}-6-(4\text{-flophenyl})\text{thieno}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-4-yl}\}oxy\}-3-[2-(\{2-[3\text{-(hydroxymetyl)phenyl}\}pyrimidin-4-yl\}metoxy)phenyl]propanoic$;
- axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)-5-\{3\text{-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}\}-6-(4\text{-flophenyl})\text{thieno}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-4-yl}\}oxy\}-3-[2-(\{2-[4\text{-(hydroxymetyl)phenyl}\}pyrimidin-4-yl\}metoxy)phenyl]propanoic$;
- axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)-5-\{3\text{-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}\}-6-(4\text{-flophenyl})\text{thieno}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-4-yl}\}oxy\}-3-\{2-[2-(\{2-[2,2\text{-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl}\}metoxy)phenyl\}pyrimidin-4-yl\}metoxy]phenyl\}propanoic$;
- axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)-5-\{3\text{-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}\}-6-(4\text{-flophenyl})\text{thieno}[2,3\text{-}d]\text{pyrimidin-4-yl}\}oxy\}-3-\{2-[2-(\{2-[2-(2\text{-metoxyetoxy)etoxy}phenyl\}pyrimidin-4-yl\}metoxy)phenyl\}propanoic$;

- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{\[2-(2-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(\{2-[2-(metoxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl\}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2-metoxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2-hydroxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{\[2-(2-{\[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-hydroxyetoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-dimetoxypropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-dimetoxypropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(\{2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl\}metoxy)phenyl]propanoic;

- metyl 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-α-*D*-mannopyranosit;*
- metyl 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-2,3,4-tri-*O*-metyl-α-*D*-mannopyranosit;*
- metyl 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-α-*D*-mannopyranosit;*
- metyl 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-2,3,4-tri-*O*-metyl-α-*D*-mannopyranosit;*
- 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-*D*-mannopyranoza;*
- axit 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-*D*-mannonic;*
- 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}oxy)etyliden]-β-*D*-mannopyranoza;*
- axit (2*R*)-2-{{(5*S_a)}-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{{(α-*D*-mannopyranosyloxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;*

- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-dihydroxypropoxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(phosphonooxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}etyl]phenoxy}metyl)pyrimidin-2-yl]phenyl phosphat;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{\[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-

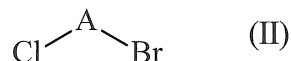
- {2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl]methoxy}phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(15-hydroxy-3-oxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-azapentadec-1-yl)phenyl]pyrimidin-4-yl}methoxy)phenyl]propanoic;
 - axit (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)oxy]methyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]methoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]methoxy}phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)carbamoyl]oxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;

- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(morpholin-4-yl)etyl]carbamoylet)oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(dimethylamino)etyl]carbamoylet)oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-(pyrolidin-1-yl)etyl]carbamoylet)oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-3-[2-({2-[3-({[bis(2-metoxylet)carbamoylet]oxy)metyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy)phenyl]-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{[(1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaxyclooctadecan-16-ylcarbonyl)oxy]metyl}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-metoxylet)etoxy]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic;
- axit (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-

- [[([2-(piperidin-1-yl)ethyl]carbamoyl)oxy)methyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl)methoxy}phenyl)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)pyrimidin-4-yl)methoxy}phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoic;
 - muối 4-[4-(2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}ethyl]phenoxy)methyl]pyrimidin-2-yl]phenyl phosphat dinatri;
 - 1-[(etoxycarbonyl)oxy]ethyl (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-dimethoxypropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl}propanoat;
 - axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-[(2-[5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl)methoxy]phenyl]propanoic;

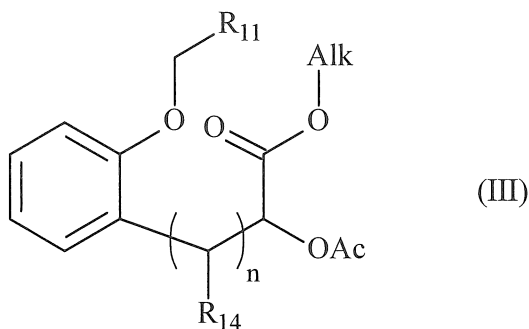
- axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2'-(hydroxymetyl)-2,5'-bipyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic.

9. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (II) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:



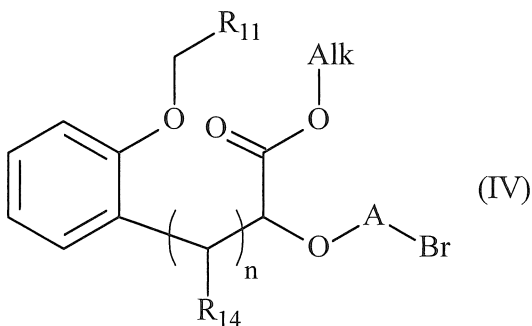
trong đó A là như được định nghĩa cho công thức (I), trong đó 1 liên kết với nguyên tử clo và 2 liên kết với nguyên tử brom,

cho hợp chất có công thức (II) kết hợp với hợp chất có công thức (III):



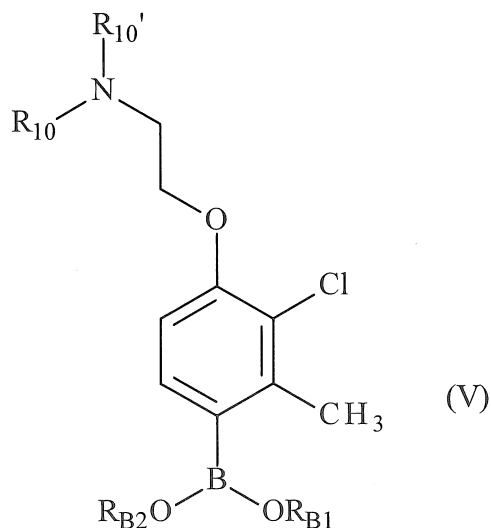
trong đó R₁₁, R₁₄ và n là như được định nghĩa cho công thức (I), và Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để tạo ra hợp chất có công thức (IV):



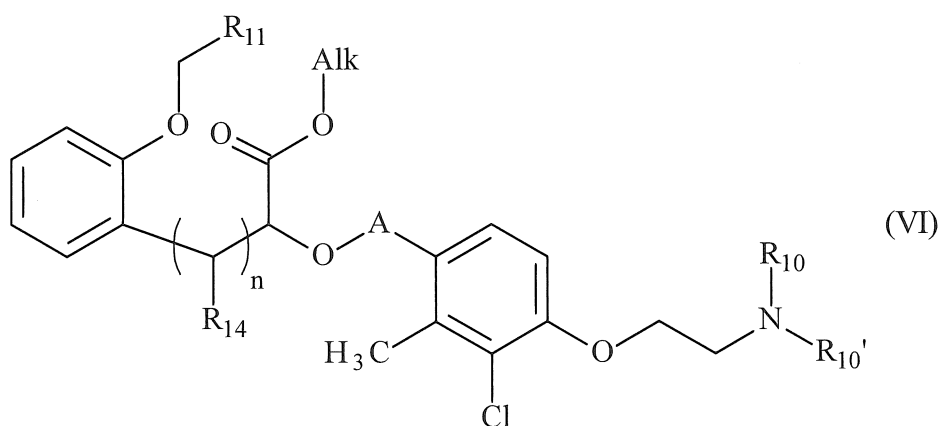
trong đó R_{11} , R_{14} , A và n như được định nghĩa cho công thức (I) và Alk như được định nghĩa trên đây,

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



trong đó R_{10} và R_{10}' là như được định nghĩa cho công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là nguyên tử hydro, nhóm (C_1 - C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} cùng với oxy mà chúng gắn vào tạo thành vòng được methyl hóa tùy ý,

để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



trong đó R_{10} , R_{10}' , R_{11} , R_{14} , A và n như được định nghĩa cho công thức (I) và Alk như được định nghĩa trên đây,

chức este Alk-O-C(O)- của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo ra

axit carboxylic, mà tùy ý có thể được cho phản ứng với rượu có công thức $R_8'-OH$ hoặc hợp chất được clo hóa có công thức $R_8'-Cl$, trong đó R_8' là nhóm $(C_1-C_8)alkyl$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thể, nhóm $-CHRaR_b$, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6), R_a và R_b là như được định nghĩa cho công thức (I),

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

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

10. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dụng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.
11. Tổ hợp của hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 với tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây độc gen, các chất độc gián phân, các chất chống chuyển hóa, các chất ức chế proteasom, các chất ức chế kinaza và các kháng thể.
12. Dược phẩm chứa tổ hợp theo điểm 11 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.