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

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

(11) **1-0045754**

(51)[2020.01] **C07D 401/10**; A61K 31/5025; A61K 31/519; A61P 35/00; C07D 513/04; A61K 31/4709; C07D 413/10; C07D 417/10; C07D 487/04; C07D 403/10

(13) **B**

(21) 1-2021-08298
(22) 29/05/2020
(86) PCT/EP2020/065024 29/05/2020
(87) WO2020/239999 03/12/2020
(30) 62/855,144 31/05/2019 US; 62/907,833 30/09/2019 US
(45) 26/05/2025 446
(43) 25/05/2022 410A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
(72) BARBAY, J. Kent (US); CHAI, Wenying (US); ECCLES, Wendy (US); HACK, Michael D. (US); HERRMANN, Aaron T. (US); JONES, William M. (US); KRAWCZUK, Paul J. (US); KREUTTER, Kevin D. (US); LEBSACK, Alec D. (US); PIPPEL, Daniel J. (US); ROVIRA, Alexander R. (US); WOLIN, Ronald L. (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) CHẤT ỨC CHẾ PHÂN TỬ NHỎ CỦA KINAZA CẢM ỨNG NF-KB VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-08298

(57) Sáng chế này đề cập đến các hợp chất ức chế NIK và những dược phẩm chứa các hợp chất này, cũng như các phương pháp sử dụng chúng. Các hợp chất và dược phẩm này được đánh giá là hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh như ung thư (chẳng hạn như các bệnh lý tế bào B ác tính bao gồm bệnh bạch cầu, ung thư hạch bạch huyết và u tủy), chứng rối loạn viêm, rối loạn tự miễn, rối loạn miễn dịch ngoài da như mụn mủ ở lòng bàn tay bàn chân và viêm tuyến mồ hôi mủ, và rối loạn chuyển hóa như béo phì và tiểu đường.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Kinaza cảm ứng NF-κB (được gọi là NIK, còn được gọi là MAP3K14) là yếu tố điều hòa và yếu tố thúc đẩy của tầng NIK không hợp chuẩn, và do đó thể hiện mục tiêu hấp dẫn để can thiệp điều trị. Sáng chế này đề cập đến các hợp chất ức chế NIK và dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất và dược phẩm này được đánh giá là hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh như ung thư (chẳng hạn như các bệnh lý tế bào B ác tính bao gồm bệnh bạch cầu, ung thư hạch bạch huyết và u tủy), chứng rối loạn viêm, rối loạn tự miễn, rối loạn miễn dịch ngoài da như mụn mủ ở lòng bàn tay bàn chân và viêm tuyến mồ hôi mủ, và rối loạn chuyển hóa như béo phì và tiểu đường. Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

NIK là yếu tố phiên mã kinaza serin/threonin hỗ trợ sự biểu hiện của các gen khác nhau liên quan đến rối loạn đáp ứng miễn dịch, rối loạn tăng sinh tế bào, sự gắn kết, cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis) và chất gây ung thư. Do vai trò điều hòa hệ thống miễn dịch này, sự ức chế NIK ngăn chặn một số đường phía hạ nguồn tạo ra các phân tử gây viêm. Chứng nhận sinh học lâm sàng đã xác nhận vai trò quan trọng đối với một số đường phụ thuộc NIK trong các bệnh tự miễn dịch. Xem, ví dụ như S. V. Navarra et al., *The Lancet*, 2011;377(9767):721-31. Sự hoạt hóa phiên mã phụ thuộc NIK là đường truyền tín hiệu được kiểm soát chặt chẽ, thông qua các biến cố tuần tự bao gồm quá trình phosphoryl hóa và phân giải protein. Trong đường hoạt hóa NIK, được gọi là đường không chuẩn, quá trình hoạt hóa được thực hiện bằng cách phosphoryl hóa tiểu phần phức hợp xúc tác IKKα, dẫn đến sự phân giải một phần protein sản phẩm của gen p100, giải phóng protein liên kết ADN p52 mà sau đó sẽ dị hóa với một protein liên kết ADN RelB khác, chuyển đến nhân và làm trung gian biểu hiện gen. Đường không chuẩn do phối tử hoạt hóa như phối tử CD40, yếu tố hoạt hóa tế bào B (BAFF), phối tử thụ thể lymphotoxin β, chất cảm ứng yếu liên quan đến TNF (TWEAK), và chất hoạt hóa thụ thể của phối tử kappa-B yếu tố nhân (RANKL), còn được gọi là thành viên của siêu họ thụ thể yếu tố hoại tử khối u 11 (TNFSF11). NIK đã được chứng minh là cần thiết để hoạt hóa đường theo các phối tử này (S.-C. Sun, *Nat Rev Immunol. (Tạp chí*

miễn dịch học tự nhiên) 2017, 17(9), 545-558). Do vai trò của nó, biểu hiện NIK được điều hòa chặt chẽ. Trong điều kiện bình thường không được kích thích, mức protein NIK là rất thấp. Điều này là do sự tương tác của nó với baculoviral-IAP-lặp lại-chứa-3 (BIRC3, còn được gọi là CIAP2) và một loạt các yếu tố liên quan đến thụ thể TNF (TRAF2 và TRAF3), là các ligaza ubiquitin và dẫn đến suy thoái NIK. Người ta cho rằng khi đường không chuẩn được phối tử kích thích trong điều kiện bệnh lý/bất thường, các thụ thể được hoạt hóa lúc này sẽ cạnh tranh với TRAF, phân ly các phức hợp TRAF-BIRC3-NIK và do đó làm tăng mức NIK (Để có phân tích chi tiết hơn về tình trạng kỹ thuật này, xem ví dụ: S.-C. Sun (nêu trên) và Thu và Richmond, *Cytokine Growth (Tăng trưởng Cytokine) F. R.* 2010, *21*, 213-226). Như được biểu thị ở trên, NIK có vai trò hỗ trợ các rối loạn đáp ứng miễn dịch, rối loạn tăng sinh tế bào, sự gắn kết, cơ chế gây chết tế bào theo chương trình và chất gây ung thư, vì vậy sự tăng mức NIK là không mong muốn và một cách để giảm thiểu hoặc loại bỏ tác dụng phụ liên quan đến sự gia tăng đó là ức chế NIK.

BAFF/BAFF-R là mục tiêu điều trị đã được chứng nhận lâm sàng mà sự ức chế được cho là có lợi cho việc điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Belimumab (kháng thể kháng BAFF) đã được phê duyệt để điều trị bệnh nhân mắc SLE dương tính trong huyết thanh (S. V. Navarra et al., *The Lancet*, 2011;377(9767):721-31). Đường CD40L/CD40 đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa tế bào B phụ thuộc T, sự viêm/miễn dịch mô và sự trưởng thành của tế bào tua (R. Elgueta *et al.*, *Immunol. Rev.* (*Đánh giá miễn dịch học*) 2009;229(1):152-72). Kháng thể kháng CD40L đã chứng minh hiệu lực đầy hứa hẹn trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 2 ở bệnh nhân SLE (P.I. Sidiropoulos và D.T. Boumpas, *Lupus* tháng 5 2004;13(5):391-7). Chuột thiếu NIK (R. Shinkura *et al.*, *Nature Genetics* (Di truyền học tự nhiên) 1999;22(1):74-7; H. D. Brightbill *et al.*, *J Immunol. (Tạp chí miễn dịch học)* 2015;195(3):953-64) hoặc bất hoạt NIK có điều kiện (H. D. Brightbill *et al.*, J Immunol. (Tạp chí miễn dịch học) 2015;195(3):953-64) hoặc bệnh nhân người mang đột biến gen NIK (K. L. Willmann *et al.*, Nature Comm. (Thông tin tổng hợp tự nhiên) 2014;5:5360) cho thấy sự thiếu hụt trong các đường hoạt hóa không chuẩn NIK như đường BAFF và CD40L, giảm lympho bào B trong máu ngoại vi và các cơ quan lympho, cũng như giảm đáp ứng kháng thể phụ thuộc tế bào T hỗ trợ NIK như mục tiêu điều trị SLE.

NIK có đặc trưng là "quan trọng trong thành phần miễn dịch và phá hủy xương của bệnh viêm khớp và biểu thị mục tiêu điều trị khả dĩ cho những bệnh này". K. Aya et al. (*J. Clin. Invest.* (Tạp chí nghiên cứu lâm sàng) 2005, *115*, 1848-1854). Chuột thiếu NIK chức năng không có hạch bạch huyết ngoại vi, khiếm khuyết tế bào T và B, và suy yếu chất hoạt hóa thụ thể trong quá trình tái sinh xương do phối tử NIK kích thích. K. Aya et al. (*J. Clin. Invest.* (Tạp chí nghiên cứu lâm sàng) 2005, *115*, 1848-1854) đã nghiên cứu vai trò của NIK trong các mô hình viêm khớp ở chuột bằng cách sử dụng NIK–/–chuột. Được biết, mô hình viêm khớp truyền huyết thanh được bắt đầu bằng kháng thể tạo sẵn và chỉ cần hệ bổ thể và bạch cầu trung tính còn nguyên vẹn ở người nhận. Trong khi chuột NIK–/– bị viêm tương đương với chuột có đối chứng NIK+/+, Ada *et al.* (nêu trên) biểu hiện sự tái sinh xương quanh khớp ít hơn đáng kể, sụn và khớp ít bị xói mòn hơn. Ngược lại, chuột NIK–/– hoàn toàn kháng lại bệnh viêm khớp do kháng nguyên gây ra (AIA) - cần sự trình diện kháng nguyên nguyên vẹn và chức năng lympho bào, nhưng không có hạch bạch huyết. Ngoài ra, việc truyền tế bào đơn nhân lách NIK+/+ hoặc tế bào T sang chuột Rag2–/– gây tính nhạy cảm với AIA, còn khi chuyển tế bào NIK–/– thì không. Chuột NIK–/– cũng có thể kháng dạng viêm khớp di truyền, tự phát, được sinh ra ở chuột biểu hiện cả thụ thể tế bào T KRN và H-2g7. Chuột biến đổi gen đã được sử dụng với biểu hiện NIK dòng OC thiếu miền liên kết TRAF3 của nó (NT3), để biểu thị rằng sự hoạt hóa cơ định của NIK thúc đẩy quá trình tái sinh xương và tiêu xương tăng cường, cả trong điều kiện cơ bản và phản ứng với các kích thích gây viêm. Xem Aya *et al.*, được nêu ở trên. Ngoài ra, người ta kết luận rằng "sự hoạt hóa cơ định NIK thúc đẩy quá trình tái sinh xương và tiêu xương được tăng cường, cả trong điều kiện cơ bản và phản ứng với các kích thích gậy viêm". (C. Yang *et al.*, *PLoS ONE* 2010, *5(11)*: e15383, doi:10.1371/journal.pone.0015383).

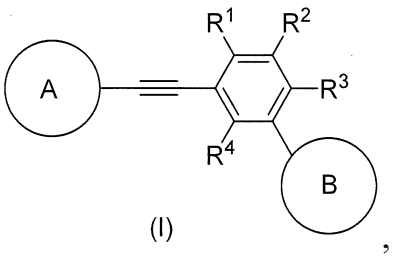
Người ta cũng đưa ra giả thuyết rằng việc kiểm soát mức NIK trong tế bào T có thể mang lại giá trị điều trị. Việc giảm hoạt tính NIK trong tế bào T có thể cải thiện đáng kể các phản ứng và phản ứng tự miễn dịch, như GvHD (Bệnh mảnh ghép chống ký chủ) và thải ghép, mà không làm tê liệt nghiêm trọng hệ miễn dịch như các chất ức chế của một đường hoạt hóa NIK khác, được gọi là đường hợp chuẩn (S.E. Murray *et al.*, "kinaza cảm ứng NF-κB đóng vai trò nội tại thiết yếu của tế bào T trong bệnh mảnh ghép chống ký chủ và bệnh tự miễn dịch gây chết ở chuột" *J. Clin. Invest. (Tạp chí nghiên cứu lâm sàng châu Âu)* 2011; 121(12): 4775-86) (cung cấp dữ liệu có đặc trưng là "gợi ý rằng

quy định chặt chẽ của [NIK] là rất quan trọng để tránh tính tự miễn dịch."). (Đường hoạt hóa NIK hợp chuẩn dựa vào sự phân hủy cảm ứng kinaza IκB, đặc biệt là IκBα, dẫn đến sự chuyển vị nhân của các phức hợp NF-κB khác nhau, chủ yếu là đime p50/RelA. Sự phân hủy IκBα được thực hiện trung gian qua quá trình phosphoryl hóa của nó bởi kinaza IκB (IKK), một phức hợp tam phân gồm hai tiểu phần xúc tác - IKKα và IKKβ và một tiểu phần điều hòa - IKKγ (còn được gọi là chất điều biến thiết yếu NF-κB hoặc NEMO). Trong đường hoạt hóa NIK không chuẩn, phức hợp RelB/p52 NF-κB được hoạt hóa bằng cơ chế dựa trên quá trình cảm ứng của p100 thay vì sự phân hủy của IκBα. Xem, ví dụ S.-C. Sun, *Cell Res. (Nghiên cứu tế bào)* 01/2011; 21(1): 71-85).

NIK cũng là mục tiêu điều trị đầy hứa hẹn đối với các chứng rối loạn tự miễn dịch gây ra bởi phối tử thụ thể BAFF, CD40L hoặc lymphotoxin β khác như hội chứng Sjogren (J. Groom *et al.*, *J. Clin. Invest.* (Tạp chí nghiên cứu lâm sàng) 2002;109(1):59-68); viêm vi cầu thận lupus tăng sinh (D.T. Boumpas *et al.*, *Viêm khớp & thấp khớp* 2003;48(3):719-27): bệnh đa xơ cứng (J. Tan *et al.*, *J. Neuroimmunol*, 1999;97(1-2):77-85), J. Krumbholz *et al.*, *J. Exp. Med. (Xu hướng trong y học phân tử)* 2005;201(2):195-200); và pemphigus vulgaris (Z. Liu et al., J. Invest. *Dermatol. (Tạp chí nghiên cứu da liễu)* 2006;126(1):11-3).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Những phương án của sáng chế này bao gồm các hợp chất có Công thức (I), và muối dược dụng của chúng



(I) ,

trong đó

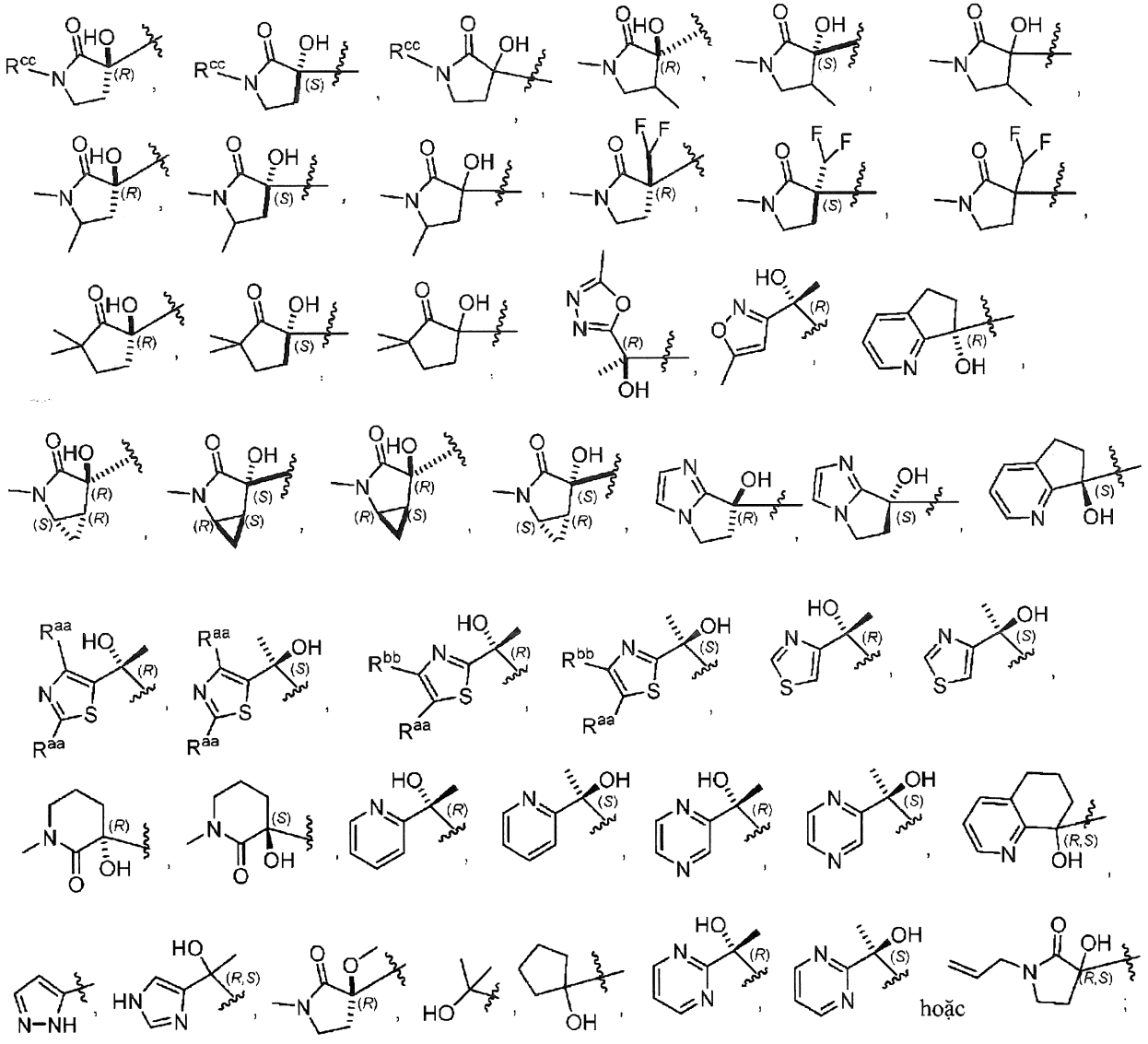
R^1 là H hoặc $-CH_3$;

R^2 là H hoặc $-CH_3$;

R^3 là H, $-C_1$-C_5alkyl, $-OCH_3$ hoặc $-O$-C_1-C_3haloalkyl;

R^4 là H hoặc -CH_3;

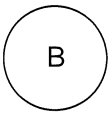
một phần là

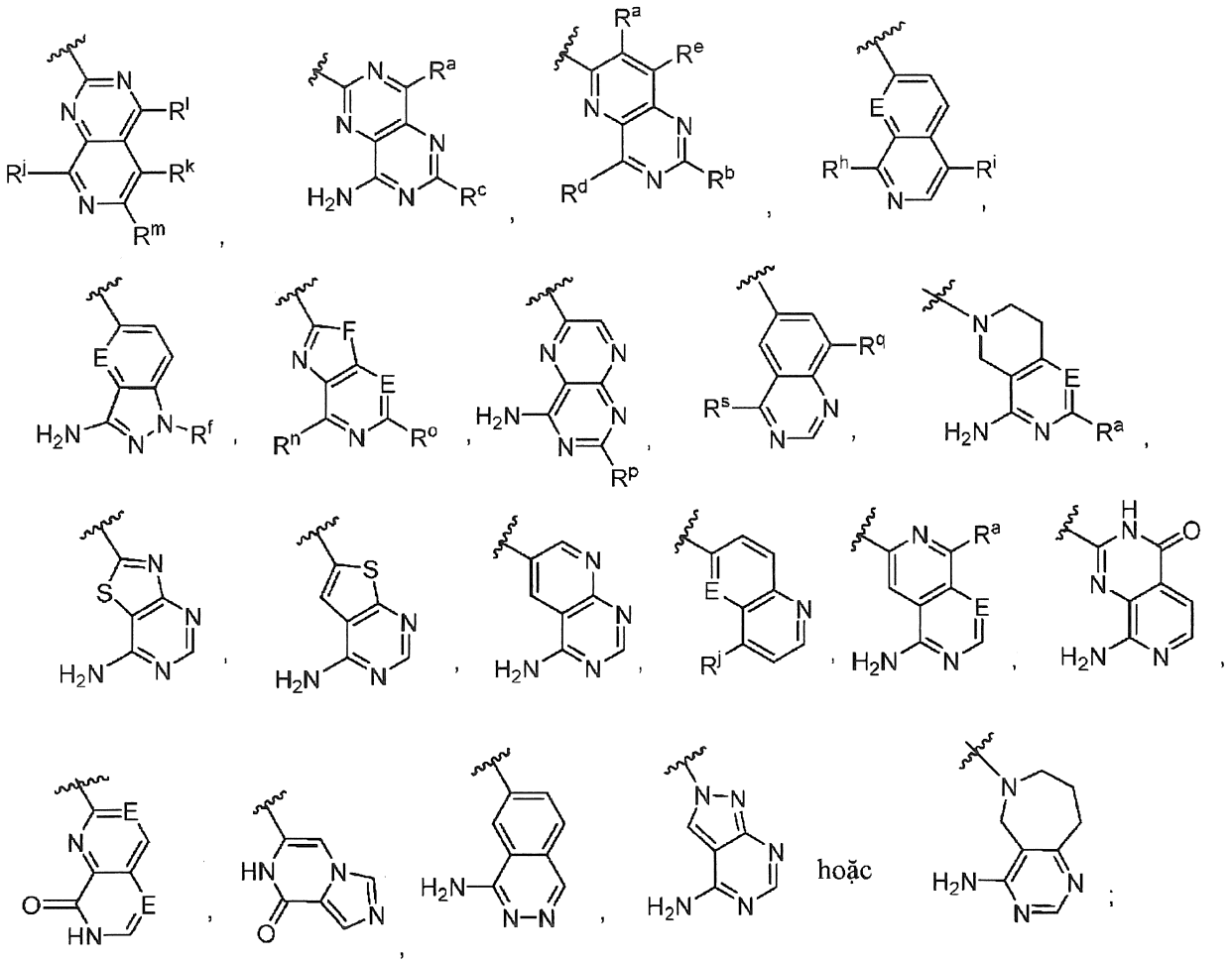


R^{aa} là H hoặc -CH_3;

R^{bb} là H, -CH_3 hoặc -CF_3;

R^{cc} là -CH_3, -CD_3 hoặc -CH_2CF_3;

một phần  là



E là N hoặc CH;

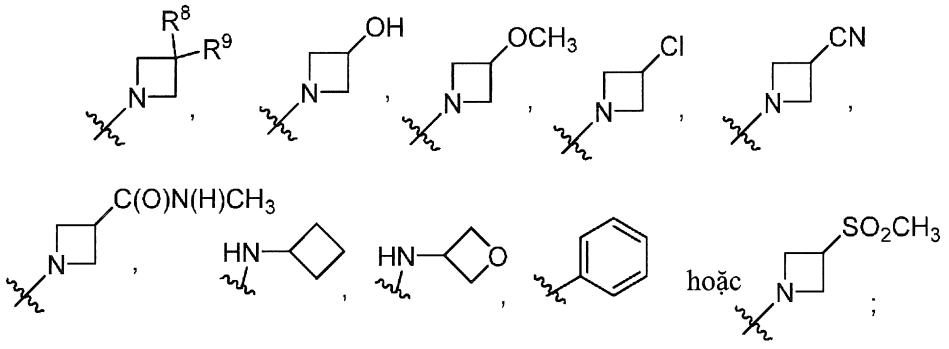
F là O, S, NH hoặc NCH_3;

R^a là H hoặc $-CH_3$;

R^b là H, D, -OH, F, $-C_1$-C_5alkyl, $-CH_2OCH_3$, $-C_1$-C_5haloalkyl, $-NH_2$, xyclopropyl, hoặc $-CH_2OH$;

R^c là H, D hoặc $-CH_3$;

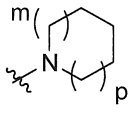
R^d là H, -CN, $-CF_3$, $-C_1$-C_5alkyl, $-C_3$-C_6xycloalkyl, -O-C_1-C_3alkyl, $-N(R^6)R^7$,



trong đó

R^6 là H hoặc -C_1-C_3alkyl;

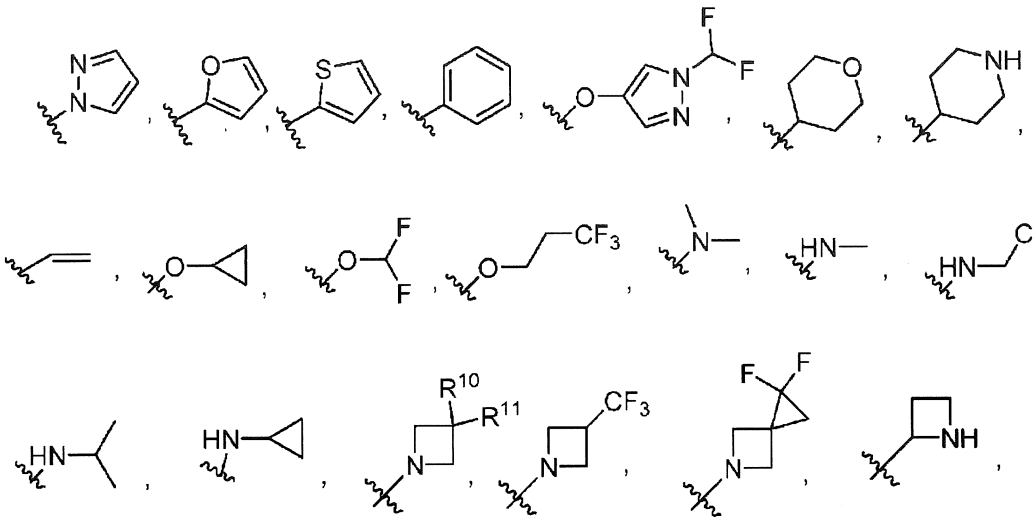
R^7 là H, -C_1-C_3alkyl, -SO_2CH_3, -$COCH_3$, -C_1-C_4haloalkyl hoặc -CH_2CN, hoặc R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành

một phần  , trong đó m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1;

R^8 là H, F hoặc -C_1-C_3alkyl;

R^9 là H, F hoặc -C_1-C_3alkyl;

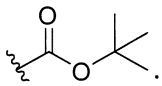
R^e là H, -CD_3, Br, -C_1-C_5alkyl, -C_3-C_6xycloalkyl,

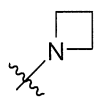


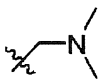
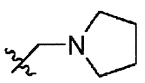
-C_1-C_5alkyl được thay thế bằng 1 đến 3 nhóm R^g, trong đó R^g là -NH_2 hoặc F;

R^{10} là H hoặc F;

R^{11} là H hoặc F;

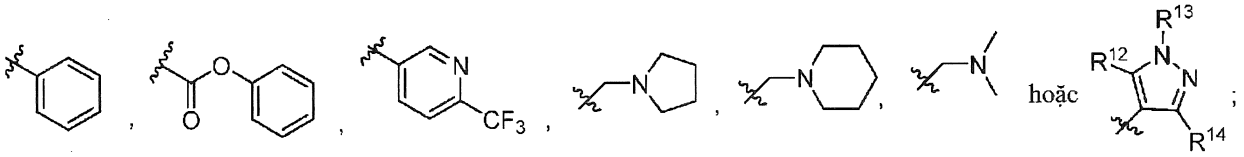
R^f là H, -CH_3 hoặc  ;

R^h là -CH_3, -NH_2 hoặc  ;

R^i là H, -CH_3, -CN, Br,  hoặc  ;

R^j là $-NH_2$ hoặc ;

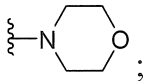
R^k là H, $-CF_3$, I, Cl, Br, -CN, $-C_1$-C_6alkyl,



R^{12} là H hoặc $-CH_3$;

R^{13} là H, $-CH_3$, $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_3CN$ hoặc $-(CH_2)_2NH_2$;

R^{14} là H hoặc $-CH_3$;

R^l là H, $-C_1$-C_4alkyl, $-CF_3$, , , hoặc  ;

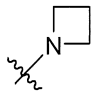
R^m là H hoặc $-CH_3$;

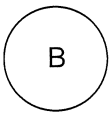
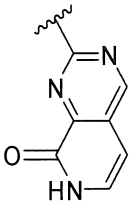
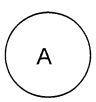
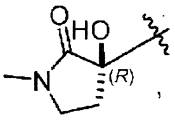
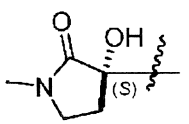
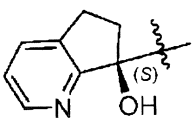
R^n là $-NH_2$;

R^o là H hoặc $-CH_3$;

R^p là H hoặc $-CH_3$;

R^q là H, -CN, F, Cl, $-OCH_3$, $-CF_3$ hoặc $-CH_3$; và

R^s là $-NH_2$ hoặc  ;

miễn là khi một phần  là  và mỗi R^1, R^2, R^3 và R^4 là H, thì một phần  là  ,  , hoặc  .

Những phương án minh họa của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-3,4-đihyđro-2,7-naphtyriđin-2(1*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Etoxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*S*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

1-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]xyclopentanol;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-metyl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((5-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihydroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*S*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihydroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-2-[3-[2-(7-Hydroxy-5,6-đihydroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-isobutylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-morpholinopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(đimetylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(S)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(R)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(S)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(R)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(metylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-bromopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminophthalazin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hydroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-iođopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(8-Amino-5-cloropyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

2-(3-((1H-Pyrazol-5-yl)etynyl)phenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metylquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-bromo-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-fluoro-quinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metoxyquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminothiazolo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-cloroquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-1,7-naphtyriđin-5-cacbonitril;

(R)-3-[2-[3-(5-Amino-2,6-naphtyriđin-3-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-phenylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-metylpyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-hyđroxy-2-metyl-propyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(3,5-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-Amino-6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)quinazolin-8-cacbonitril;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-Phenyl 8-amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-carboxylat;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-etylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-isobutylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon;

(*S*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4,5-đimetylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[4-[8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-yl]pyrazol-1-yl]butannitril;

(*R*)-3-((3-(4-Aminothieno[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminooxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(6-Amino-9-metyl-9*H*-purin-8-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-piperiđylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[6-(triflometyl)-3-pyriđyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-2-metyl-pteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-neopentylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((5-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4,6-đimetylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(S)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(R)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

raxemic-8-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl-6-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-*tert*-Butyl 3-amino-5-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]inđazol-1-carboxylat;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-(hyđroxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1H-inđazol-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2- one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2,7-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(7-Amino-5-metyl-thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

1-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]xyclopentanol;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2- one;

(R)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol;

(S)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

1-Alyl-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one;

raxemic-1-Alyl-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

raxemic-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(1H-imiđazol-4-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(2,4-Điaminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(điflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(điflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(metoxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-metoxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2- one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-hyđroxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metyl-7,8-đihyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-6-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-imiđazo[1,5-*a*]pyrazin-8-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-1,5-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4(3*H*)-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(pyroliđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

((*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-5,7,8,9-tetrahyđro-6*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(piperiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-Đimetylazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Etylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(oxetan-3-ylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-(3-metoxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-Đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(1-(Azetiđin-1-yl)isoquinolin-7-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)quinolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(xyclobutylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit;

(*R*)-3-((3-(4-(3-Floroazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-((6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)amino)axetonitril;

(*R*)-3-((3-(4-((2,2-Đifloetyl)amino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3-Cloroazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)-N-metylazetiđin-3-carboxamit;

(*R*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(5-Bromo-8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin-5-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(5,8-Đimetyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)axetamit;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit;

(*R*)-3-((3-(4-Xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopentylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-cacbonitril;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-amino-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(aminometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(piperiđin-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-floropyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(isopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-pyrazol-1-yl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[1-(điflometyl)pyrazol-4-yl]oxy-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(2,2-điflo-5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(thiophen-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(furan-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(azetiđin-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-vinylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[3-(triflometyl)azetiđin-1-yl]pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Các phương án của sáng chế đề cập đến các hợp chất, chế phẩm dược chứa các hợp chất này, các phương pháp tạo và tinh chế chúng, các phương pháp sử dụng chúng làm chất ức chế NIK và phương pháp dùng để điều trị tình trạng bệnh, chứng rối loạn và tình trạng qua trung gian NIK.

Các phương án khác của sáng chế là phương pháp điều trị một đối tượng đang mắc bệnh hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, mắc chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa qua trung gian NIK bằng cách sử dụng các hợp chất của sáng chế.

Các phương án, đặc trưng, và lợi ích bổ sung của sáng chế sẽ được hiểu rõ trong phần mô tả chi tiết và trong quá trình thực hiện sáng chế.

Mô tả chi tiết các phương án của sáng chế

Trong tài liệu này, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa", "gồm có" được sử dụng với ý nghĩa mở rộng và không giới hạn.

Để mô tả thêm súc tích, một số cách diễn đạt về số lượng tại đây không dùng với thuật ngữ "khoảng". Nên hiểu là cho dù thuật ngữ "khoảng" được nêu rõ ràng hay ẩn ý, mỗi số lượng trình bày tại đây đều có ý chỉ giá trị được cho thực tế, và cũng chỉ con số xấp xỉ giá trị đó, điều này có thể hiểu được theo thực hành thông thường trong ngành, bao gồm các con số tương đương và xấp xỉ do những điều kiện đo lường và/hoặc thí nghiệm cho giá trị được cho.

Trừ khi được chỉ định chấp nhận trong các trường hợp sử dụng cụ thể, thuật ngữ "alkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon trong mạch. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), *n*-propyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl (*t*Bu), pentyl, *iso*-pentyl, *tert*-pentyl, hexyl, *iso*-hexyl và các nhóm mà theo người có trình độ bình thường trong ngành và các kiến thức cung cấp trong tài liệu này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm bất kỳ trong ví dụ đã nêu. "C_1-C_4alkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch.

Thuật ngữ "halo" chỉ cloro, floro, bromo hoặc iođo.

Thuật ngữ "haloalkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch tùy chọn thay thế một hoặc nhiều H bằng halo. Thuật ngữ "C_1-C_4 haloalkyl" trong tài liệu này chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch, tùy chọn thay thế một hoặc nhiều H bằng halo. Các ví dụ về các nhóm "haloalkyl" bao gồm triflometyl (CF_3), điflometyl (CF_2H), monoflometyl (CH_2F), pentafloetyl (CF_2CF_3), tetrafloetyl ($CHFCF_3$),monofloetyl (CH_2CH_2F), trifloetyl (CH_2CF_3), tetraflotriflometyletyl (-$CF(CF_3)_2$), và các nhóm mà theo chuyên gia bình thường trong ngành và các kiến thức cung cấp trong tài liệu này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm trong ví dụ bất kỳ đã nêu.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ vòng cacbon bão hòa, đơn vòng, đa vòng ngưng tụ hoặc đa vòng spiro (xoắn) có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng trên mỗi vòng cacbon. Ví dụ minh họa về các nhóm xycloalkyl bao gồm các thể sau, ở dạng các phần liên kết hợp lý, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Thuật ngữ "được thay thế" có nghĩa là nhóm hoặc gốc cụ thể có mang một hoặc nhiều phần tử thay thế. Thuật ngữ "không được thay thế" có nghĩa là nhóm cụ thể không mang phần tử thay thế. Thuật ngữ "được tùy chọn thay thế" có nghĩa là nhóm cụ thể được hoặc không được thay thế bởi một hoặc nhiều phần tử thay thế. Trong khi thuật ngữ "được thay thế" được sử dụng để mô tả một hệ cấu trúc, sự thay thế này xảy ra tại vị trí cho phép hóa trị trong hệ.

Công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này là nhằm thể hiện các hợp chất có cấu trúc được mô tả theo công thức cấu trúc đã cho, cũng như một số biến thể hoặc dạng nhất định. Cụ thể, các hợp chất có công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này có thể có tâm không đối xứng, và do đó có thể tồn tại dưới nhiều dạng đồng phân đối ảnh khác nhau. Tất cả các chất đồng phân quang học và các chất đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức tổng quát và các hỗn hợp của chúng, đều được coi là thuộc phạm vi của công thức này. Các hợp chất của sáng chế có thể sở hữu một hoặc nhiều tâm bất đối xứng; do đó các hợp chất này có thể được tạo dưới dạng (*R*)- hoặc (*S*)-các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của nó. Do đó, công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này là nhằm biểu diễn raxemat (chất triệt quang), một hoặc nhiều dạng đồng phân đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân không đối quang và hỗn hợp của chúng, trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Một số ví dụ nhất định chứa cấu trúc hóa học bao gồm thuật ngữ (*R**) hoặc (*S**). Khi (*R**) hoặc (*S**) được sử dụng trong tên của hợp chất hoặc phép biểu diễn hóa học của hợp chất, nghĩa là hợp chất này là một đồng phân tại trung tâm lập thể đó, tuy nhiên cấu hình tuyệt đối của trung tâm lập thể đó chưa được hình thành. Do đó, hợp chất có ký hiệu (*R**) chỉ hợp chất là một đồng phân tại trung tâm lập thể với cấu hình tuyệt đối là (*R*) hoặc (*S*). Hợp chất có ký hiệu (*S**) chỉ hợp chất là một đồng phân tại trung tâm lập thể với cấu hình tuyệt đối là (*R*) hoặc (*S*). Trong trường hợp hóa học lập thể tuyệt đối đã được xác nhận, các cấu trúc sẽ được đặt tên sử dụng (*R*) hoặc (*S*). Việc sử dụng thuật ngữ (*R, S*) hoặc “raxemic” trong tên của hợp chất biểu thị rằng hợp chất đó là raxemat.

Đề cập đến một hợp chất trong tài liệu này nghĩa là đề cập tới: (a) dạng được nêu thực tế của hợp chất đó, và (b) dạng bất kỳ của hợp chất đó trong môi trường trong đó hợp chất được xét khi đặt tên. Ví dụ, sự đề cập đến một hợp chất như R-COOH, bao gồm cả sự đề cập đến chất bất kỳ trong các chất, ví dụ, R-COOH$_{(rắn)}$, R-COOH$_{(keo)}$, và

$R\text{-}COO^-_{(tan)}$. Trong ví dụ này, $R\text{-}COOH_{(rắn)}$ chỉ các hợp chất rắn, và nó có thể, ví dụ, có dạng viên nén hoặc một số chế phẩm dược dạng rắn khác; $R\text{-}COOH_{(keo)}$ chỉ dạng không phân ly của hợp chất trong dung môi; và $R\text{-}COO^-_{(tan)}$ chỉ dạng phân ly của hợp chất trong dung môi, như dạng phân ly của hợp chất trong môi trường chứa nước, cho dù dạng phân ly này bắt nguồn từ R-COOH, từ muối của chúng, hay từ đơn vị cấu trúc bất kỳ tạo ra $R\text{-}COO^-$ sau khi phân ly trong môi trường. Trong một ví dụ khác, một phát biểu như "cho tiếp xúc một đơn vị cấu trúc với một hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự tiếp xúc của đơn vị cấu trúc này với dạng, hoặc các dạng, của hợp chất R-COOH tồn tại trong môi trường trong đó diễn ra sự tiếp xúc. Trong một ví dụ khác, một phát biểu như"cho một đơn vị cấu trúc phản ứng với hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự phản ứng của (a) đơn vị cấu trúc này dưới dạng, hoặc các dạng, hóa học phù hợp, của đơn vị cấu trúc đó, trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng, với (b) dạng, hoặc các dạng, hóa học phù hợp, của hợp chất R-COOH trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng. Theo đó, nếu ví dụ đơn vị cấu trúc này trong môi trường chứa nước, cần hiểu là R-COOH cũng trong cùng môi trường, và do đó đơn vị cấu trúc đang tiếp xúc với các loại như $R\text{-}COOH_{(ch.n)}$ và/hoặc $R\text{-}COO^-_{(ch.n)}$, trong đó "(ch.n)" là viết tắt của "chứa nước" theo nghĩa thông dụng của nó trong hóa học và sinh hóa học. Nhóm chức axit carboxylic đã được chọn trong các ví dụ về danh pháp này; sự lựa chọn này không có ý hạn chế mà chỉ có mục đích minh họa. Cần hiểu rằng các ví dụ tương tự có thể được cung cấp dưới dạng các nhóm chức khác, bao gồm nhưng không giới hạn, hyđroxyl, các thành phần nitơ gốc, như trong các amin, và nhóm khác bất kỳ tương tác hoặc biến đổi theo các cách thức đã biết trong môi trường chứa hợp chất. Các tương tác và biến đổi này bao gồm, nhưng không giới hạn, sự phân ly, kết hợp, hỗ biến, sự dung môi phân, bao gồm hyđrat hóa, sự bổ sung proton (proton hóa) và sự tách proton. Trong chủ đề này sẽ không cung cấp thêm các ví dụ bởi các tương tác và biến đổi này trong môi trường đã cho đã được biết rõ bởi chuyên gia bất kỳ trong ngành.

Công thức bất kỳ cho trong tài liệu này cũng nhằm diễn tả các dạng không được gán nhãn cũng như các dạng được gán nhãn đồng vị của hợp chất. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị có các cấu trúc được mô tả theo các công thức đã cho trừ khi một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng được chọn ở dạng làm giàu. Ví dụ về các đồng vị có thể được hợp nhất vào các hợp chất theo sáng chế ở dạng vượt quá mức phân bố tự nhiên, bao gồm các đồng

vị của hyđro, cacbon, nitơ và oxy lần lượt là ^{2}H (hoặc D), ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O và ^{17}O. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị này rất hữu ích trong các nghiên cứu trao đổi chất (ví dụ như với ^{14}C), nghiên cứu động lực học phản ứng (với ví dụ đơteri (nghĩa là D hoặc ^{2}H)); hoặc triti (nghĩa là T hoặc ^{3}H)), kỹ thuật phát hiện hoặc hình ảnh [như kỹ thuật chụp xạ hình cắt lớp Positron (Positron emission tomography (PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography, SPECT)] bao gồm các xét nghiệm phân bố mô chất nền hoặc dược phẩm, hoặc trong điều trị xạ trị cho bệnh nhân. Cụ thể, hợp chất gắn nhãn ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được sử dụng cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Ngoài ra, sự thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri có thể đem đến một số lợi ích điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ như giảm yêu cầu về liều lượng hoặc tăng thời gian bán thải tại chỗ *trong cơ thể sống*. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị của sáng chế nhìn chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình như đã công bố trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các chế phẩm được mô tả dưới đây bằng cách thay thế các chất được gắn nhãn đồng vị có sẵn cho các thuốc thử không gắn nhãn đồng vị.

Khi cùng một số lượng phần tử thay thế được gán cho các nhóm khác nhau thì việc gán từng phần tử thay thế cụ thể cho từng nhóm như vậy có nghĩa là được thực hiện độc lập đối với việc gán từng phần tử thay thế cụ thể cho các nhóm còn lại. Bằng cách minh họa, nhưng không hạn chế, nếu mỗi nhóm Q và R có thể là H hoặc F thì việc lựa chọn H hoặc F cho Q được thực hiện độc lập với lựa chọn H hoặc F cho R, do đó, lựa chọn phân định cho Q không xác định hoặc là điều kiện để lựa chọn phân định cho R hoặc ngược lại, trừ khi có quy định rõ ràng khác. Tuyên bố minh họa liên quan đến nội dung này sẽ được đọc là "mỗi Q và R là H hoặc F độc lập", hoặc "mỗi Q và R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và F".

"Chất hỗ biến" chỉ các hợp chất có dạng cấu trúc hợp chất riêng có thể thay đổi cho nhau, và khác nhau khi thay thế hyđro và các electron. Vì vậy, hai cấu trúc có thành viên H ở các vị trí khác nhau có thể ở trạng thái cân bằng trong khi vẫn thỏa mãn các quy tắc hóa trị. Ví dụ, enol và keton là các chất đồng phân hỗ biến bởi chúng nhanh chóng được hoán chuyển bằng cách xử lý với axit hoặc bazơ. Khi đề cập đến công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này bao gồm ít nhất một chất hỗ biến, công thức cho trước đó sẽ bao gồm tất cả các chất hỗ biến liên quan, trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Khi đề cập đến công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này, việc chọn một gốc cụ thể từ danh sách các loại có thể có cho một biến (phần tử có thể được thay thế) xác định không nhằm chỉ định việc chọn loại như vậy cho biến xuất hiện ở nơi khác. Nói cách khác, khi một biến xuất hiện hơn một lần, việc chọn loại cho biến từ một danh sách chỉ định không phụ thuộc vào việc chọn loại cho cùng biến đó ở một chỗ khác trong công thức, trừ khi được quy định khác.

Ví dụ thứ nhất về thuật ngữ về phần tử thay thế, nếu phần tử thay thế $S^1_{\text{ví dụ}}$ là một trong hai chất S_1 và S_2, và phần tử thay thế $S^2_{\text{ví dụ}}$ là một trong hai chất S_3 và S_4, thì sự phân định này chỉ các phương án của sáng chế đã cho theo lựa chọn $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_1 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_1 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_4; $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_2 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_2 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_4; và các lựa chọn tương đương của từng phương án trên. Thuật ngữ ngắn hơn "$S^1_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_1 và S_2, và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_3 và S_4" hoặc "$S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_1 hoặc S_2, và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_3 hoặc S_4" được sử dụng trong tài liệu này để tạo sự ngắn gọn, chứ không có ý giới hạn. Ví dụ thứ nhất trên đây về thuật ngữ phần tử thay thế, được mô tả bằng các thuật ngữ chung, có mục đích minh họa các phân định về phần tử thay thế được mô tả trong bản mô tả này.

Ngoài ra, khi nhiều hơn một phân định được thực hiện cho thành phần hoặc phần tử thay thế bất kỳ, các phương án của sáng chế bao gồm các nhóm khác nhau tạo được từ các phân định đã nêu, một cách độc lập, và các nhóm tương đương của chúng. Ví dụ thứ hai về thuật ngữ về phần tử thay thế, nếu bản mô tả nay mô tả rằng phần tử thay thế $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong ba chất S_1, S_2, và S_3 thì danh sách này chỉ các phương án của sáng chế trong đó $S_{\text{ví dụ}}$ là S_1; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_2; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_1 và S_2; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_1 và S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_2 và S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong S_1, S_2 và S_3; và $S_{\text{ví dụ}}$ là lựa chọn tương đương bất kỳ của từng phương án trên. Thuật ngữ ngắn hơn "$S_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_1, S_2 và S_3" hoặc "$S_{\text{ví dụ}}$ là S_1, S_2 hoặc S_3" được sử dụng trong tài liệu này để tạo sự ngắn gọn, chứ không có ý giới hạn. Ví dụ thứ hai trên đây về thuật ngữ phần tử thay thế, được mô tả bằng các thuật ngữ chung, có mục đích minh họa các phân định về phần tử thay thế được mô tả trong bản mô tả này.

Danh pháp "C_i-C_j" với j > i, khi được sử dụng trong bản mô tả này cho lớp các phần tử thay thế, chỉ các phương án của sáng chế trong đó mỗi số của các thành phần cacbon, từ i đến j bao gồm i và j, được thực hiện một cách độc lập. Ví dụ, thuật ngữ C_1-C_3 một cách độc lập, chỉ các phương án có một thành phần cacbon (C_1), các phương án

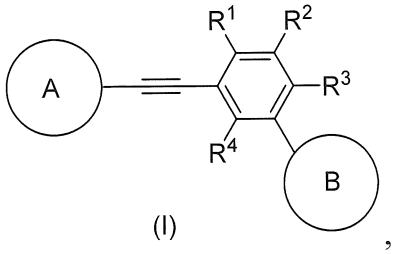
có hai thành phần cacbon (C_2) và các phương án có ba thành phần cacbon (C_3). Ví dụ: thuật ngữ C_i-$C_j$alkyl chỉ mạch béo, là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có tổng số N thành phần cacbon trong mạch thỏa mãn điều kiện $i \leq N \leq j$, với $i > j$.

"Muối dược dụng" là muối của một hợp chất không độc (chẳng hạn như các hợp chất theo sáng chế), chấp nhận được về mặt sinh học hoặc phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho đối tượng. Xem, một cách tổng quát, S.M. Berge, *và cộng sự*, "Pharmaceutical Salts"("Muối dược dụng"), J. Pharm. Sci.(Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia) **66**, 1-19 (1977); Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use (Sổ tay về muối dược dụng, các đặc tính, lựa chọn và sử dụng), Stahl và Wermuth, biên tập viên, Wiley-VCH và VHCA, Zurich, 2002; và G.S. Paulekuhn *và cộng sự*, "Chọn muối thành phần dược dựa trên phân tích cơ sở dữ liệu Sách Cam" ("Pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book database"), *Tạp chí Hóa dược (J. Med.* Chem. **50**, 6665-72 (2007). Các hợp chất của sáng chế có thể có một nhóm có tính axit vừa đủ, một nhóm có tính bazơ vừa đủ, hoặc cả hai loại nhóm chức, và theo đó phản ứng với một số bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và một số axit vô cơ hoặc hữu cơ, để tạo thành muối dược dụng. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm các sulfat, pyrosulfate, bisulfat, sulfit bisulfit, phosphat, monohydrogen-phosphat, dihydrogenphosphate, metaphosphat, pyrophosphat, clo, bromua, iođua, axetat, propionat, đecanoat, caprylate, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoate, propiolate, oxalat, malonat, sucxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, đinitrobenzoat, hyđroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, γ-hyđroxybutyrat, glycolat, tartrat, metan-sulfonat, propansulfonat, naptalen-1-sulfonat, naptalen-2-sulfonat, và manđelat.

Nếu các hợp chất của sáng chế chứa ít nhất nitơ bazơ, các muối dược dụng được điều chế bằng phương pháp phù hợp bất kỳ có trong ngành, ví dụ, xử lý các bazơ tự do bằng một axit vô cơ, chẳng hạn như axit clohyđric, axit hyđrobromic, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, v.v., hoặc bằng một axit hữu cơ, chẳng hạn như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, ascorbic axit, axit maleic, axit hyđroxymaleic, axit isethionic, axit sucxinic, axit valeric, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit lauric, axit pyranosidyl, chẳng hạn như axit glucuronic hoặc axit

galacturonic, một axit alpha-hyđroxy, chẳng hạn như axit manđelic, axit xitric, hoặc axit tartaric, một axit amin như axit aspartic, axit glutaric hoặc axit glutamic, một axit thơm, chẳng hạn như axit benzoic, 2- axit acetoxybenzoic, axit naphtoic, hoặc axit xinamic, axit sulfonic, chẳng hạn như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, hỗn hợp tương thích bất kỳ của các axit như các loại được đưa ra làm ví dụ trong tài liệu này, và axit bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng được coi là tương đương hoặc phần tử thay thế chấp nhận được ở cấp độ bình thường trong ngành.

Những phương án của sáng chế này bao gồm các hợp chất có Công thức (I), và muối dược dụng của chúng



(I) ,

trong đó

R^1 là H hoặc $-CH_3$;

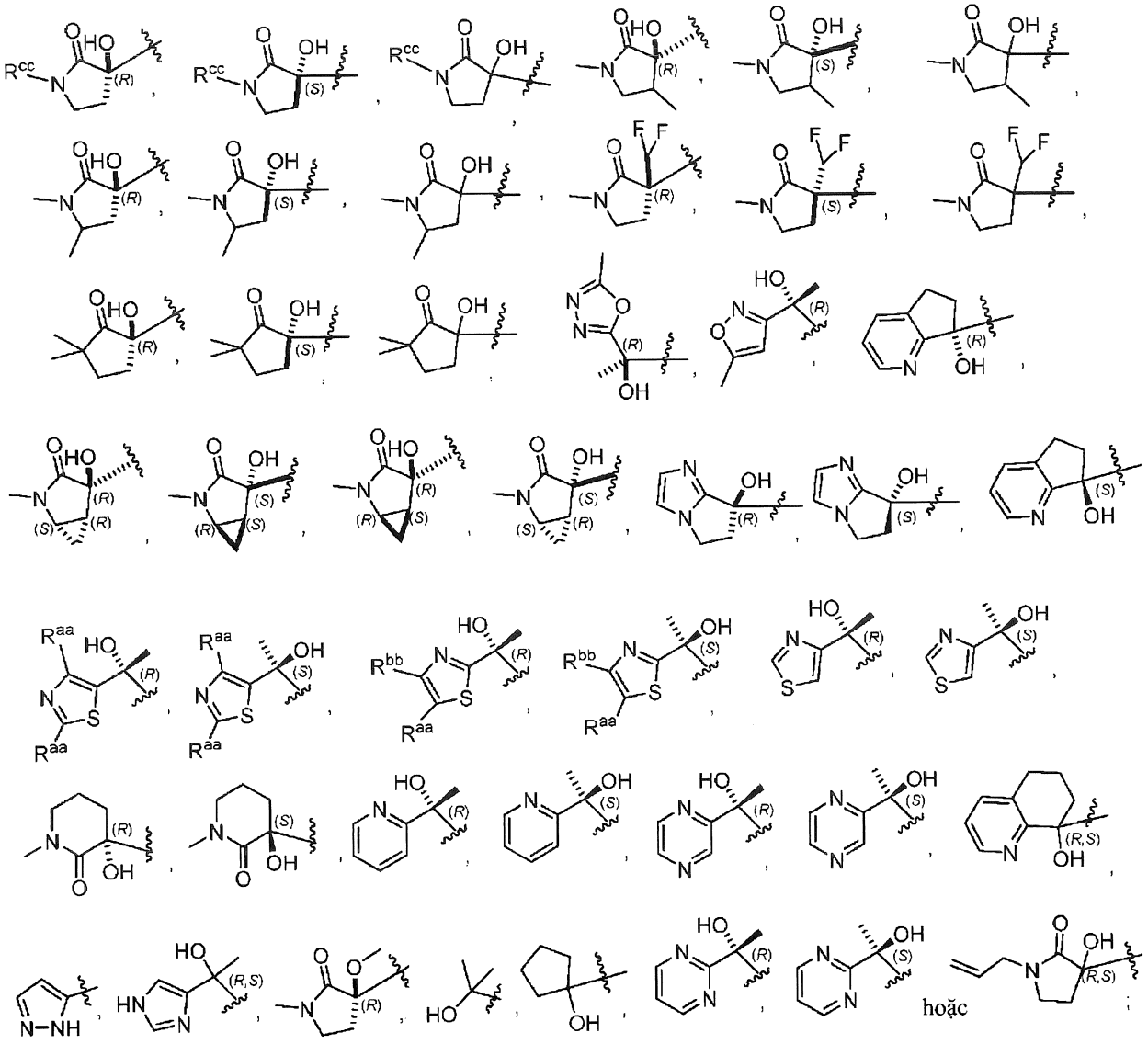
R^2 là H hoặc $-CH_3$;

R^3 là H, $-C_1$-C_5alkyl, $-OCH_3$ hoặc -O-C_1-C_3haloalkyl;

R^4 là H hoặc $-CH_3$;

một phần

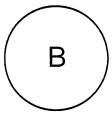
là

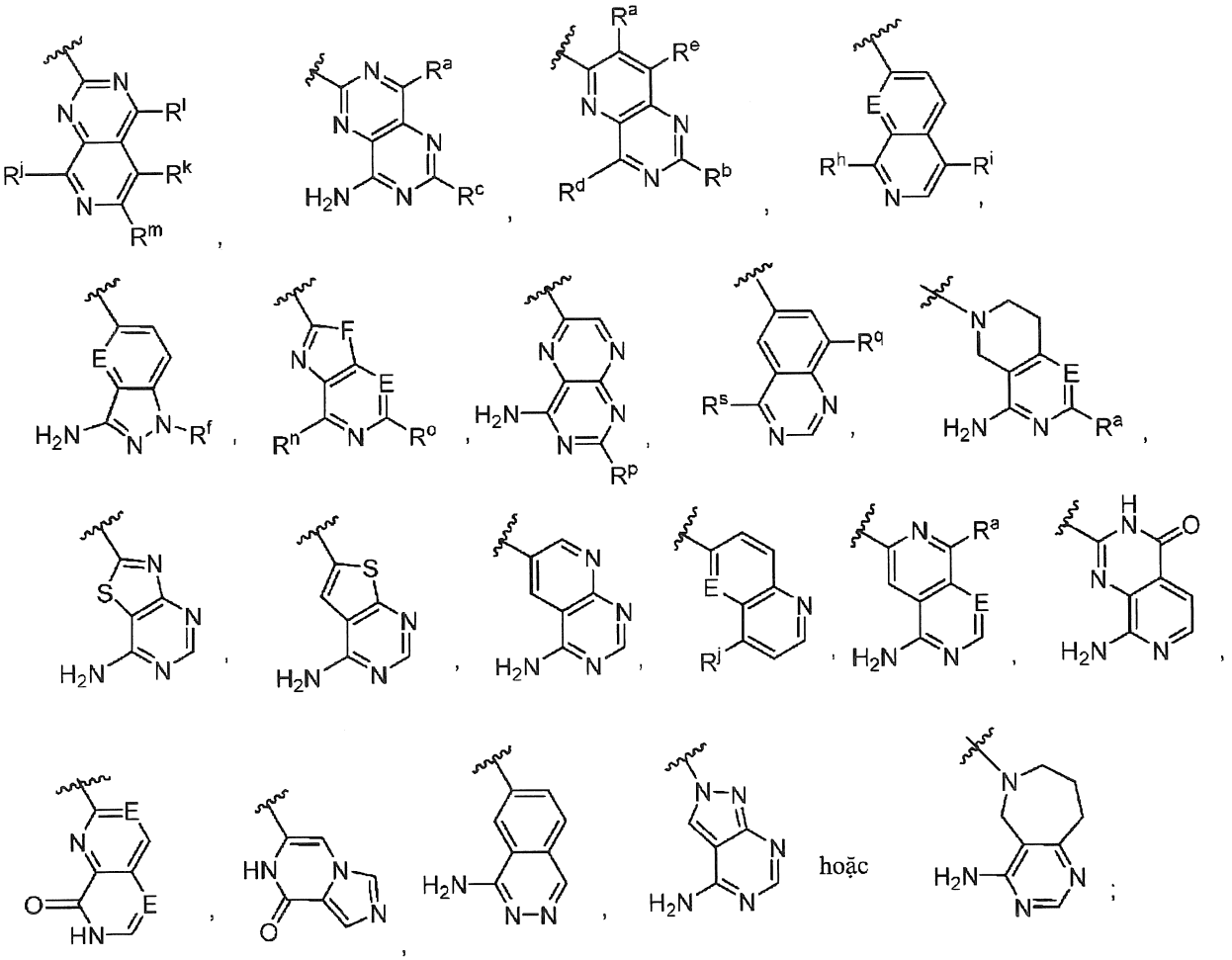


R^{aa} là H hoặc $-CH_3$;

R^{bb} là H, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$;

R^{cc} là $-CH_3$, $-CD_3$ hoặc $-CH_2CF_3$;

một phần  là



E là N hoặc CH;

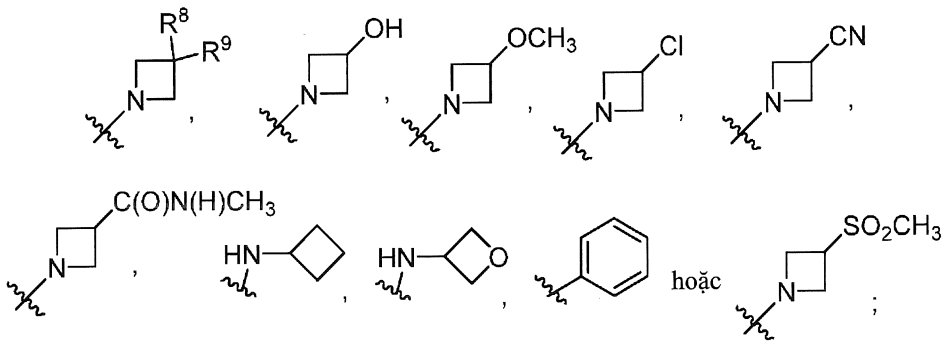
F là O, S, NH hoặc NCH_3;

R^a là H hoặc $-CH_3$;

R^b là H, D, -OH, F, $-C_1$-C_5alkyl, $-CH_2OCH_3$, $-C_1$-C_5haloalkyl, $-NH_2$, xyclopropyl hoặc $-CH_2OH$;

R^c là H, D hoặc $-CH_3$;

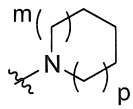
R^d là H, -CN, $-CF_3$, $-C_1$-C_5alkyl, $-C_3$-C_6xycloalkyl, -O-C_1-C_3alkyl, $-N(R^6)R^7$,



R^6 là H hoặc -C_1-C_3alkyl;

R^7 là H, -C_1-C_3alkyl, -SO_2CH_3, -$COCH_3$, -C_1-C_4haloalkyl hoặc CH_2CN;

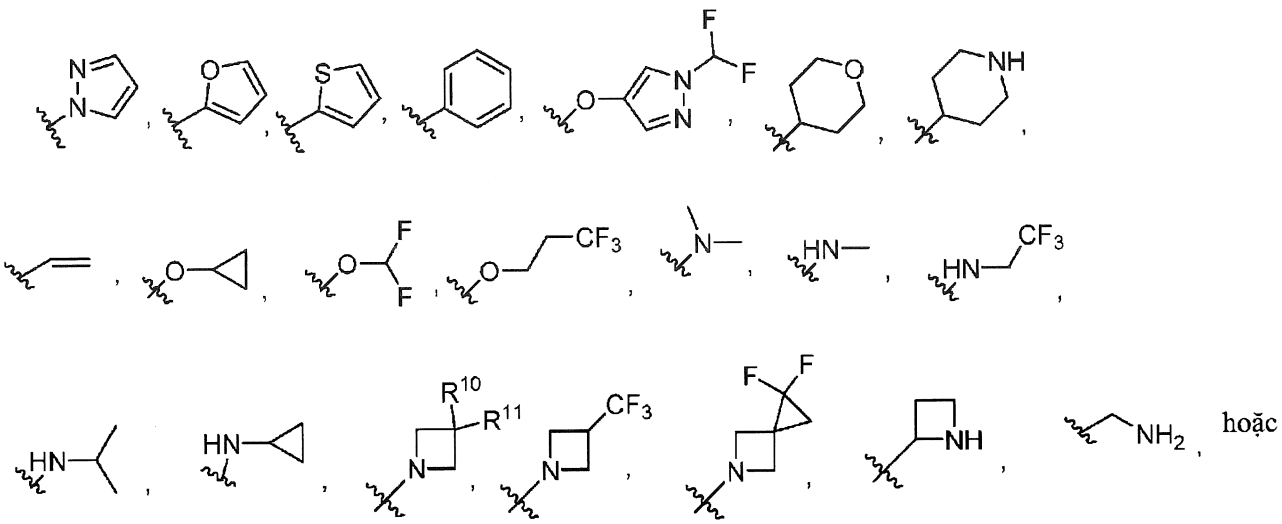
hoặc R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành

một phần  , trong đó m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1;

R^8 là H, F hoặc -C_1-C_3alkyl;

R^9 là H, F hoặc -C_1-C_3alkyl;

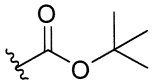
R^e là H, -CD_3, Br, -C_1-C_5alkyl, -C_3-C_6xycloalkyl,



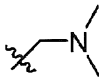
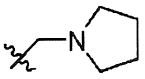
-C_1-C_5alkyl được thay thế bằng 1 đến 3 nhóm R^g, trong đó R^g là -NH_2 hoặc F;

R^{10} là H hoặc F;

R^{11} là H hoặc F;

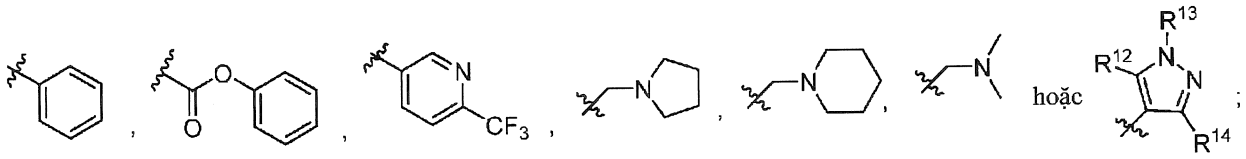
R^f là H, -CH_3 hoặc  ;

R^h là -CH_3, -NH_2 hoặc ;

R^i là H, -CH_3, -CN, Br,  hoặc  ;

R^j là $-NH_2$ hoặc ;

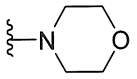
R^k là H, $-CF_3$, I, Cl, Br, -CN, $-C_1$-C_6alkyl,



R^{12} là H hoặc $-CH_3$;

R^{13} là H, $-CH_3$, $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_3CN$ hoặc $-(CH_2)_2NH_2$;

R^{14} là H hoặc $-CH_3$;

R^l là H, $-C_1$-C_4alkyl, $-CF_3$, , , hoặc  ;

R^m là H hoặc $-CH_3$;

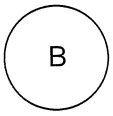
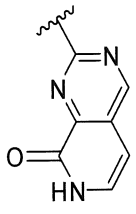
R^n là $-NH_2$;

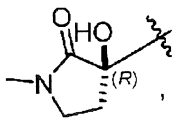
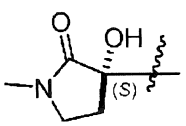
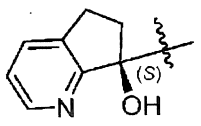
R^o là H hoặc $-CH_3$;

R^p là H hoặc $-CH_3$;

R^q là H, -CN, F, Cl, $-OCH_3$, $-CF_3$ hoặc $-CH_3$; và

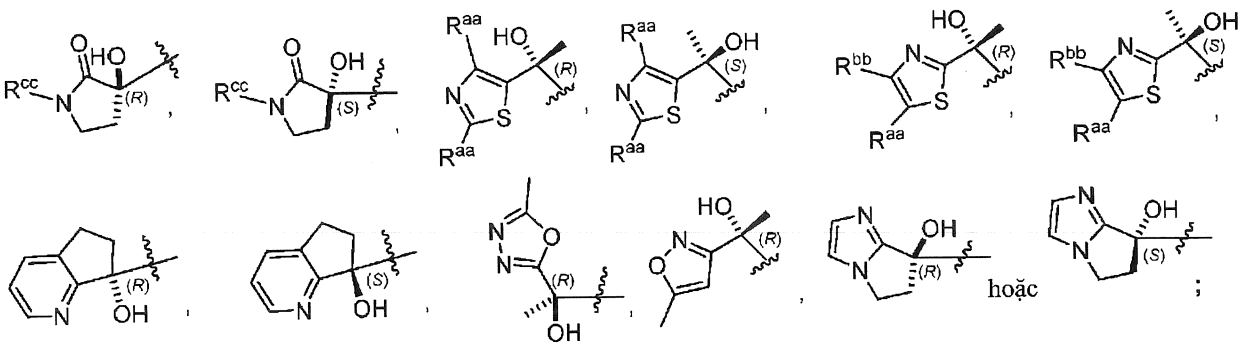
R^s là $-NH_2$ hoặc ;

miễn là khi một phần đã nêu  là  và mỗi R^1, R^2, R^3 và R^4 là H

thì một phần đã nêu là  ,  , hoặc  .

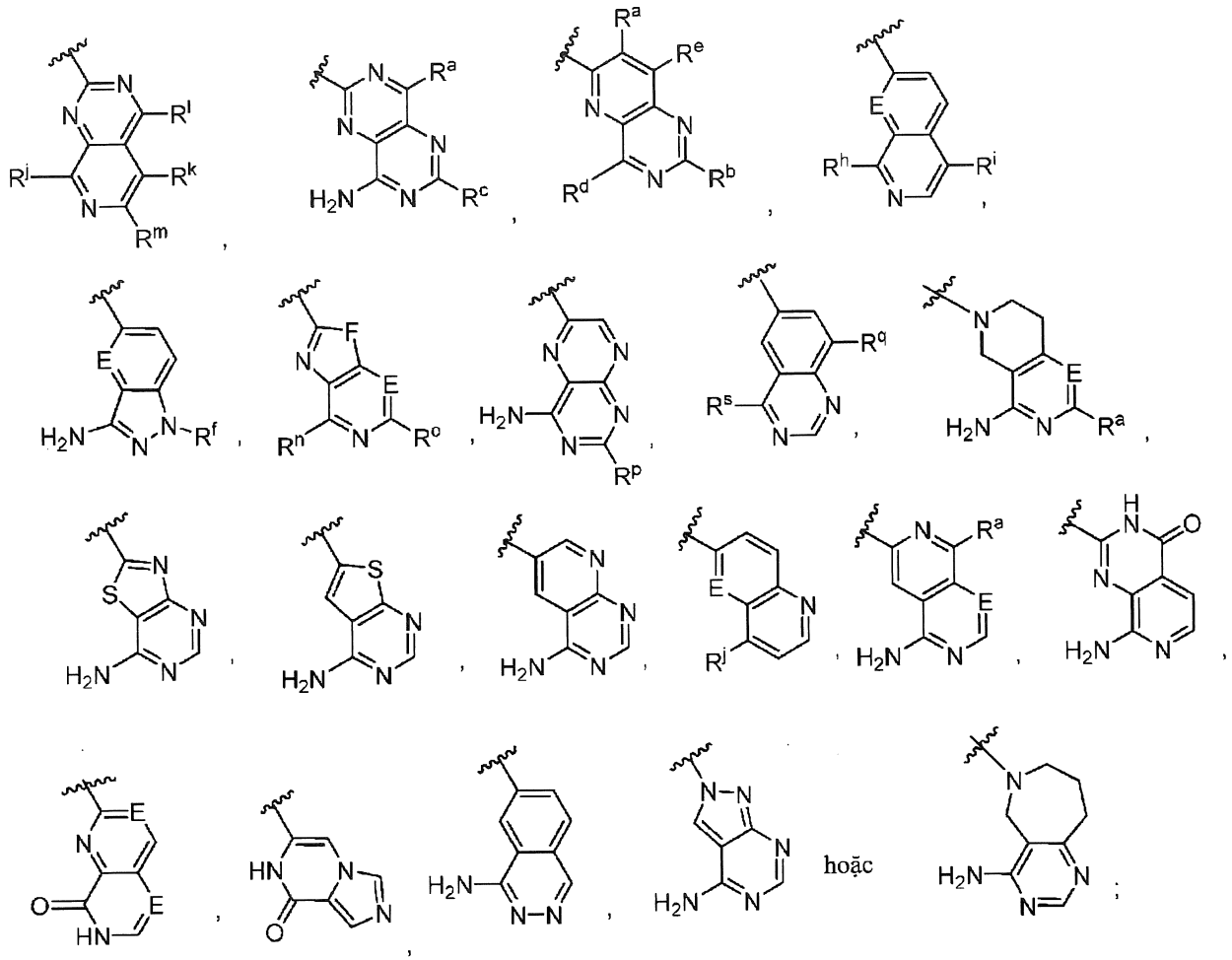
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

một phần A là

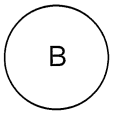
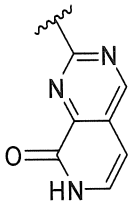
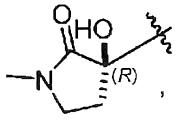
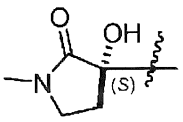
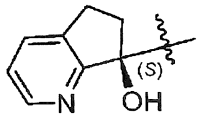


hoặc ;

và một phần B là

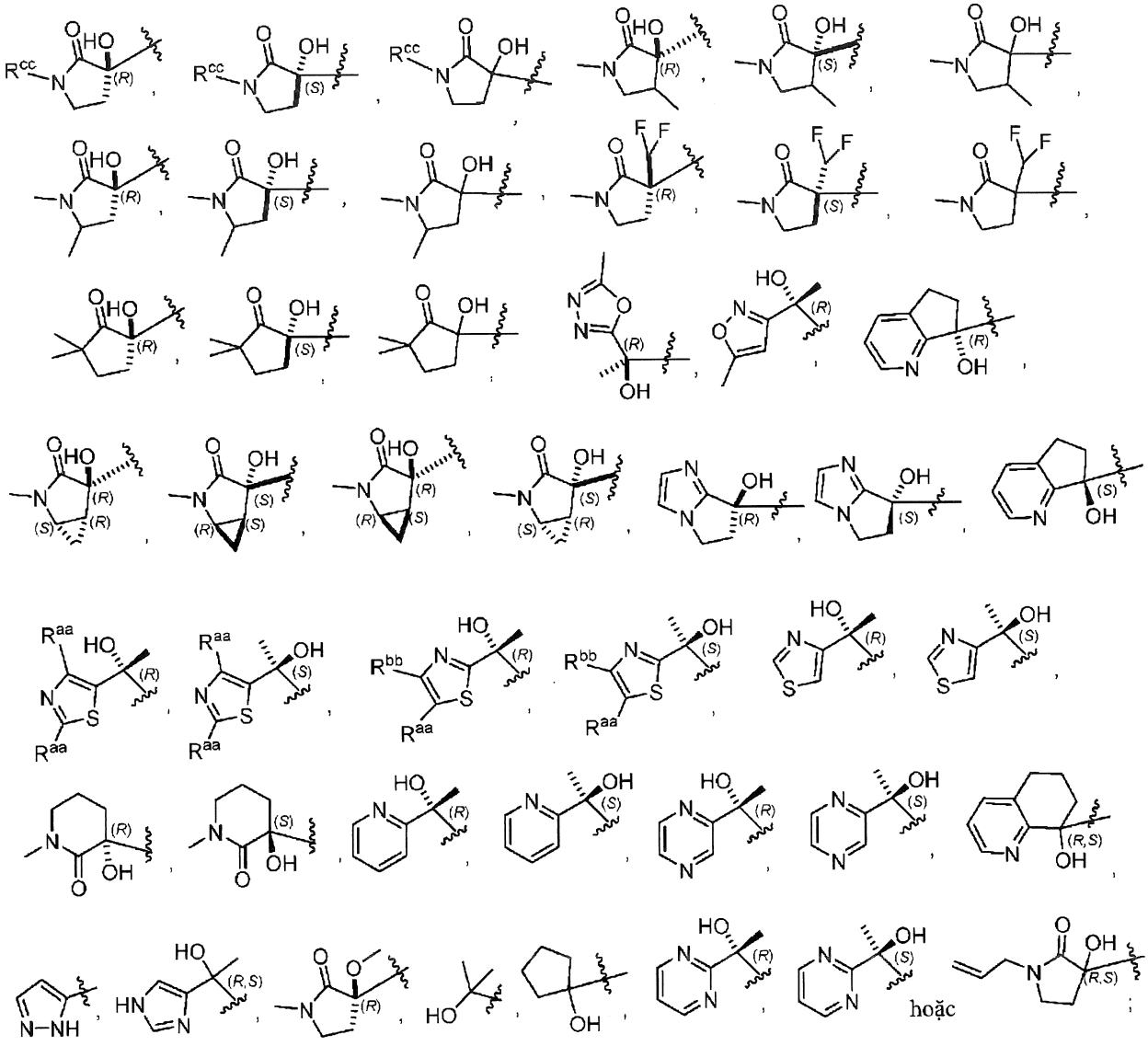


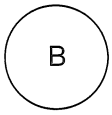
hoặc ;

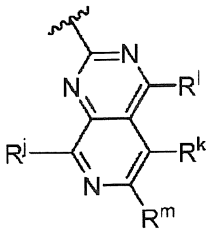
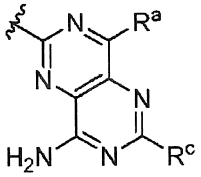
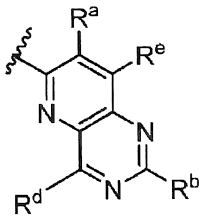
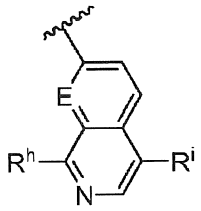
miễn là khi một phần đã nêu  là  và mỗi R^1, R^2, R^3 và R^4 là H thì một phần đã nêu là  ,  , hoặc  .

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

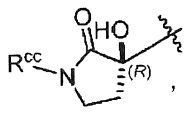
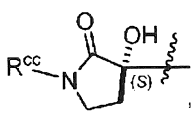
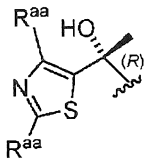
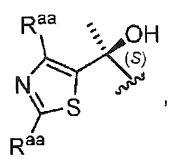
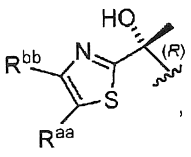
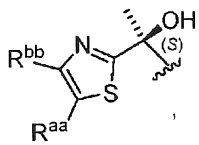
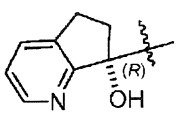
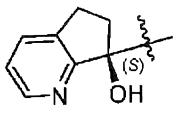
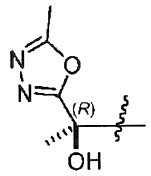
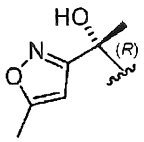
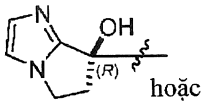
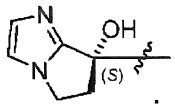
một phần là

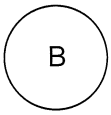


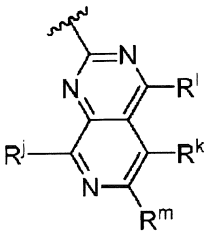
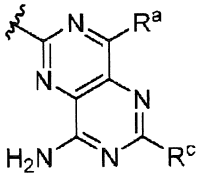
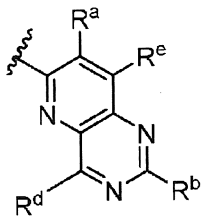
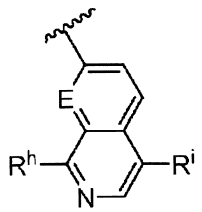
và một phần  là




hoặc 

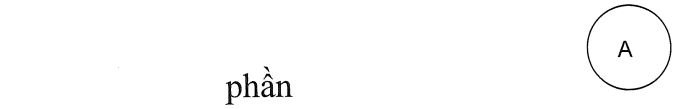
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là

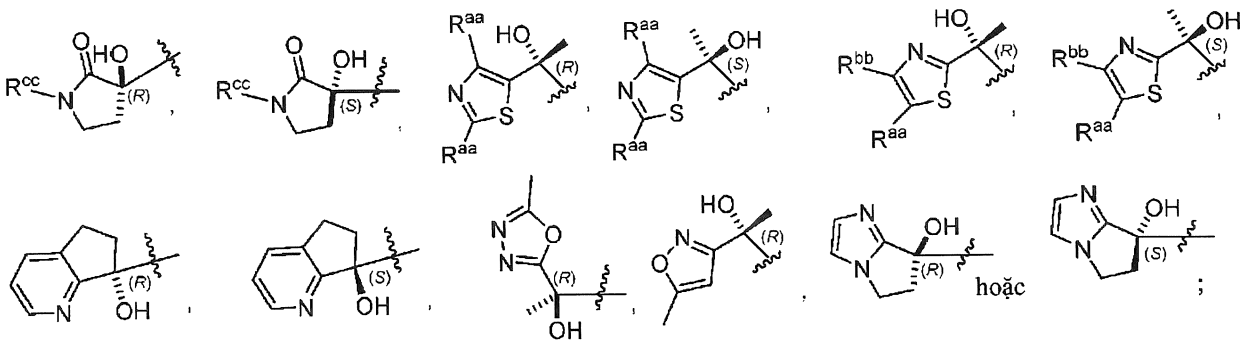










hoặc 

;

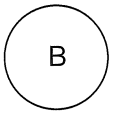
và một phần  là

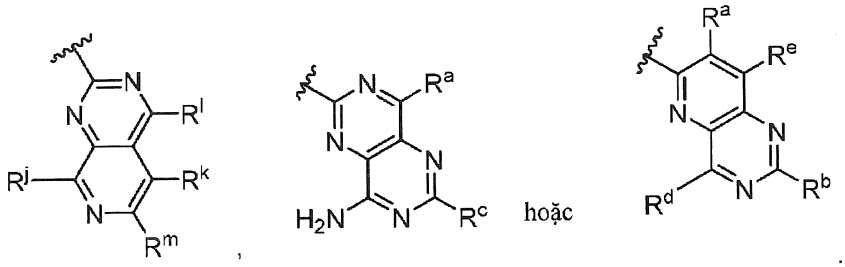



hoặc 

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

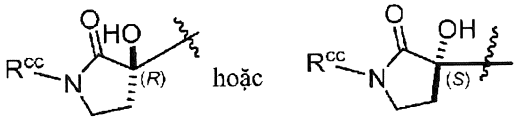
một phần  là

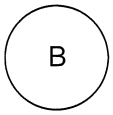


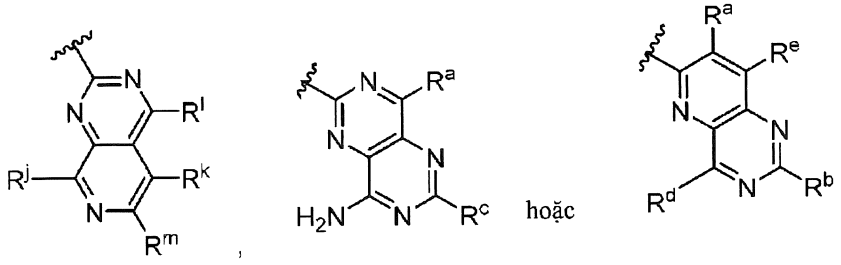
và một phần  là



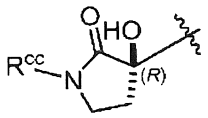
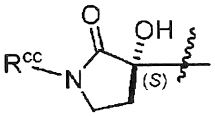
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là H; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là H;

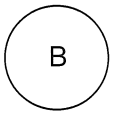
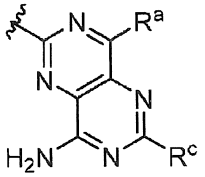
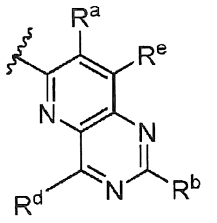
một phần là 

một phần  là



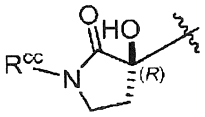
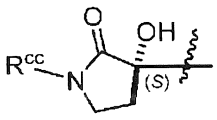
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là H; R^2 là H; R^3 là H hoặc -C_1-C_5alkyll; R^4 là H;

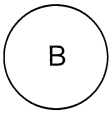
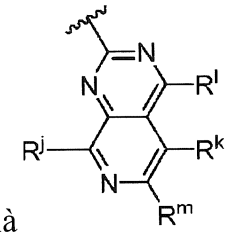
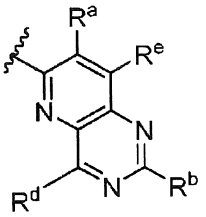
một phần là  hoặc  ; và

một phần  là  hoặc  .

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

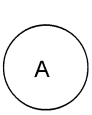
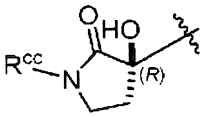
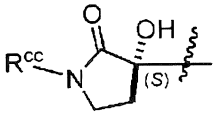
R^1 là H; R^2 là H; R^3 là H hoặc -C_1-C_5alkyl; R^4 là H;

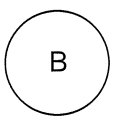
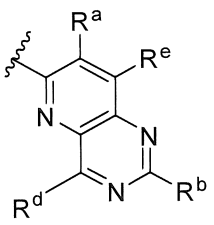
một phần là  hoặc  ; và

một phần  là  hoặc  .

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

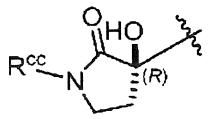
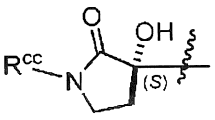
R^1 là H; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là H;

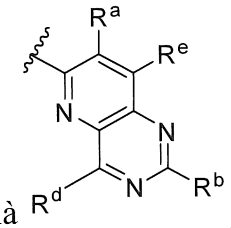
một phần  là  hoặc  ; và

một phần  là  .

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

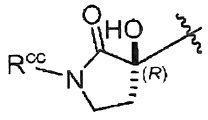
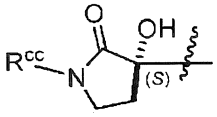
R^1 là H; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là H;

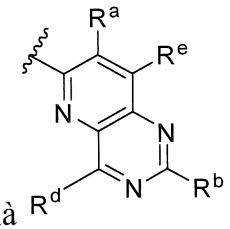
một phần A là  hoặc  ;R^{cc} là $-CH_3$;

một phần B là  ; và R^b là $-CH_3$.

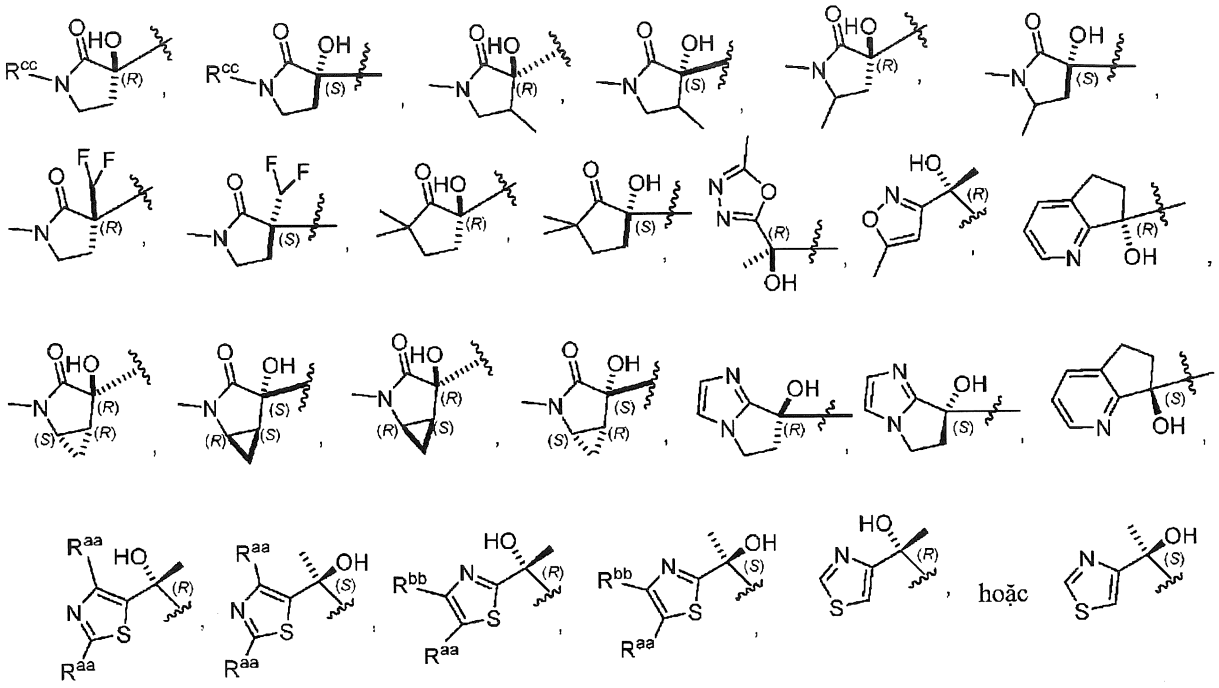
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

R^1 là H; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là H;

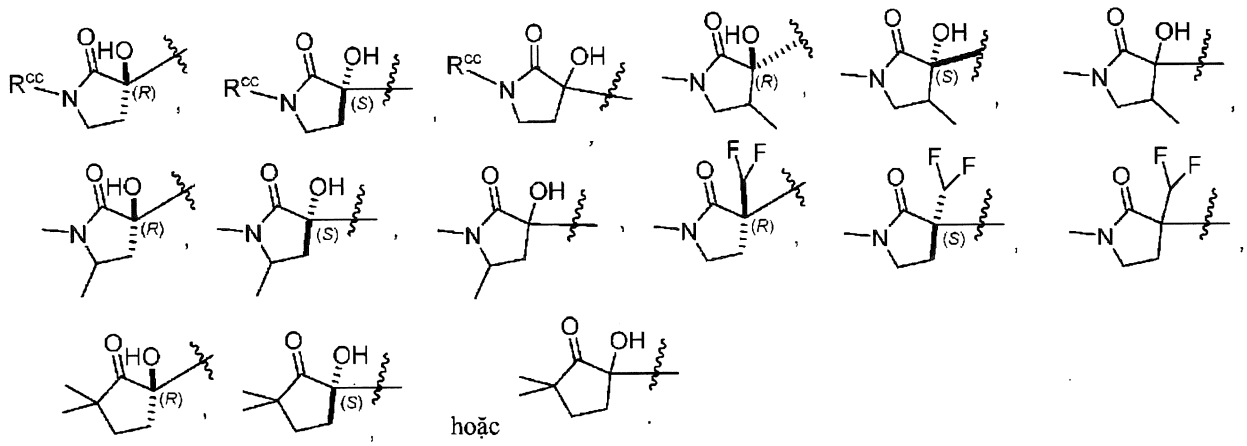
một phần A là  hoặc  ;R^{cc} là $-CD_3$;

phần B là  ; và R^b là $-CH_3$.

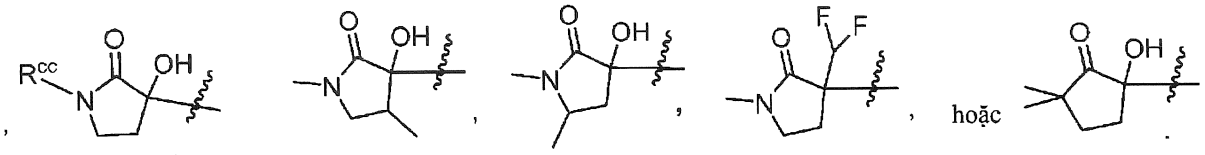
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là



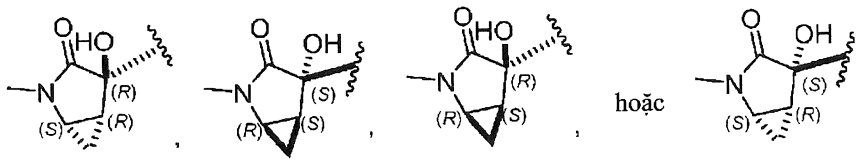
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là



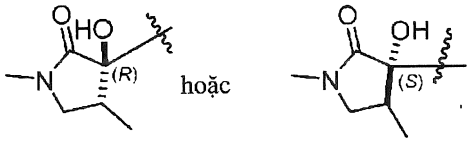
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là



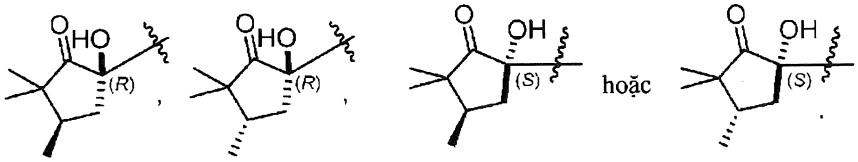
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là



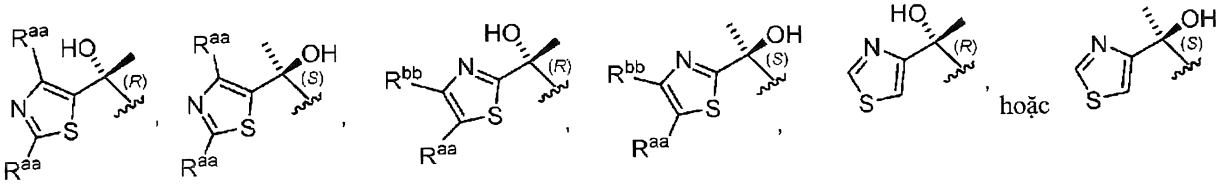
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là

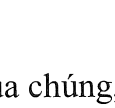
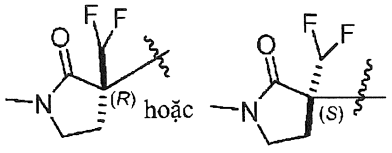


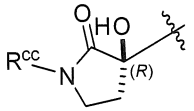
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là

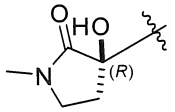


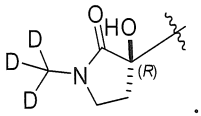
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là

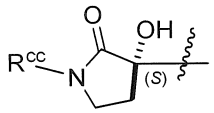


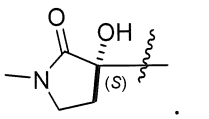
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

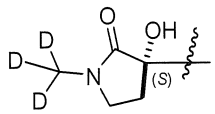
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

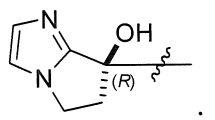
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

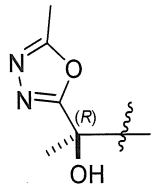
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

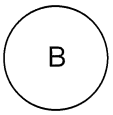
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

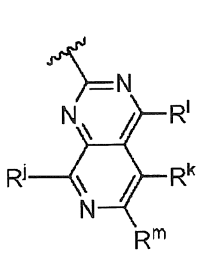
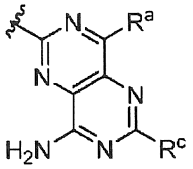
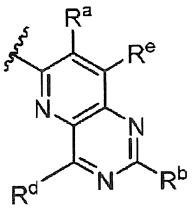
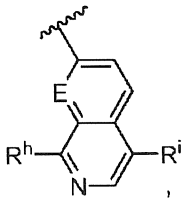
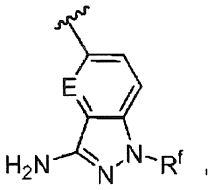
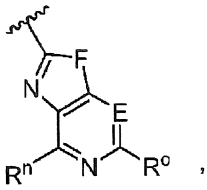
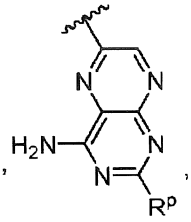
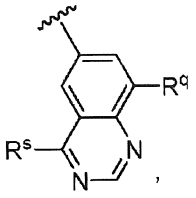
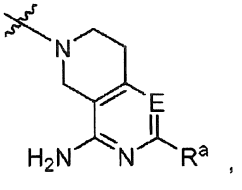
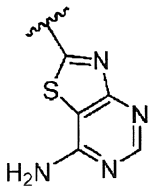
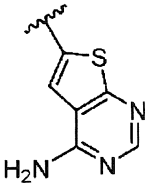
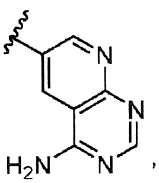
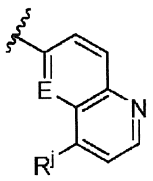
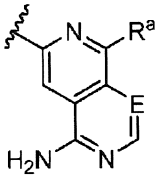
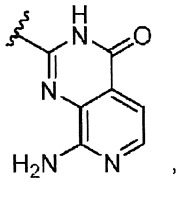
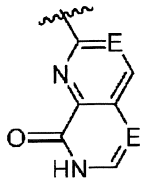
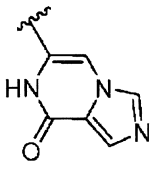
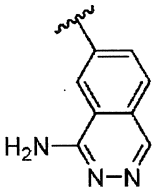
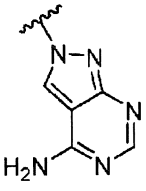
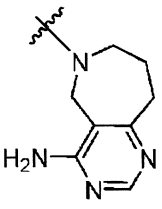
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

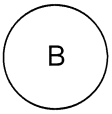
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là .

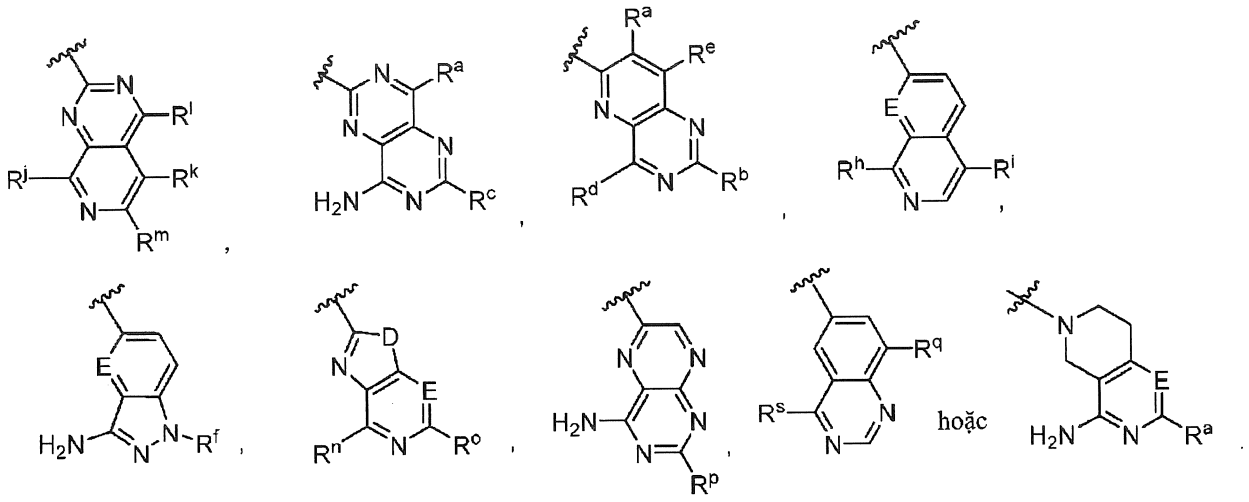
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  .

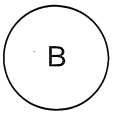
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

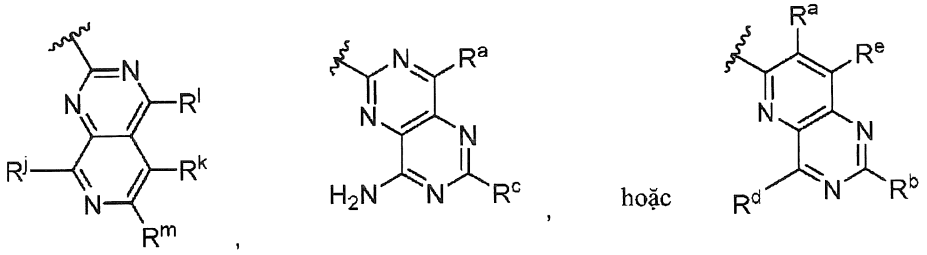
một phần  là

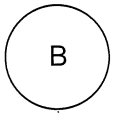



















hoặc


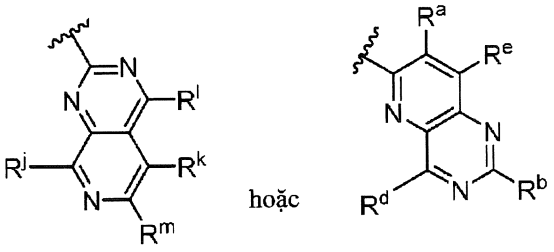
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là

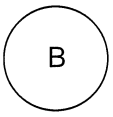


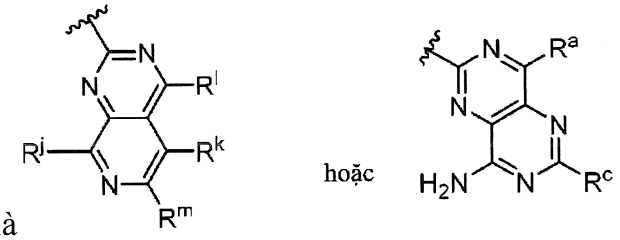
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là



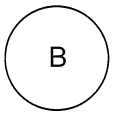
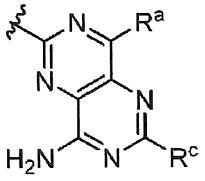
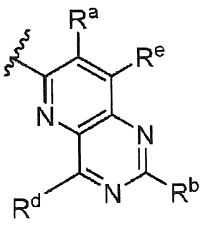
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là



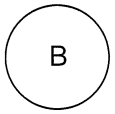
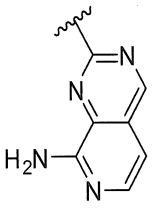
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là

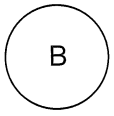
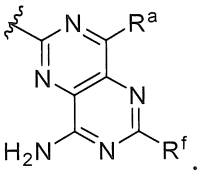


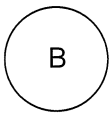
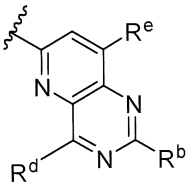
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

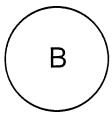
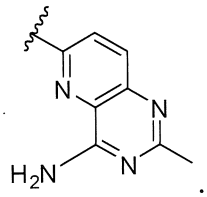
một phần  là  hoặc  .

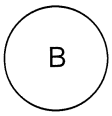
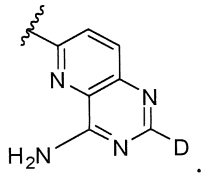
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó

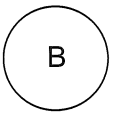
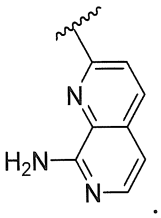
một phần  là  .

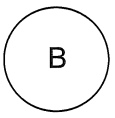
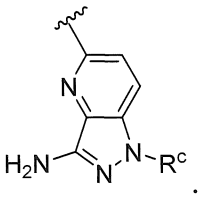
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

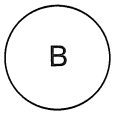
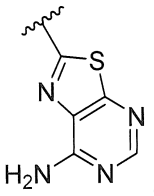
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

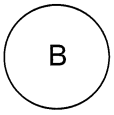
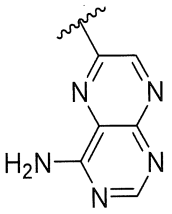
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

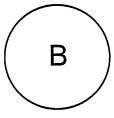
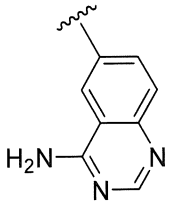
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

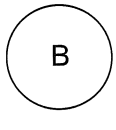
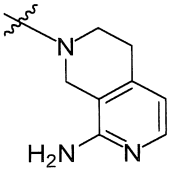
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

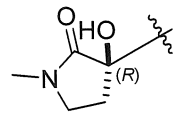
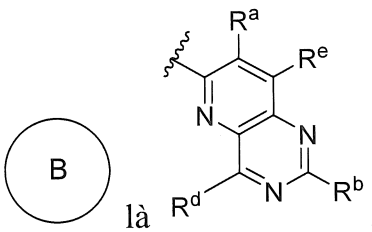
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

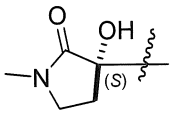
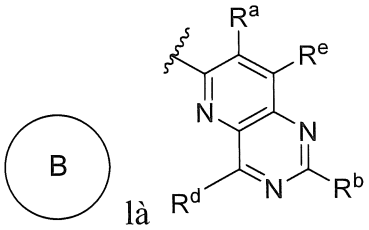
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

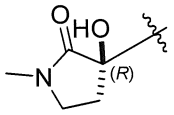
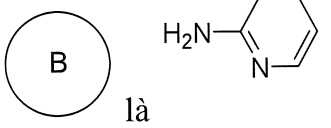
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

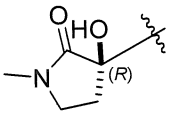
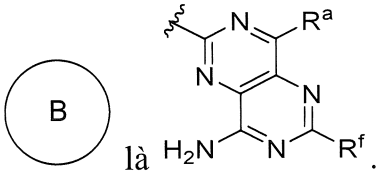
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

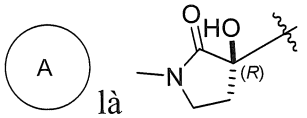
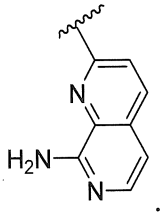
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  .

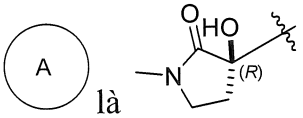
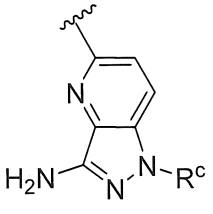
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

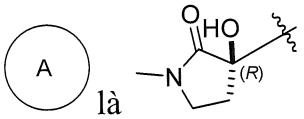
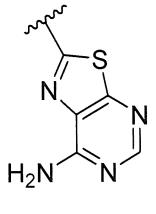
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

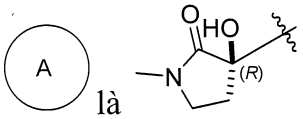
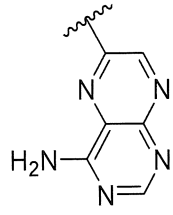
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

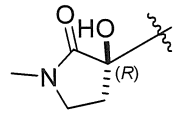
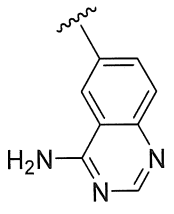
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

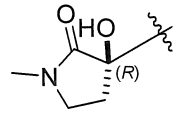
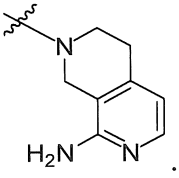
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

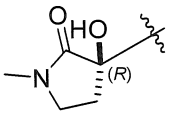
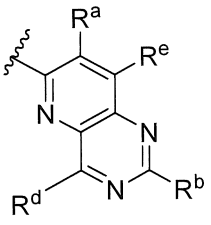
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

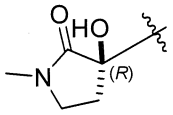
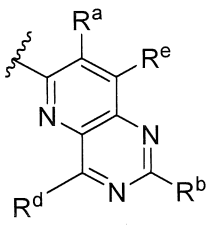
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

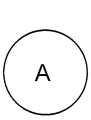
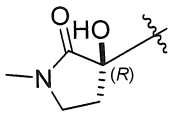
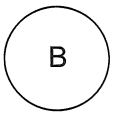
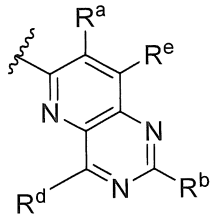
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

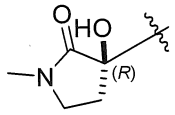
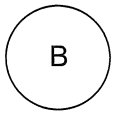
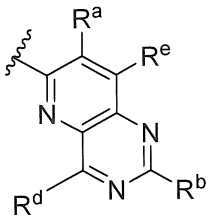
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

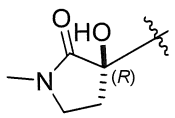
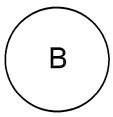
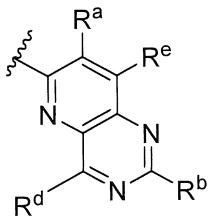
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  và một phần B là  .

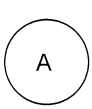
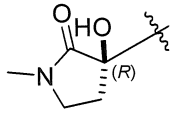
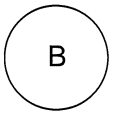
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  , một phần B là  , và R^3 là H.

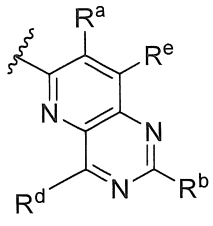
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  , một phần B là  , R^3 là H và R^e là H.

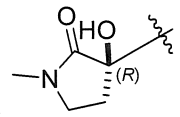
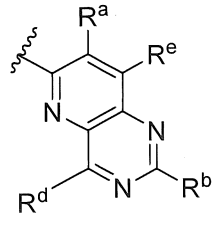
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  , một phần  là  , R^3 là H, R^e là H và R^d là $N(R^6)R^7$.

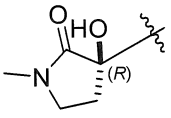
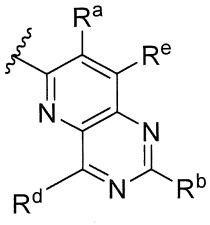
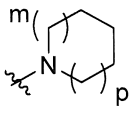
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  , một phần  là  , R^3 là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$ và R^b là CH_3.

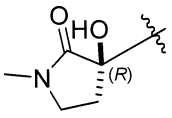
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần là  , một phần  là  , R^3 là H, R^a là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$, R^b là CH_3, R^6 là H hoặc C_1-C_3alkyl và R^7 là H hoặc C_1-C_3alkyl.

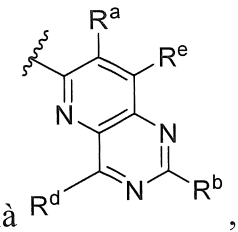
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần  là  , một phần 

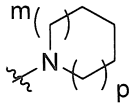
là  , R^3 là H, R^a là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$, R^b là CH_3, R^6 là C_1-C_3alkyl và R^7 là C_1-C_3alkyl.

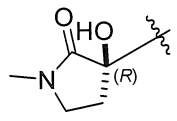
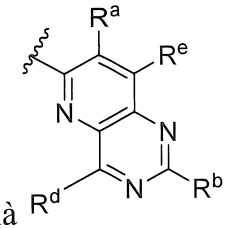
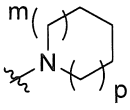
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  , một phần B là  , R^3 là H, R^a là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$, R^b là CH_3, R^6 là H và R^7 là H.

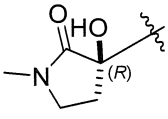
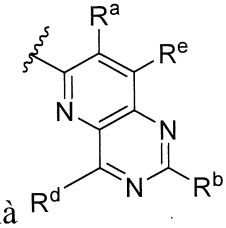
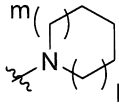
Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  , một phần B là  , R^3 là H, R^a là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$, R^b là CH_3, và R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành một phần  , trong đó m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1.

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  , một phần B là



là , R^3 là H, R^a là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$, R^b là CH_3, R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành một phần  , trong đó m là 0 và p là 0;

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  , một phần B là  , R^3 là H, R^a là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$, R^b là CH_3, R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành một phần  , trong đó m là 1 và p là 0.

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng, trong đó một phần A là  , một phần B là  , R^3 là H, R^a là H, R^e là H, R^d là $N(R^6)R^7$, R^b là CH_3, R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành một phần  , trong đó m là 1 và p là 1.

Những phương án minh họa của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-3,4-đihyđro-2,7-naphtyriđin-2(1*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Etoxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*S*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

1-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]xyclopentanol;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-metyl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((5-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*S*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-2-[3-[2-(7-Hyđroxy-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-isobutylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-morpholinopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(đimetylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(S)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(R)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(S)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(R)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(metylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-bromopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminophthalazin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-iođopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(8-Amino-5-cloropyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

2-(3-((1H-Pyrazol-5-yl)etynyl)phenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metylquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-bromo-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-fluoro-quinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metoxyquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminothiazolo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-cloroquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-1,7-naphtyriđin-5-cacbonitril;

(R)-3-[2-[3-(5-Amino-2,6-naphtyriđin-3-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-phenylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-metylpyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-hyđroxy-2-metyl-propyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(3,5-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-Amino-6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)quinazolin-8-cacbonitril;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-Phenyl 8-amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-carboxylat;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-etylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-isobutylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon;

(*S*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4,5-đimetylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[4-[8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-yl]pyrazol-1-yl]butannitril;

(*R*)-3-((3-(4-Aminothieno[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminooxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(6-Amino-9-metyl-9*H*-purin-8-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-piperiđylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[6-(triflometyl)-3-pyriđyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-2-metyl-pteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-neopentylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((5-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4,6-đimetylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(S)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(R)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

raxemic-8-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl-6-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-*tert*-Butyl 3-amino-5-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]inđazol-1-carboxylat;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-(hyđroxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1H-inđazol-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2,7-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(7-Amino-5-metyl-thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

1-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]xyclopentanol;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2- one;

(R)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol;

(S)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

1-Alyl-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one;

raxemic-1-Alyl-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

raxemic-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(1H-imiđazol-4-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(2,4-Điaminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(điflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(điflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(metoxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-metoxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-hydroxypyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(trideuteriometyl)pyrolidin-2-one;

(*R*)-4-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-6-[3-[2-(3-Hydroxy-1-metyl-2-oxo-pyrolidin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-1,5-naphtyridin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one;

(*R*)-6-(3-((3-Hydroxy-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl)etynyl)phenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3*H*)-one;

(*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(pyrolidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrolidin-2-one;

((*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrolidin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-5,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one;

(*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(piperidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrolidin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-Dimetylazetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Etylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(oxetan-3-ylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-(3-metoxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-Đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(1-(Azetiđin-1-yl)isoquinolin-7-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)quinolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(xyclobutylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit;

(*R*)-3-((3-(4-(3-Floroazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-((6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)amino)axetonitril;

(*R*)-3-((3-(4-((2,2-Đifloetyl)amino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3-Cloroazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)-N-metylazetiđin-3-carboxamit;

(*R*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(5-Bromo-8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin-5-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(5,8-Đimetyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)axetamit;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit;

(*R*)-3-((3-(4-Xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopentylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-cacbonitril;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-amino-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(aminometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(piperiđin-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-floropyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(isopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-pyrazol-1-yl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[1-(điflometyl)pyrazol-4-yl]oxy-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(2,2-điflo-5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(thiophen-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(furan-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(azetiđin-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-vinylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[3-(triflometyl)azetiđin-1-yl]pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-3,4-đihyđro-2,7-naphtyriđin-2(1*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Etoxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*S*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

1-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]xyclopentanol;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-metyl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((5-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(S)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*S*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-2-[3-[2-(7-Hyđroxy-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-isobutylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-morpholinopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(đimetylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(S)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(R)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(S)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

(R)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(metylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-bromopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminophthalazin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-iođopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(8-Amino-5-cloropyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

2-(3-((1H-Pyrazol-5-yl)etynyl)phenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin;

(*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metylquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]ethynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-bromo-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-fluoro-quinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metoxyquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminothiazolo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-cloroquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-1,7-naphtyriđin-5-cacbonitril;

(R)-3-[2-[3-(5-Amino-2,6-naphtyriđin-3-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-phenylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-metylpyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-hyđroxy-2-metyl-propyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(3,5-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-Amino-6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)quinazolin-8-cacbonitril;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-Phenyl 8-amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-carboxylat;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-etylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-isobutylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon;

(*S*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4,5-đimetylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[4-[8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-yl]pyrazol-1-yl]butannitril;

(*R*)-3-((3-(4-Aminothieno[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminooxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(6-Amino-9-metyl-9*H*-purin-8-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-piperiđylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[6-(triflometyl)-3-pyriđyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-2-metyl-pteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-neopentylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((5-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4,6-đimetylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(S)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol;

(R)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

raxemic-8-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl-6-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-*tert*-Butyl 3-amino-5-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]inđazol-1-carboxylat;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-(hyđroxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1H-inđazol-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2,7-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(7-Amino-5-metyl-thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol;

1-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]xyclopentanol;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol;

(S)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

1-Alyl-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one;

raxemic-1-Alyl-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol;

raxemic-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(1H-imiđazol-4-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(2,4-Điaminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(điflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(điflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(metoxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-metoxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one;

(*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-hydroxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol;

(*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metyl-7,8-đihydropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-4-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-6-[3-[2-(3-Hydroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-imiđazo[1,5-*a*]pyrazin-8-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-1,5-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-đihydropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-6-(3-((3-Hydroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4(3*H*)-one;

(*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(pyroliđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

((*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-5,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(piperiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-Đimetylazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Etylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(oxetan-3-ylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-(3-metoxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-Đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(1-(Azetiđin-1-yl)isoquinolin-7-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)quinolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(xyclobutylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit;

(*R*)-3-((3-(4-(3-Floroazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-((6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)amino)axetonitril;

(*R*)-3-((3-(4-((2,2-Đifloetyl)amino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(3-Cloroazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)-N-metylazetiđin-3-carboxamit;

(*R*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(5-Bromo-8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-2-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin-5-cacbonitril;

(*R*)-3-((3-(5,8-Đimetyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hydroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)axetamit;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hydroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit;

(*R*)-3-((3-(4-Xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hydroxy-3-((3-(4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hydroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hydroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopentylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-cacbonitril;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-amino-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(aminometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(piperiđin-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-floropyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*R*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(3*S*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(isopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-pyrazol-1-yl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[1-(điflometyl)pyrazol-4-yl]oxy-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(2,2-điflo-5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(thiophen-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(furan-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(3*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(azetiđin-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-vinylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[3-(triflometyl)azetiđin-1-yl]pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-3,4-đihyđro-2,7-naphtyriđin-2(1*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1-metyl-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Etoxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-3,4-đihyđro-2,7-naphtyriđin-2(1*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất
(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất
(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất
(*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất
(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất
(R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất
(*R*)-3-((3-(8-Amino-3,4-đihyđro-2,7-naphtyriđin-2(1*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-etylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-etylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(8-Amino-5-cloropyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopentylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và

muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(8-Amino-5-cloropyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;

(R)-3-((3-(8-Amino-5-cloropyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;
và các muối dược dụng của chúng.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất

(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất (*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất (R)-3-((3-(8-Amino-5-cloropyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Những phương án minh họa khác của hợp chất có Công thức (I) là các hợp chất (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one; và
muối dược dụng của nó.

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các phương pháp điều trị cho đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa qua trung gian hoạt tính NIK, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất được cho ở trên.

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các phương pháp điều trị cho đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa qua trung gian hoạt tính NIK, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất được cho ở trên

trong đó căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa là ít nhất một trong các bệnh ung thư, các chứng rối loạn viêm, rối loạn tự miễn dịch, rối loạn miễn dịch ngoài da và rối loạn chuyển hóa.

Các phương án minh họa khác theo sáng chế là các phương pháp điều trị cho đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa qua trung gian hoạt tính NIK, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất được cho ở trên

trong đó căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa là ít nhất một trong các bệnh SLE, RA, GvHD, thải ghép, Hội chứng Sjogren, pemphigus thông thường, mụn mủ ở lòng bàn tay bàn chân, viêm tuyến mồ hôi mủ, béo phì và tiểu đường.

Các phương án bổ sung của sáng chế là các dược phẩm, mỗi chế phẩm bao gồm một lượng hữu hiệu của ít nhất một trong các hợp chất nêu ở trên hoặc muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối dược dụng của chúng, dù là một mình hay kết hợp, (được gọi chung là "hoạt chất" hoặc "các hoạt chất") đều hữu ích như chất ức chế NIK trong các phương pháp của sáng chế. Các phương pháp này để điều hòa hoạt tính NIK bao gồm bước cho NIK tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, chất ức chế NIK được sử dụng cho đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa qua trung gian hoạt tính NIK, như được mô tả trong tài liệu này. Các triệu chứng hoặc tình trạng bệnh đều chỉ việc được bao gồm trong phạm vi "các căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa".

Theo đó, sáng chế đề cập đến các phương pháp sử dụng các hoạt chất được mô tả trong tài liệu này để điều trị đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa qua trung gian NIK. Thuật ngữ "điều trị" hoặc "chữa trị" được sử dụng trong tài liệu này chỉ việc cho một đối tượng sử dụng một hoạt chất hoặc chế phẩm theo sáng chế, với mục đích tạo hiệu quả chữa bệnh hoặc phòng bệnh thông qua việc điều hòa NIK. Việc điều trị bao gồm đẩy lùi, cải thiện, giảm bớt, ức chế sự tiến triển của, làm giảm mức độ nghiêm trọng của, giảm hoặc ngăn chặn một căn bệnh, chứng rối loạn hay tình trạng, hoặc một hay nhiều triệu chứng của căn bệnh, chứng rối loạn hay tình trạng trung gian đó qua việc điều hòa hoạt tính NIK. Thuật ngữ "đối tượng" chỉ một đối tượng bệnh nhân là động vật có vú cần điều trị, chẳng hạn như một con người. Thuật ngữ "các chất ức chế" hoặc "chất ức chế" chỉ các hợp chất làm giảm, ngăn ngừa, làm mất hoạt tính, làm giảm nhạy hoặc giảm điều hòa sự biểu hiện hoặc hoạt tính NIK.

Khi đề cập đến việc ức chế mục tiêu, một "lượng hữu hiệu" có nghĩa là một lượng đủ để tác động ức chế đến hoạt chất NIK.

Theo các phương pháp điều trị của sáng chế, một lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa như vậy. Một "lượng hữu hiệu" chỉ một lượng hoặc liều lượng đủ để mang lại hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn ở bệnh nhân đang cần điều trị đối với căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa xác định. Đối với một người 70 kg, liều lượng ví dụ là từ khoảng 1 đến 1000 mg/ngày, trong các đơn vị sử dụng đơn liều hoặc đơn vị sử dụng đa liều.

Sau khi bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng của bệnh nhân được cải thiện, liều có thể được điều chỉnh cho mục đích điều trị phòng ngừa hoặc duy trì. Ví dụ, liều lượng hoặc tần suất sử dụng thuốc, hoặc cả hai, có thể giảm xuống theo tình trạng của các triệu chứng, đến một mức độ mà tại đó hiệu quả điều trị hay phòng bệnh mong muốn được duy trì. Dĩ nhiên, nếu các triệu chứng đã được giảm bớt xuống một mức phù hợp, thì có thể dừng điều trị. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể cần phải điều trị liên tục lâu dài khi có sự tái phát của các triệu chứng.

Chế phẩm dược của sáng chế bao gồm một lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất theo sáng chế.

Tá dược dược dụng thường được sử dụng trong các chế phẩm dược là các chất không độc hại, chấp nhận được về mặt sinh học, và phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho một đối tượng, chẳng hạn như một chất trơ, được cho vào chế phẩm dược lý hoặc được sử dụng dưới dạng chất vận chuyển, chất mang, hoặc chất pha loãng để hỗ trợ việc sử dụng thuốc đó và tương thích với thuốc đó. Ví dụ về các tá dược này bao gồm canxi cacbonat, canxi photphat, các loại đường khác nhau và các loại tinh bột, các chất dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật, và polyetylen glycol.

Hình thức truyền thuốc của các chế phẩm dược chứa một hoặc nhiều đơn vị liều lượng của các hoạt chất có thể được bào chế bằng cách sử dụng tá dược dược dụng phù hợp và các kỹ thuật hóa hợp đã được các chuyên gia trong ngành biết đến hoặc được phổ biến đối với những người có những kỹ năng thông thường trong kỹ thuật. Các chế phẩm có thể được dùng theo đường truyền thuốc phù hợp,*ví dụ*, bằng miệng, ruột, trực tràng, bôi trên da, hoặc ở mắt, hoặc bằng cách hít.

Chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên nang, gói, kẹo, bột, hạt, viên ngậm, bột để pha tạo dung dịch, các chế phẩm dạng lỏng, hoặc thuốc đạn. Các chế phẩm có thể

được bào chế cho bất kỳ một trong nhiều đường dùng, chẳng hạn như truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da, bôi hoặc uống.

Đối với đường uống, các hoạt chất của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc dạng hạt hoặc dạng dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù. Để điều chế các chế phẩm đường uống, hoạt chất có thể được bào chế để tạo ra một liều lượng, *ví dụ* như đối với người 70 kg, liều lượng ví dụ là từ khoảng 1 đến 1000 mg/ngày, trong các đơn vị sử dụng đơn liều hoặc đơn vị sử dụng đa liều.

Thuốc viên nén cho đường uống có thể bao gồm các thành phần hoạt tính trộn với các tá dược dược dụng tương thích như chất pha loãng trơ, chất phân rã, chất liên kết, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, hương liệu, chất tạo màu và chất bảo quản. Chất độn trơ phù hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xeluloza, stearat magiê, manitol, sorbitol, v.v. Ví dụ minh họa về tá dược lỏng dùng cho đường miệng bao gồm etanol, glyxerol, nước, v.v. Tinh bột, polyvinyl-pyroliđon (PVP), tinh bột natri glycolat, xenluloza vi tinh thể và axit alginic là ví dụ về các chất phân rã. Các chất liên kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Các chất bôi trơn, nếu có, có thể stearat magiê, axit stearic hoặc đá talc. Nếu muốn, các viên nén có thể được phủ bằng một vật liệu như glyceryl monostearate hoặc glyceryl distearate để làm chậm sự hấp thu ở đường tiêu hóa, hoặc có thể được phủ một lớp vỏ tan trong ruột. Lớp phủ bổ sung có thể được sử dụng bao gồm các lớp phủ được thiết kế để giải phóng hợp chất hoặc hoạt chất dưới dạng hàm của thời gian, pH hoặc hàm lượng vi khuẩn.

Viên nang để uống bao gồm các viên nang gelatin cứng và mềm hoặc viên nang xenluloza metyl (hyđroxypropyl). Để bào chế viên nang gelatin cứng, các hoạt chất có thể được trộn với chất pha loãng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Viên nang gelatin mềm có thể được bào chế bằng cách trộn các thành phần hoạt tính với nước, một loại dầu như dầu lạc, dầu ô liu, dầu hỏa lỏng, hỗn hợp của mono và đi-glyxerit gồm các axit béo mạch ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol. Chất lỏng để uống có thể có các dạng huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc xirô hoặc có thể được đông khô hoặc được trình bày dưới dạng sản phẩm khô để được pha với nước hoặc chất mang phù hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể tùy chọn chứa: các tá dược dược dụng như các chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hyđroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, nhôm stearat gel v.v.); các chất mang

không chứa nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa được cất phân đoạn), propylen glycol, etyl alcohol, hoặc nước; các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hyđroxybenzoat hoặc axit sorbic); các chất thấm ướt như lexitin; và, nếu muốn, các chất tạo mùi vị hoặc tạo màu.

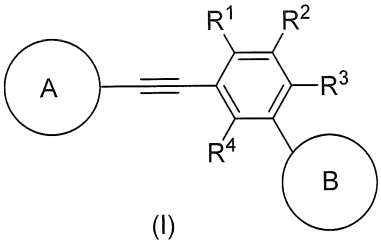
Các hoạt chất của phát minh này cũng có thể được sử dụng không qua đường uống. Ví dụ, các chế phẩm có thể được bào chế để sử dụng bằng đường trực tràng như dạng viên thuốc đạn, thuốc xổ hoặc bọt. Đối với sử dụng đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, màng bụng, hoặc tiêm dưới da, các chất của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước vô trùng, được thêm chất đệm để đạt được pH và tính đẳng trương thích hợp hoặc được cho trong dầu chấp nhận trong sử dụng đường tiêm. Chất mang chứa nước phù hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng bào chế này có thể được trình bày dưới dạng một liều duy nhất như ống tiêm hoặc các dụng cụ tiêm dùng một lần, dưới dạng đa liều như lọ để có thể lấy các liều lượng thích hợp từ đó, hoặc ở dạng rắn hoặc cô đặc trước có thể được sử dụng để chuẩn bị một chế phẩm tiêm. Liều tiêm minh họa có thể dao động từ khoảng 1 đến 1000 µg chất / kg / phút, trộn lẫn với một chất mang dược trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

Để sử dụng cục bộ, các chất này có thể được trộn với chất mang dược. Một phương thức khác sử dụng các chất theo sáng chế là có thể sử dụng chế phẩm miếng đắp để truyền thuốc thẩm thấu qua da.

Ngoài ra, trong các phương pháp theo sáng chế này, các hoạt chất có thể được dùng bằng cách hít, qua mũi hoặc đường miệng, *ví dụ như* trong chế phẩm phun cũng có chứa chất mang phù hợp.

Các phương án theo sáng chế này cung cấp các chất ức chế NIK được dự kiến sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc kiểm soát đáp ứng viêm quá mức.

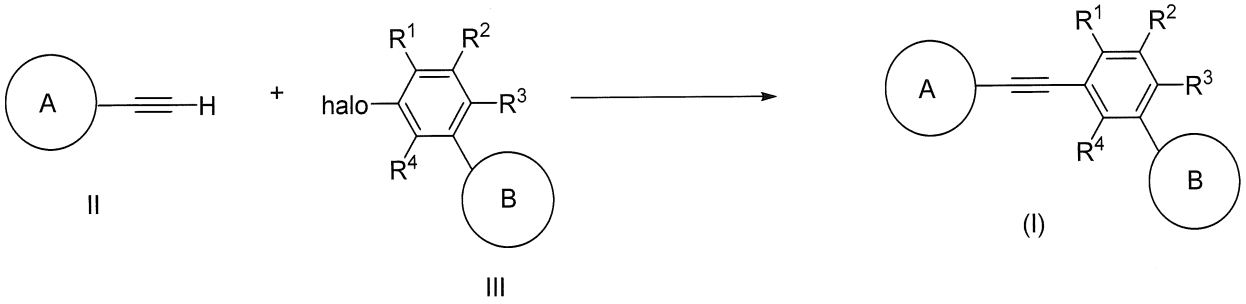
Các hợp chất minh họa hữu ích trong các phương pháp của sáng chế được mô tả dưới đây theo các sơ đồ tổng hợp minh họa ("Sơ đồ") và các ví dụ điều chế cụ thể.



(I)

Bằng cách minh họa, nhưng không phải là giới hạn, các hợp chất có công thức (I) được điều chế theo các quy trình điều chế chung sau đây trong Sơ đồ 1-2. Người có trình độ trong ngành sẽ nhận ra rằng, để thu được các loại hợp chất khác nhau trong tài liệu này, các vật liệu ban đầu được chọn một cách phù hợp để các phần tử thay thế mong muốn cuối cùng sẽ được đi qua các sơ đồ phản ứng, với việc có hoặc không có sự bảo vệ hợp lý để tạo ra sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, ở vị trí của nhóm thế mong muốn cuối cùng, một nhóm thích hợp có thể được mang thông qua sơ đồ phản ứng và được thay thế phù hợp bằng nhóm thế mong muốn. Trừ khi có quy định khác, các biến trong Sơ đồ 1-2 như được định nghĩa ở trên theo Công thức (I).

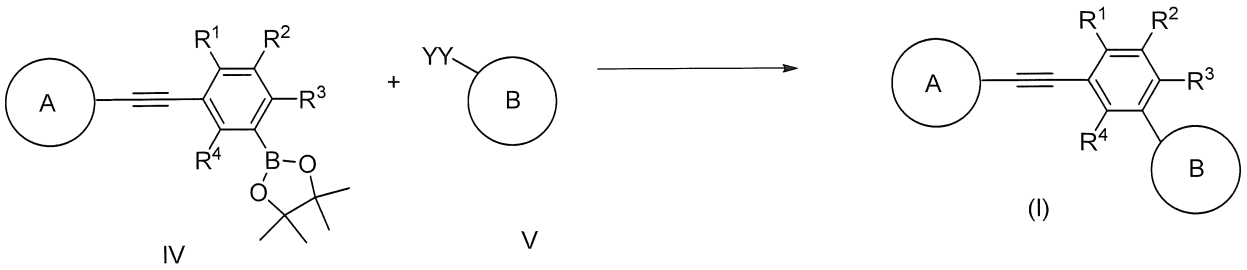
Sơ đồ 1



II III (I)

Như biểu thị trong Sơ đồ 1, phản ứng ghép cặp chéo của hợp chất II với hợp chất III tạo ra các hợp chất có Công thức (I). Thêm hợp chất II vào hợp chất III với chất xúc tác paladi phù hợp như $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ hoặc $(PdCl_2[P(cy)_3]_2)$, bazơ như điisopropyletyl amin, TEA hoặc hỗn hợp của chúng, chất xúc tác đồng như CuI, trong dung môi như THF, 1,4-đioxan, axetonitril, DMF hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ khoảng 40 °C - 100 °C, sử dụng lò vi sóng hoặc gia nhiệt theo cách thông thường, trong khoảng thời gian khoảng 2-4 giờ cung cấp các hợp chất có Công thức (I)

Sơ đồ 2



Các hợp chất có Công thức (I) cũng được điều chế thông qua phản ứng ghép cặp chéo thay thế bằng cách sử dụng hợp chất IV và V. Phần tử thay thế YY trong hợp chất V là clo, bromo, iođo hoặc -SCH_3. Trong những phản ứng này, các hợp chất IV và V được kết hợp với chất xúc tác paladi phù hợp như paladi(II)bis(triphenylphosphin) điclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$), chất tiền xúc tác XPhos-Pd-G2 (cloro(2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II)), [1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) ($PdCl_2$(dppf)), $PdP(Ph_3)_4$, $PdCl_2$(dtbpf)$_2$ hoặc mesylat[(đi(1-ađamantyl)-n-butylphosphin)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II), [(đi(1-ađamantyl)-butylphosphin)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metanesulfonat, bazơ như Cs_2CO_3, K_3PO_4, $NaHCO_3$, Na_2CO_3, K_2CO_3 hoặc hỗn hợp của chúng, trong dung môi như H_2O, 1,4-đioxan, etanol, toluen, 1,2-đimetoxyetan hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ từ khoảng 40 °C đến 100 °C trong khoảng thời gian khoảng 2-16 giờ, sử dụng lò vi sóng hoặc gia nhiệt theo cách thông thường.

Khi nhóm bảo vệ có trên hợp chất có công thức (IV) hoặc (V), bước khử bảo vệ cuối cùng được thêm vào, sử dụng các điều kiện mà một người có kỹ năng trong ngành đã biết đến để tạo ra hợp chất có Công thức (I). Ví dụ: nếu nhóm đimetoxybenzyl được sử dụng để bảo vệ nhóm anilino, nó có thể được loại bỏ bằng thuốc thử như DDQ hoặc xeric amoni nitrat trong dung môi như DCM, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Nếu nhóm bảo vệ là phenylsulfonamit thì bazơ như LiOH, NaOH, KOH có thể được sử dụng trong dung môi phù hợp như THF, 1,4-đioxan, kết hợp với nước và/hoặc MeOH.

Các ví dụ cụ thể sau đây được cung cấp để minh họa thêm các phương án trong phạm vi của sáng chế.

Để thu được các hợp chất mô tả trong các ví dụ dưới đây và dữ liệu phân tích tương ứng, các quy trình thử nghiệm và phân tích sau đây cần được tuân thủ, trừ khi có chỉ định khác.

Trừ khi có quy định khác, các dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí $N_{2(g)}$ hoặc $Ar_{(g)}$. Khi được "cô đặc đến khi khô", các dung dịch được cô đặc bằng thiết bị bay hơi quay trong điều kiện áp suất giảm, các dung dịch thường được làm khô trên chất làm khô như $MgSO_4$ hoặc Na_2SO_4. Sắc ký cột nhanh pha thường (FCC) được thực hiện trên silica gel với các cột silica gel được đóng gói trước như RediSep®, bằng cách sử dụng etyl axetat (EtOAc)/hexan, CH_2Cl_2/MeOH hoặc CH_2Cl_2/10 % 2N NH_3 trong MeOH như dung môi rửa giải, trừ khi có quy định khác.

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện bằng cách sử dụng các đĩa silica gel như silica gel Merck 60 F_{254} 2,5 cm x 7,5 cm 250 µm hoặc các đĩa silica gel được phủ trước 5,0 cm x 10,0 cm 250 µm. Sắc ký lớp mỏng điều chế được thực hiện bằng cách sử dụng các đĩa silica gel như silica gel EM Science 60 F_{254} đĩa silica gel được phủ trước 20 cm x 20 cm 0,5 mm có vùng cô đặc 20 cm x 4 cm. Các phản ứng vi sóng được thực hiện trong lò phản ứng vi sóng, chẳng hạn như lò vi sóng CEM Discover®, Biotage Initiator™ hoặc Optimizer™ ở nhiệt độ quy định. Khối phổ thu được trên khối phổ kế, chẳng hạn như sê-ri Agilent 1100 MSD bằng cách sử dụng kỹ thuật ion hóa bằng phun điện tử (ESI) ở chế độ dương, trừ khi được nêu khác đi. Khối lượng tính được tương ứng với khối lượng chính xác. Phổ NMR thu được trên phổ kế NMR, chẳng hạn như phổ kế DPX500 (500 MHz), DRX600 (600 Mhz), DPX400 (400 Mhz) mẫu Bruker. Định dạng của dữ liệu ^{1}H NMR dưới đây là: Độ dịch chuyển hóa học được tính theo ppm trường thấp của tham chiếu tetrametylsilan (đa bội, hằng số ghép cặp *J* trong Hz, tích hợp).

Khi thu được các muối của axit trifloaxetic, chúng được thu bằng cách tinh chế sản phẩm phản ứng bằng HPLC pha đảo điều chế, theo đó sản phẩm cuối cùng được phân lập ở dạng muối axit trifloaxetic mono-, đi- hoặc tri.

Các muối axit trifloaxetic hoặc muối hyđroclorua của các hợp chất có Công thức (I) được chuyển đổi thành bazơ tự do tương ứng của chúng bằng cách phân chia muối này bất kỳ giữa pha natri bicacbonat bão hòa chứa nước và dung môi hữu cơ thích hợp như etyl axetat hoặc điclometan. Sau khi phân chia, lớp hữu cơ sau đó được tách riêng và lớp nước được tách chiết hai lần bằng dung môi hữu cơ thích hợp. Để cuối cùng thu được bazơ tự do, hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa bằng nước muối và cô đặc đến

khô. Một số ví dụ được cung cấp bên dưới đề cập đến bazơ tự do, còn phần kết thúc mô tả tương ứng với việc điều chế muối tương ứng, chẳng hạn như muối axit trifloaxetic hoặc muối hyđroclorua. Cần hiểu rằng bazơ tự do trong các ví dụ này thu được theo cách mà những người có kỹ năng bình thường trong ngành sẽ biết, chẳng hạn như bằng cách thực hiện theo quy trình phân vùng và làm khô được mô tả ở trên.

Khi một sản lượng được cho dưới dạng phần trăm, sản lượng này chỉ khối lượng tối đa của một đơn vị cấu trúc có thể thu được trong các điều kiện hệ số tỷ lượng. Các nồng độ thuốc thử được cho dưới dạng phần trăm chỉ các tỷ lệ khối lượng, trừ khi được quy định khác. Dù có được quy định rõ ràng hay không, sản lượng được cho trong các ví dụ sau đây được tính theo dạng khô của hợp chất đối với sản lượng được cho bất kỳ đó.

Tên hóa học được tạo bằng ChemDraw Ultra 17.1 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) hoặc OEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye).

Các chữ viết tắt và cụm từ viết tắt được sử dụng trong tài liệu này được trình bày sau đây:

BẢNG 1. Các chữ viết tắt và cụm từ viết tắt được xác định

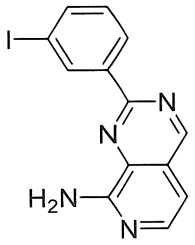
Ac	axyl hoặc axetyl
ACN hoặc MeCN	axetonitril
AcOH hoặc HOAc	axit axetic
i-BCF	isobutyl cloroformat
BINAP	(2,2′-bis(điphenylphosphino)-1,1′-binaphtyl)
br	rộng
Bu	butyl
$(Boc)_2O$	đi-tert-butyl đicacbonat
n-BuOH	*n*-butanol
t-BuOK	kali *tert*-butoxit
t-BuONO	tert-butyl nitrit
CD_3MgI	metyl-d_3-magie iođua

$CH(OEt)_3$	trietyl orthoformat
$(CF_3COO)_2IPh$	[bis(trifloaxetoxy)iođo]benzen
$Cu(OAc)_2$	Đồng(II) axetat
d	nhóm đôi
DABCO	1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan
DCE	Đicloroetan
DCM	Điclometan
DDQ	2,3-điclo-5,6-đixyano-1,4-benzoquinon
DEA	đietylamin
DIBAL-H	điisobutylaluminium hyđrua
DIEA hoặc DIPEA	*N,N*-điisopropyletylamin
DMAP	4-đimetylaminopyriđin
DME	Đimetoxyetan
DMF	*N,N*-đimetylformamit
DMF-DMA	*N,N*-đimetylformamit đimetyl axetal
DMSO	đimetyl sulfoxit
ESI	Ion hóa tia điện
Et	etyl
Et_2NH	đietylamin
Et_2O	ete đietyl
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
EtONa	Natri etoxit
FCC	sắc ký cột nhanh
h	giờ
HEX	hexan
HPLC	sắc ký chất lỏng cao áp
Hz	Hertz
ICl	iot monoclorua
IPA	isopropanol
KOAc	kali axetat
LDA	lithi điisopropylamit

LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
mmol	milimol
m/z	tỷ lệ khối đối với điện tích
M+	ion phân tử mẹ
Me	metyl
MeI	metyl iođua
Me_2SO_4	đimetyl sulfat
min	phút
MS	Phổ khối
MTBE	*tert*-butyl metyl ete
NMP	*N*-metyl-2-pyroliđon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
nt	không thử nghiệm
$PdCl_2(Cy*Phine)_2$	điclobis(trixyclohexylphosphin)paladi(II)
$Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $PdCl_2(dppf)$	[1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1-bis(đi-tert-butylphosphino)feroxen]điclopaladi(II)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua
$Pd(OAc)_2$	paladi(II)axetat
$PhI(OAc)_2$	(điaxetoxyiođo)benzen
$PhSiH_3$	phenylsilan
i-PrMgCl	isopropylmagie clorua
Pt/C	bạch kim trên cacbon
PTFE	polytetrafloetylen
rt	nhiệt độ phòng
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
TBAI	tetrabutylamoni iođua
TEA hoặc Et_3N	trietylamin
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametylpiperiđin-1-yl)oxyl
TFA	axit trifloaxetic
Tf_2O	triflometansulfonic anhyđrit
THF	tetrahyđrofuran

TLC	Sắc ký lớp mỏng
TMEDA	*N*,*N*,*N*,*N*-tetrametyletylenđiamin
TMSBr	bromotrimetylsilan
TsOH.H_2O	p-toluensulfonic axit monohyđrat
thể tích/thể tích	tỷ lệ thể tích-thể tích

Chất trung gian 1: 2-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: Axit 3-Amino-2-cloroisonicotinic. Bình đáy tròn 5 L được trang bị máy khuấy đũa được nạp metyl 3-amino-2-cloroisonicotinat (240 g, 1,29 mmol), MeOH (1,44 L) và nước (0,48 L). Thêm NaOH (139 g, 3,47 mmol) vào dung dịch tạo thành trong nước (1,20 L) và khuấy hỗn hợp này ở 25-30 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được pha loãng với nước (0,72 L) và được trung hòa bằng Hcl cô đặc (290 mL, 12 M). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được phân lập bằng cách lọc, rửa với nước (240 mL x 2) và làm khô trong chân không ở 50-55 °C để thu được axit 3-amino-2-cloroisonicotinic (224 g, 100 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_7ClN_2O_2$, 186,0; m/z tìm được, 187,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,66 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,84 (br s, 2H).

Bước B: 3-Amino-2-cloroisonicotinamit. Bình đáy tròn 3 L được trang bị máy khuấy đũa được nạp axit 3-amino-2-cloroisonicotinic (210 g, 1,22 mol), axetonitril (2,10 L) và carbonylđiimiđazol (236 g, 1,46 mol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20±30 °C trong 1 giờ trước khi đổ vào 20 % khối lượng dung dịch amoniac trong nước được làm lạnh (2,56 L). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút, chất rắn được phân lập bằng cách lọc, rửa với nước (0,42 L x 2) và làm khô trong chân không ở 50±55 °C để thu được 3-amino-2-cloroisonicotinamit (142 g, 68,1 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_6H_6ClN_3O$, 171,0; m/z tìm được, 172,0 $[M+H]^+$. ^1H

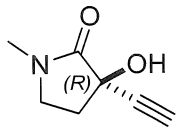
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,76 (br s, 2H).

Bước C: Muối 4-(Aminometyl)-2-cloropyriđin-3-amin hyđroclorua. Bình đáy tròn 2 L được trang bị máy khuấy đũa được nạp 3-amino-2-cloroisonicotinamit (24,3 g, 142 mmol) và THF (100 mL). Bình được sục khí nitơ và được gia nhiệt đến 40 ± 45 °C. Thêm vào từng giọt dung dịch BH_3 trong THF (1,00 L, 1 M) trong hơn 1 giờ, nhưng vẫn duy trì nhiệt độ bên trong là 40±45 °C. Hỗn hợp tạo thành được tiếp tục khuấy trong 1 giờ, tiếp theo là làm nguội bằng MeOH (95,3 g, 2,98 mol). Sau đó, để nguội phản ứng và thêm vào 30 % khối lượng dung dịch HCl trong EtOH (31,3 g, 284 mmol), sau đó khuấy trong 1 giờ. Huyền phù đã lọc và chất rắn tạo thành được rửa với THF (48 mL x 2), sau đó làm khô trong chân không ở 50±55 °C để thu được muối 4-(aminometyl)-2-cloropyriđin-3-amin hyđroclorua (26,5 g, 81 %) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tổng hợp tiếp theo.

Bước D: 8-Cloro-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 250 mL được nạp 3-iođobenzalđehyt (18,1 g, 115 mmol), $PhI(OAc)_2$, (62,9 g, 195 mmol), DCM (150 mL), và muối 4-(aminometyl)-2-cloropyriđin-3-amin hyđroclorua (15,0 g, 65 mmol) ở 25 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế FCC để thu được 8-cloro-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (9,0 g, 38 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_7ClIN_3$, 366,9; m/z tìm được, 367,9 $[M+H]^+$.

Bước E: 2-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Bình phản ứng áp suất cao 2 L được nạp 8-cloro-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (43,0 g, 0,12 mol) và dung dịch NH_3 (645 mL, 2 M trong IPA). Bình phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến 125±130 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm mát, cô đặc đến 100 mL, pha loãng với nước (430 mL) và khuấy ở 20±25 °C trong 2 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc và làm khô để thu được 2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (35 g, 84 %) ở dạng chất rắn màu nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9IN_4$, 348,0; m/z tìm được, 349,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2: (*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Bước A: *tert*-Butyl 3-(metylamino)propanoat. Bình đáy tròn 2 L được trang bị máy khuấy đũa được nạp metylamin (500 mL, 3,48 mol, 30 % khối lượng trong EtOH) và EtOH (500 mL), sau đó thêm từng giọt *tert*-butyl acrylat (100 g, 0,78 mol) trong hơn 3 giờ ở 20±25 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và sau đó được cô đặc đến khi khô để tạo ra *tert*-butyl 3-(metylamino)propanoat (124 g) ở dạng dầu không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{17}NO_2$, 159,1; m/z tìm được, 160,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,79 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H),1,44 (s, 9H).

Bước B: *tert*-Butyl 4-hyđroxy-1-metyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylat. Bình phản ứng lót thủy tinh 50 L được trang bị máy khuấy đũa được nạp *tert*-butyl 3-(metylamino)propanoat (900 g, 5,65 mol), đietyl oxalat (827 g, 5,65 mol) và THF(18 L). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 50±55 °C, sau đó thêm từng mẻ *t*-BuOK (633 g, 5,65 mol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp được làm mát đến 20 °C, cô đặc đến khi khô, và thêm vào nước (5,00 L) để tạo thành huyền phù. Độ pH được điều chỉnh đến 1±2 bằng HCl chứa nước và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20±25 °C trong 1 giờ, sau đó lọc và làm khô để tạo ra *tert*-butyl 4-hyđroxy-1-metyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylat (940 g, 78 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Bước C: Axit 4-Hyđroxy-1-metyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylic. Bình đáy tròn 5 L được trang bị máy khuấy đũa được nạp *tert*-butyl 4-hyđroxy-1-metyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylat (500 g, 2,34 mol) và TFA (2,00 L). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20±25 °C trong 3 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô. Thêm axetonitril (1,50 L) vào phần cặn và khuấy ở 20±25 °C trong 1 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc và làm khô để tạo ra axit 4-hyđroxy-1-metyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylic (357 g, 97 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4,04–3,98 (m, 2H), 3,08 (s, 3H).

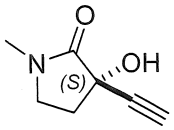
Bước D: 1-Metylpyroliđin-2,3-đion. Bình đáy tròn 20 L có trang bị máy khuấy đũa được nạp axit 4-hyđroxy-1-metyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1H-pyrol-3-carboxylic

(1000 g, 6,360 mol) và THF (15 L). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 65 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô để tạo ra 1-metylpyroliđin-2,3-đion (712 g, 99 %) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,70 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

Bước E: (*rac*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. Bình đáy tròn 10 L có trang bị máy khuấy đũa được nạp etynylmagiebromua (3,50 L, 0,5 M trong THF). Bình này được sục khí nitơ và làm lạnh đến –10 °C trước khi thêm vào 1-metylpyroliđin-2,3-đion (120 g, 1,06 mol) trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 20 ± 25 °C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được dập tắt bằng NH4Cl chứa nước (120 g trong 360 mL H_2O), sau đó được pha loãng với DCM (3,50 L). Sau khi được tạo huyền phù trong 1 giờ, huyền phù được lọc và dịch lọc được làm khô bằng Na_2SO_4 khan (500 g) và được xử lý bằng than hoạt tính (24 g). Than hoạt tính này được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong MTBE (360 mL) ở 20±25 °C trong 1 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc, sau đó làm khô để tạo ra (*rac*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (81 g, 55 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_9NO_2$, 139,1; m/z tìm được, 140,1 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,40 (dd, J = 7,7, 5,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,52–2,41 (m, 1H), 2,21 (dt, J = 12,7, 7,7 Hz, 1H).

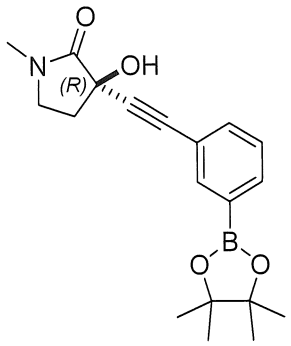
Bước F: (*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và (*S*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. Các đồng phân đối ảnh của (*rac*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được tách riêng bằng SFC điều chế bất đối xứng (CHIRALPAK AS-H 5 µm, 5 x 25 cm, pha động (80 % CO_2, 20 % IPA (0,1 % DEA). Sự phát hiện, UV ở λ = 220-254 nM) để thu được (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (40 %) và (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (Chất trung gian 3, 40 %). Dữ liệu cho (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_9NO_2$, 139,1; m/z tìm được, 140,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,40 (dd, J = 7,7, 5,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,52–2,41 (m, 1H), 2,21 (dt, J = 12,7, 7,7 Hz, 1H), $[\alpha]^{20}_D$ = -100,1 (c = 1,01 trong MeOH).

Chất trung gian 3: (*S*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 2, Bước F cung cấp (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (40 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_9NO_2$, 139,1; m/z tìm được, 140,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,40 (dd, *J* = 7,7, 5,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,52–2,41 (m, 1H), 2,21 (dt, *J* = 12,7, 7,7 Hz, 1H), $[\alpha]^{20}_D$ = +90,5 (*c* = 1,19 trong MeOH).

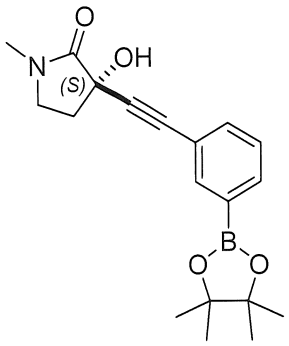
Chất trung gian 4: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



2-(3-Bromophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (9,22 g, 32,6 mmol), (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (5,00 g, 35,9 mmol) và đietylamin (33,7 mL, 326 mmol) được tạo huyền phù trong DMF khử khí (217 mL). Sau đó, khí nitơ được cho sủi bọt qua phản ứng trong 5 phút. Đồng(I) iođua (1,24 g, 6,52 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (2,29 g, 3,26 mmol) và triphenylphosphin (1,71 g, 6,52 mmol) đã được thêm vào hỗn hợp. Phản ứng được bịt kín rồi được gia nhiệt đến 100 °C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được đưa qua thể nút đất điatomit như Celite®, được rửa với DMF và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 % hexan trong hơn 3 phút, 25 %-100 % EtOAc/hexan trong hơn 25 phút, 100 % EtOAc trong hơn 3 phút) để tạo ra (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (7,50 g, 67,5 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS

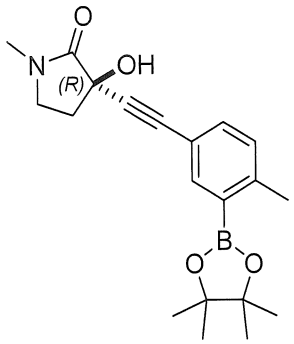
(ESI): khối lượng tính được Dành cho $C_{19}H_{24}BNO_4$, 341,18; m/z tìm được, 342,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 – 7,68 (m, 1H), 7,66 (dt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,20 – 2,02 (m, 1H), 1,30 (s, 12H).

Chất trung gian 5: (*S*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



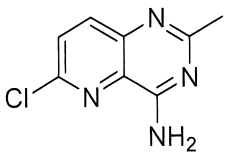
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4 bằng cách dùng 2-(3-bromophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan và (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one để thu được (*S*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (880 mg, 85 %) ở dạng chất rắn. MS (ESI): khối lượng tính được Dành cho $C_{19}H_{24}BNO_4$, 341,18; m/z tìm được, 342,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 – 7,68 (m, 1H), 7,66 (dt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,20 – 2,02 (m, 1H), 1,30 (s, 12H).

Chất trung gian 6: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



Dung dịch DMF đã khử khí nitơ (150 mL) được thêm vào 2-(5-bromo-2-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (6,67 g, 22,4 mmol), (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (3,45 g, 24,8 mmol) và đietylamin (23,2 mL, 224 mmol) trong bình đáy tròn. Sau đó, cho sủi bọt khí nitơ qua hỗn hợp trong 5 phút rồi thêm vào đồng (I) iođua (0,86 g, 4,49 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (1,58 g, 2,25 mmol) và triphenylphosphin (1,18 g, 4,49 mmol). Bình phản ứng được bịt kín và sau đó được gia nhiệt đến 100 °C trong 30 phút. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đưa qua thể nút đất điatomit như Celite®, được rửa với DMF và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 % hexan trong hơn 3 phút, 25 %-100 % etyl axetat/hexan trong hơn 25 phút, 100 % etyl axetat trong hơn 3 phút) để thu được (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (5,86 g, 73,5 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{26}BNO_4$, 355,2; m/z tìm được, 356,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,38-2,35 (m, 1H), 1,33 (s, 12H).

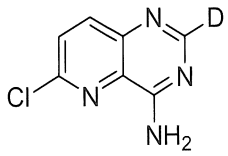
Chất trung gian 7: 6-Cloro-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Lọ chứa 3-amino-6-cloropicolinonitril (100 mg, 0,65 mmol) được nạp muối etanimiđamit hyđroclorua (57,0 mg, 0,98 mmol), kali phosphat hóa trị ba (553 mg,

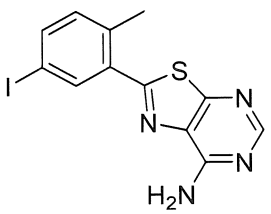
2,6 mmol) và THF (3 mL). Lọ được đậy kín và gia nhiệt đến 80 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Thêm nước (3 mL) ở 70 °C vào phần cặn. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp tạo thành được làm mát đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút nữa. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc và rửa tuần tự với nước (3 mL) và Et_2O (10 mL) để thu được 6-cloro-2-metylpyriđo [3,2-d] pyrimiđin-4-amin (70 mg, 55 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7ClN_4$, 194,04; m/z tìm được, 195,04 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Chất trung gian 8: 6-Cloropyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin.



Bình đáy tròn 1 L có thanh khuấy được nạp 3-amino-6-cloropicolinonitril (22,0 g, 0,14 mol), formamit-d_3 (20,6 g, 0,43 mol), K_3PO_4 (122 g, 0,57 mol) và xyclopentyl metyl ete (440 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 65 °C trong 16 giờ trước khi làm mát ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lắng được tạo huyền phù trong nước (100 mL) ở 20 °C trong 3 giờ. Chất rắn được phân lập bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 6-cloropyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin (23,9 g, 94 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4DClN_4$, 181,0; m/z tìm được, 182,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

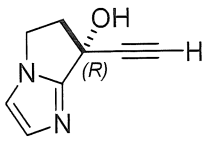
Chất trung gian 9: 2-(5-Iođo-2-metylphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin.



Bước A: *N*-(4-Amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metylbenzamit. Bình đáy tròn 2 L có trang bị máy khuấy đũa được nạp lần lượt 5,6-điaminopyrimiđin-4(3*H*)-one (47,3 g, 375 mmol), axit 5-iođo-2-metylbenzoic (108 g, 412 mmol), DMF (710 mL) và DIEA (153 g, 1,18 mol). Bình này được sục khí nitơ và làm lạnh đến 0 ± 10 °C trước khi thêm 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyriđini 3-oxid hexaflophosphat(148 g, 390 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 0 ± 10 °C trước khi làm ấm đến nhiệt độ phòng bằng cách khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với axetonitril (709 mL) và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc và rửa với axetonitril (190 mL x 3). Bánh lọc được thu thập và làm khô trong chân không ở 50 ± 55 °C để tạo ra *N*-(4-amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metylbenzamit (108 g, 78,0 %) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Bước B: 2-(5-Iođo-2-metylphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin. Bình đáy tròn 2 L có trang bị máy khuấy đũa được nạp *N*-(4-amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metylbenzamit (110 g, 297 mmol), pyriđin (1,10 L) và P_2S_5 (165 g, 742 mmol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 100 °C trong 1 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô, được pha loãng với axetonitril (550 mL) và được trung hòa bằng HCl 1N (1,20 L). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ, huyền phù được lọc, rửa với MeOH (110 mL x 3) và được làm khô trong chân không ở 50±55 °C. Chất rắn tạo thành còn được tinh chế bằng cách thêm MeOH (1150 mL) ở 60 °C và khuấy trong 1 giờ. Chất rắn này được thu thập bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 50±55 °C để thu được 2-(5-iođo-2-metylphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin (88,4 g, 80,8 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Chất trung gian 10: (*R*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



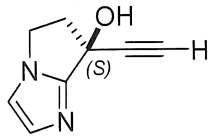
Bước A: 6,7-Đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol. Bình đáy tròn 3 cổ 5 L được làm sạch và duy trì bằng khí nitơ được nạp 1*H*-imiđazol (200 g, 2,93 mol), prop-2-enal (247 g, 4,41 mol), AcOH (12,3 g, 205 mmol) và đioxan (2,00 L). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở 100 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (DCM/MeOH (30:1)) để thu được 6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (125 g, 34,3 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_8N_2O$, 124,0; m/z tìm được, 125,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 5,6-Đihyđro-7*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-one. Bình đáy tròn 3 cổ 5 L được làm sạch và duy trì bằng khí nitơ được nạp 6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (125 g, 1,00 mol), DCM (2,5 L) và MnO_2 (615 g, 7,10 mol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 25 °C. Sau 72 giờ, lọc để loại bỏ chất rắn. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng FCC (DCM/MeOH (30:1)) để thu được 5,6-đihyđro-7*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-one (67 g, 54,5 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_6N_2O$, 122,0; m/z tìm được, 123,0 $[M+H]^+$.

Bước C: (*R*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol và (*S*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol. Thêm vào hỗn hợp đã khuấy 5,6-7*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-one (67,0 g, 549 mmol) trong DCM (1,5 L) từng giọt bromo(etynyl)magie (213 g, 1,65 mmol) ở 0 °C trong môi trường nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 25 °C. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (500 mL). Hỗn hợp tạo thành được cô đặc và tách chiết bằng etyl axetat (1 L x 2). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa với nước (500 mL) và nước muối (500 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (DCM:MeOH (20:1)) để thu được 7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (23,9 g, 29,4 %) ở dạng chất rắn màu trắng. Các đồng phân đối ảnh của raxemic -7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol được tách riêng bằng SFC điều chế bất đối xứng (CHIRALPAK AD-33,0x100 mm, 3 µm; pha động, EtOH (0,1 % DEA); 10 % đến 50 % trong 4,0 phút, giữ

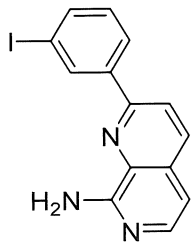
trong 2,0 phút ở 50 %; 2 mL/phút. Nhiệt độ cột: 35 °C. UV ở λ = 220-254 nM) để thu được (*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (6,2 g) ở dạng chất rắn màu trắng và (*S*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (Chất trung gian 11, 5,6 g) ở dạng chất rắn màu trắng. Dữ liệu cho (*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_2O$, 148,0; m/z tìm được, 149,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12-7,00 (m, 2H), 4,19-4,02 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), $[\alpha]^{20}_D$ = -60,7 (*c* = 0,29 trong MeOH).

Chất trung gian 11: (*S*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 10, Bước C cung cấp (*S*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (5,6 g) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_2O$, 148,0; m/z tìm được, 149,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12-7,00 (m, 2H), 4,19-4,02 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), $[\alpha]^{20}_D$ = +59,6 (*c* = 0,27 trong MeOH)

Chất trung gian 12: 2-(3-Iođophenyl)-1,7-naphtyriđin-8-amin.



Bước A: 6-Cloro-3-metylpicolinamit. Thêm vào hỗn hợp axit 6-cloro-3-metylpicolinic (450 g, 2,62 mol) trong DCM (3,00 L) từng giọt $(COCl)_2$ (466 mL, 5,32 mol), sau đó thêm từ từ DMF (38,3 mL, 498 mmol) trong hơn 30 phút ở 0 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần

cặn được pha loãng với DCM (500 mL) và được thêm từng giọt vào NH_3-H_2O (3,70 L, 24,0 mol, dung dịch NH_3 25,0 % thể tích/thể tích) ở 0 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp tạo thành được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô để thu được 6-cloro-3-metylpicolinamit (390 g, 78,5 %) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,59 (br s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H).

Bước B: (*E*)-6-Cloro-*N*-((đimetylamino)metylen)-3-metylpicolinamit. Thêm một lần DMF-DMA (699 mL, 5,26 mol) ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp 6-cloro-3-metylpicolinamit (195 g, 1,14 mol) trong THF (1,20 L). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô để thu được (*E*)-6-cloro-*N*-((đimetylamino)metylen)-3-metylpicolinamit ở dạng dầu nâu đen (540 g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: 2-Cloro-1,7-naphtyriđin-8(7*H*)-one. Hỗn hợp (*E*)-6-cloro-N-((đimetylamino)metylen)-3-metylpicolinamit (180 g, 798 mmol) trong THF (900 mL) được thêm vào *t*-BuOK (798 mL, 1,00 M trong THF) một lần ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp màu nâu được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Thêm đá (200 g) vào phần cặn tạo thành, pH được điều chỉnh về 4 bằng cách sử dụng HCl 1 M, và thêm vào MeCN (400 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 80 °C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội từ từ đến 25 °C và khuấy trong 8 giờ nữa. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và làm khô trong chân không để thu được 2-cloro-1,7-naphtyriđin-8(7*H*)-one (276 g, sản lượng 63,9 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_8H_5ClN_2O$, 180,0; m/z tìm được, 181,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 8,44 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,44 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 6,97 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 6,97 Hz, 1 H).

Bước D: 2-(3-Aminophenyl)-1,7-naphtyriđin-8(7*H*)-one. Hỗn hợp 2-cloro-1,7-naphtyriđin-8(7*H*)-one (113 g, 626 mmol) trong toluen (678 mL), MeOH (339 mL) và H_2O (113 mL) trong môi trường nitơ được thêm vào axit (3-aminophenyl)boronic (103 g, 751 mmol), Na_2CO_3 (133 g, 1,25 mol), $Pd(PPh_3)_4$ (14,5 g, 12,5 mmol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, cô đặc dung môi hữu cơ và đổ nước vào hỗn hợp còn lại (2,5 L). Huyền

phù tạo thành được lọc và rửa chất rắn màu vàng thu được với nước (500 mL x 4). Chất rắn màu vàng được nghiền nhỏ bằng EtOAc (1,5 L) và làm khô để thu được 2-(3-aminophenyl)-1,7-naphtyriđin-8(7H)-one (304 g, 83,8 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}N_3O$, 237,1; m/z tìm được, 238,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,51 (br s, 1 H), 8,05-8,17 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 1,83 Hz, 1 H), 7,23-7,32 (m, 2 H), 7,16 (t, J = 7,76 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 1,47, 7,95 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H).

Bước E: 2-(3-Iođophenyl)-1,7-naphtyriđin-8(7H)-one. Hỗn hợp 2-(3-aminophenyl)-1,7-naphtyriđin-8(7*H*)-one (80,0 g, 337 mmol) và CuI (77,1 g, 405 mmol), CH_2I_2 (136 mL, 1,69 mol) trong THF (800 mL) được thêm vào *t*-BuONO (120 mL, 1,01 mol) ở 25 °C. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 70 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc, dịch lọc được cô đặc đến khi khô để thu được 2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin-8(7*H*)-one (200 g) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9IN_2O$, 347,9; m/z tìm được, 349,0 $[M+H]^+$.

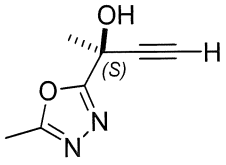
Bước F: 8-Cloro-2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin.__2-(3-Iođophenyl)-1,7-naphtyriđin-8(7*H*)-one (330 g, 948 mmol) được thêm từng phần vào $POCl_3$ (1,98 L, 21,3 mol) trong bình đáy tròn 5 L. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 120 °C. Sau 12 giờ, $POCl_3$ được loại bỏ khỏi bình bằng cách chưng cất ở 120 °C và phần cặn còn lại được dập tắt bằng nước (3 L). Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 9 bằng $NaHCO_3$ rắn, và hỗn hợp tạo thành được phân chia giữa etyl axetat (2 L) và nước (1 L). Lớp hữu cơ được tách riêng, rửa với amoni hyđroxit (800 mL x 3) và nước muối (600 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được 8-cloro-2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin (80,0 g) ở dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_8ClIN_2$, 365,9; m/z tìm được, 366,6 $[M+H]^+$.

Bước G: 2-(3-Iođophenyl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-1,7-naphtyriđin-8-amin.__8-Cloro-2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin (75,0 g, 205 mmol) được thêm vào (4-metoxyphenyl)metanamin (265 mL, 2,05 mol) và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 120 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pH được điều chỉnh thành pH = 1 bằng cách dùng HCl 1 M. Thêm vào etyl axetat (300 mL) và lọc hỗn hợp tạo thành. Chất rắn đã thu được rửa sạch bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 2-(3-iođophenyl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-1,7-naphtyriđin-8-amin ở dạng chất rắn

màu vàng (61,0 g, 89,0 %), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}IN_3O$, 467,1; m/z tìm được, 468,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (br s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,60-8,65 (m, 1 H), 8,56-8,47 (m, 2 H), 7,92 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 6,97 Hz, 1 H), 7,42-7,47 (m, 2 H), 7,41-7,34 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 6,97 Hz, 1 H), 6,95-6,90 (m, 2 H), 4,98 (br d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H).

Bước H: 2-(3-Iođophenyl)-1,7-naphtyriđin-8-amin. Dung dịch 2-(3-iođophenyl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-1,7-naphtyriđin-8-amin (60,0 g, 128 mmol) trong TFA (150 mL) được khuấy ở 60 °C. Sau 0,75 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được phân chia giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (200 mL) và etyl axetat (500 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và rửa với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (200 mL x 2) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế tuần tự bằng FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat = 100: 1 đến 1:1), sau đó bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 10 µm, 250 x 50 mm; pha động: 20 % ACN:nước(0,1 %TFA) tăng gradien đến 50 % ACN trong hơn 28 phút. Phát hiện, UV ở λ = 220-254 nM) để thu được 2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin-8-amin (24,8 g, 52,1 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}IN_3$, 346,9; m/z tìm được, 348,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,99-7,91 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,28-7,24 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,31 (br s, 2 H).

Chất trung gian 13: (*S*)-2-(5-Metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.

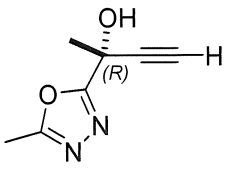


Bước A: 1-(5-Metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)etan-1-one. Bình đáy tròn 3 cổ 2 L được nạp dung dịch *N*-metoxy-*N*,5-đimetyl-1,3,4-oxađiazol-2-carboxamit (56,0 g, 327 mmol) trong THF (500 mL). Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến 0 °C và thêm từng giọt metylmagie bromua (320 mL, 2 M trong THF) và khuấy. Sau 1 giờ ở 0 °C, thêm vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (300 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với

etyl axetat (200 mL x 3) và hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (200 mL). Phần chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (etyl axetat:ete dầu hỏa (0:1-1:2)) để thu được 1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)etan-1-one (21 g, 51 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_5H_6N_2O_2$, 126,0; m/z tìm được, 127,0 $[M+H]^+$.

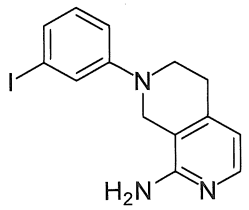
Bước B: (*S*)-2-(5-Metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol và (*R*)-2-(5-Metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng khí nitơ được nạp bromo(etynyl)magie (500 mL, 2 M trong THF). Dung dịch được làm lạnh đến 0 °C, sau đó thêm từng giọt dung dịch 1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)etan-1-one (21,0 g, 167 mmol) trong THF (200 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0 °C và thêm vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (300 mL), sau đó thêm H_2O (200 mL). Hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3) và hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (200 mL). Phần chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (etyl axetat/ete dầu hỏa (0:1-1:2)) để thu được (*rac*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (15,2 g, 60 %) ở dạng chất rắn màu vàng. Đồng phân đối ảnh (*R*) và (*S*) của (*rac*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (15,2 g) được tách riêng bằng SFC điều chế bất đối xứng (Phenomenex Lux 5u Xenluloza-4 5 µm, 5 x 25 cm,; pha động, CO_2 (80 %), IPA(0,1 %DEA)(20 %). Thiết bị dò, UV 220 nm) để thu được (*S*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (5,3 g, 35 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và ((*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol thu được ở dạng chất rắn màu vàng (Chất trung gian 14, 5,2 g, 34 %, >97 % ee). Dữ liệu cho (*S*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_8N_2O_2$, 152,0; m/z tìm được, 153,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,99 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = +23,7 (*c* = 1,06 trong MeOH).

Chất trung gian 14: (*R*)-2-(5-Metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



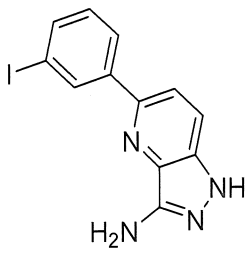
Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 13, Bước B cung cấp ((*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol thu được ở dạng chất rắn màu vàng (5,2 g, 34 %, >97 % ee). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_8N_2O_2$, 152,0; m/z tìm được, 153,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,99 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = -20,5 (*c* = 0,96 trong MeOH).

Chất trung gian 15: 7-(3-Iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđro-2,7-naphtyriđin-1-amin.



5,6,7,8-Tetrahyđro-2,7-naphtyriđin-1-amin (500 mg, 3,35 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy axit 3-iođophenylboronic (1,08 g, 4,36 mmol), $Cu(OAc)_2$ (122 mg, 0,672 mmol), 4 Å rây phân tử dạng bột (2,50 g) và DCM (25 mL). Sau đó, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 35 °C trong 24 giờ trong môi trường O_2 (15 psi). Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua tấm đất điatomit như Celite®, và tấm này được rửa với DCM (15 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa:etyl axetat = 1:0 đến 0:1) để thu được 7-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđro-2,7-naphtyriđin-1-amin (260 mg, 21 %) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{14}IN_3$ 351,0 m/z, tìm được 351,8 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 16: 5-(3-Iođophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin.



Bước A: 5-Cloro-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin. Dung dịch 5-cloro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (47,8 g, 311 mmol) trong H_2SO_4 (700 mL) được thêm vào axit nitric (327 g, 3,58 mol, độ tinh khiết 69,0 %) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ, sau đó thêm vào H_2O (100 mL). Lọc hỗn hợp tạo thành và rửa chất rắn thu được với H_2O (20 mL x 3). Chất rắn tạo thành được nghiền nhỏ với etyl axetat:DCM = 1:1 ở 25 °C trong 1 giờ để thu được 5-cloro-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (47,0 g, 74,2 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_3ClN_4O_2$, 197,9; m/z tìm được, 199,0 $[M+H]^+$.

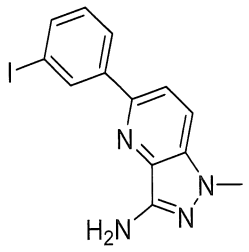
Bước B: 3-Nitro-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin. Dung dịch 5-cloro-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (9,00 g, 45,3 mmol), trimetyl-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]silan (31,3 g, 90,6 mmol), K_2CO_3 (21,9 g, 158 mmol), 1,2-đimetoxyetan (160 mL), etanol (160 mL) và H_2O (120 mL) được thêm vào $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3,18 g, 4,53 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp màu vàng tạo thành được thêm vào etyl axetat (200 mL) và hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được rửa với H_2O (200 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được nghiền nhỏ với MTBE at 25 °C trong 30 phút và chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được 3-nitro-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (12,0 g, 68,3 %) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 0,32 (s, 9H),

Bước C: 5-(3-Iođophenyl)-3-nitro-1H-pyrazolo[4,3-b]pyriđin. Dung dịch 3-nitro-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (17,0 g, 54,4 mmol) trong TFA (85,0 mL) được nạp *N*-iođosuxinimit (13,3 g, 59,1 mmol) và clorimetylsilan (690 µL, 5,44 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25 °C và sau 1 giờ, hỗn hợp tạo thành được thêm vào Na_2SO_3 (20 mL) bão hòa chứa nước và etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được nghiền nhỏ với MTBE ở 25 °C trong 30 phút và chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được 5-(3-iođophenyl)-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (12,0 g, 55,9 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{12}H_7IN_4O_2$, 365,9; m/z tìm được, 367,0 $[M+H]^+$.

Bước D: 5-(3-Iođophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin. Dung dịch 5-(3-iođophenyl)-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (9,50 g, 25,9 mmol) trong EtOH

(190 mL) được thêm vào thiếc(II) clorua đihyđrat (23,4 g, 103 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp màu vàng tạo thành được thêm vào EtOH (100 mL) và hỗn hợp được lọc. Lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô và $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (100 mL) được thêm vào phần cặn. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được nghiền nhỏ với DCM (20 mL) at 25 °C trong 30 phút và chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được 5-(3-iođophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin (2,60 g, 29,8 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_9IN_4$, 335,9; m/z tìm được, 337,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,48 (br s, 2H).

Chất trung gian 17: 5-(3-Iođophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin.



Bước A: 5-Cloro-1-metyl-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin. Dung dịch 5-cloro-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (400 mg, 2,01 mmol) trong DMF (4 mL) được nạp iođometan (286 mg, 2,01 mmol) và K_2CO_3 (278 mg, 2,01 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp tạo thành được đổ vào nước đá (20 mL), lọc và thu được chất rắn. Chất rắn được tạo huyền phù trong DCM (10 mL) và etyl axetat (5 mL) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn được phân lập bằng cách lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5-cloro-1-metyl-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (268 mg, 63 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5ClN_4O_2$, 212,0; m/z tìm được, 213,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 1-Metyl-3-nitro-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin. Hỗn hợp 5-cloro-1-metyl-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (20,0 g, 94,0 mmol), trimetyl(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)silan (20,0 g, 103 mmol), K_2CO_3 (26,0 g, 188 mmol) in H_2O (70 mL), EtOH (70 mL) và DME

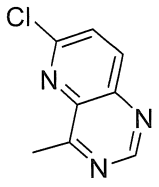
(70 mL) trong môi trường khí nitơ được thêm vào [1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) (3,44 g, 4,70 mmol). Hỗn hợp được sục khí nitơ và sau đó được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp màu đen được lọc và nước (500 mL) được thêm vào. Pha chứa nước được tách chiết với etyl axetat/IPA (2,5 L/ 0,25 L) và pha hữu cơ được rửa với nước muối (300 mL). Phần chiết xuất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được nghiền nhỏ với MTBE (100 mL) ở 25 °C trong 16 giờ và chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được 1-metyl-3-nitro-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (3,80 g, sản lượng 12,4 %) thu được ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_{16}H_{18}N_4O_2Si$, 326,1; m/z tìm được, 327,1 $[M+H]^+$.

Bước C: 5-(3-Iođophenyl)-1-metyl-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin. Dung dịch 1-metyl-3-nitro-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (4,70 g, 14,4 mmol) trong TFA (50 mL) được nạp *N*-iođosuxinimit (3,24 g, 14,4 mmol) và clotrimetylsilan (182 µL, 1,44 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí nitơ ở 25 °C trong 30 phút. Hỗn hợp màu đen tạo thành được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với DCE (10 ml) và được cô đặc đến khi khô 3 lần. Sản phẩm được nghiền nhỏ với MTBE ở 25 °C trong 1 giờ và chất rắn được thu thập bằng cách lọc để thu được 5-(3-iođophenyl)-1-metyl-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (4,2 g, 77 %) ở dạng chất rắn màu đen. Dành cho $C_{13}H_9IN_4O_2$, 379,9; m/z tìm được, 381,1 $[M+H]^+$.

Bước D: 5-(3-Iođophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin. Dung dịch 5-(3-iođophenyl)-1-metyl-3-nitro-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin (6,30 g, 16,5 mmol) trong EtOH (60 mL) được thêm vào thiếc(II) clorua đihyđrat (14,9 g, 66,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp màu đen tạo thành được thêm vào $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (200 mL). Hỗn hợp này được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được 5-(3-iođophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin, chất này được nghiền nhỏ với MTBE (30 mL) để thu được 5-(3-iođophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin (2,58 g, 45 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{11}IN_4$, 350,0; m/z tìm được, 350,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51

- 8,61 (m, 1 H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,93 (s, 2 H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H).

Chất trung gian 18: 6-Cloro-4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



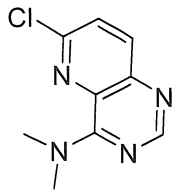
Lọ dùng trong môi trường vi sóng được nạp 4,6-điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (350 mg, 1,75 mmol) và THF (12 mL). Hỗn hợp được sục khí argon trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (202 mg, 0,18 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí argon trong 5 phút nữa, sau đó thêm vào $Al(CH_3)_3$ (0,42 mL, 2 M trong THF) ở 0 °C. Hỗn hợp được chiếu xạ vi sóng ở 70 °C trong 1 giờ. Sau khi được để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (20 mL) và được tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa:etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để thu được 6-cloro-4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (120 mg, 38 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6ClN_3$ 179,03 m/z tìm được 179,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H).

Chất trung gian 19: 6-Cloro-4-etoxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.

4,6-Điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (300 mg, 1,50 mmol) được thêm vào huyền phù $NaHCO_3$ (372 mg, 4,43 mmol) và EtOH (20 mL). Hỗn hợp tạo thành được làm nóng đến 85 °C trong môi trường khí nitơ trong 12 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng.

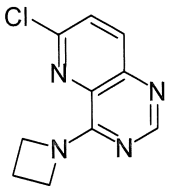
Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô, H_2O (5 mL) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, huyền phù tạo thành được phân lập bằng cách lọc và bánh lọc được rửa với nước (1 mL x 3) trước khi làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6-cloro-4-etoxypyriđo[3,2-d]pyrimiđin (300 mg, 92 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8ClN_3O$ 209,04 m/z tìm được 210,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,64 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Chất trung gian 20: 6-Cloro-*N,N*-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



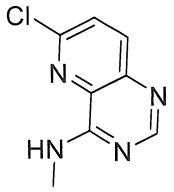
Lọ 20 mL chứa 4,6-điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (300 mg, 1,50 mmol) được nạp DMF (8 mL) và DIEA (0,52 mL, 3,02 mmol) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch tạo thành được thêm từng giọt *N,N*-đimetylamin 40 % trong nước (0,19 mL, 1,5 mmol) trong hơn 2 phút. Sau 45 phút, hỗn hợp tạo thành được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng FCC (100 % DCM tăng đến 5 % MeOH-DCM) để thu được 6-cloro-*N,N*-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (145 mg, 46 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_9H_9ClN_4$, 208,65; m/z tìm được, 209,05 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 6H).

Chất trung gian 21: 4-(Azetiđin-1-yl)-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



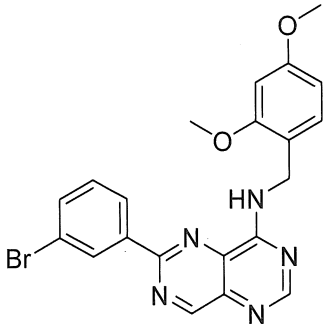
Azetiđin (71,3 mg, 1,25 mmol) được thêm vào hỗn hợp 4,6-điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (250 mg, 1,25 mmol), DIPEA (0,87 mL, 5,00 mmol) và DMF (2,5 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp tạo thành được lọc và bánh lọc được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4-(azetiđin-1-yl)-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (200 mg, 73 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được Dành cho $C_{10}H_9ClN_4$, 220,05; m/z tìm được, 221,05 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,82 - 2,21 (m, 2H).

Chất trung gian 22: 6-Cloro-*N*-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bình đáy tròn 20 mL được nạp 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (200 mg, 1,11 mmol) và DMF (4 mL), sau đó thêm từng phần NaH (36,0 mg (độ tinh khiết 60 %), 0,90 mmol) ở 0 °C. Thêm từng giọt iotometan (2,20 g, 16,0 mmol) vào hỗn hợp tạo thành ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 giờ và làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng trước khi dập tắt bằng Hcl chứa nước (1 mL, 1M). Dung dịch tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (Xtimate C18 x 10 μm, 250 mm x 50 mm, (dung dịch rửa giải: 18 % đến 48 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 % $NH_3•H_2O$ và 10 mM NH_4HCO_3). Phát hiện, UV ở λ = 220-254 nM) để thu được 6-cloro-*N*-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (100 mg, 47 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính Cho $C_8H_7ClN_4$ 194,04 m/z tìm được 195,1 $[M+H]^+$. ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 - 8,43 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

Chất trung gian 23: 6-(3-Bromophenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.

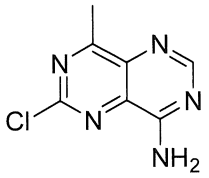


Bước A: 8-Cloro-2-(metylthio)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 250 mL chứa 6-(metylthio)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-ol (3,80 g, 19,6 mmol) và toluen (100 mL) được thêm vào phospho oxyclorua (11,0 mL, 120 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy khi gia nhiệt ở 115 °C trong 15 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được đổ vào từ từ H_2O (100 mL) và pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến pH = 7-8 bằng K_2CO_3 rắn. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (35 mL), nước muối (35 mL), được làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được nghiền nhỏ với MTBE: etyl axetat (1:1, 50 mL) và chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc để thu được 8-cloro-2-(metylthio)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin (2,5 g, 60 %) ở dạng chất rắn màu xám. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

Bước B: *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-6-(metylthio)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin. Bình đáy tròn 250 mL được nạp 8-cloro-2-(metylthio)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin, (3,1 g, 15 mmol), 1-butanol (150 mL), (2,4-đimetoxyphenyl)metanamin (2,7 mg, 16 mmol) và DIPEA (7,3 mL, 44 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy khi gia nhiệt ở 120 °C trong 2,5 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, cô đặc đến khi khô và pha loãng với etyl axetat (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-6-(metylthio)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (5,16 g) ở dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,64 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Bước C: 6-(3-Bromophenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin. Bình đáy tròn 3 cổ 100 mL được nạp *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-6-(metylthio)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin, (500 mg, 1,46 mmol), axit (3-bromophenyl)boronic (585 mg, 2,91 mmol) và 1,4-đioxan (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí argon trong 5 phút, và sau đó được xử lý bằng [1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) (53 mg, 0,07 mmol) và đồng(I) 2-hyđroxy-3-metylbenzoat (625 mg, 2,91 mmol). Sau đó, hỗn hợp này được sục khí argon trong 5 phút nữa và sau đó được gia nhiệt đến 100 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua tấm đất điatomit như Celite® và tấm này được rửa với MeOH (30 mL). Dịch lọc tạo thành được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để thu được 6-(3-bromophenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (370 mg, 56 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}BrN_5O_2$ 451,1 m/z tìm được 451,9 $[M+H]^+$.

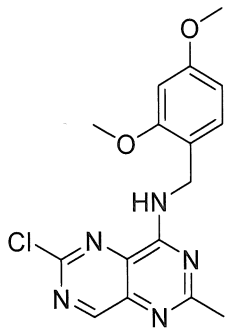
Chất trung gian 24: 6-Cloro-8-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bước A: 5-Amino-2-cloro-6-metylpyrimiđin-4-cacbonitril. Dung dịch metyl 5-amino-2-cloro-6-metylpyrimiđin-4-carboxylat (3,0 g, 17 mmol) và CH_3CN (30 mL) được thêm vào tetrabutylamoni xyanua (5,0 g, 19 mmol) và 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan (2,8 g, 25 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 50 °C trong 16 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó đổ vào nước (30 mL) và tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để thu được 5-amino-2-cloro-6-metylpyrimiđin-4-carbonitril (1,1 g, 38 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_6H_5ClN_4$ 168,02 m/z tìm được 168,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,58 (br s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Bước B: 6-Cloro-8-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin. Dung dịch 5-amino-2-cloro-6-metylpyrimiđin-4-cacbonitril, (150 mg, 0,89 mmol), formamiđin axetat (185 mg, 1,78 mmol) và 1,4-đioxan (3 mL) được thêm vào DIPEA (0,7 mL, 4 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 110 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để thu được 6-cloro-8-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (106 mg, 61 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6ClN_5$ 195,03 m/z tìm được 196,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 25: 6-Cloro-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.

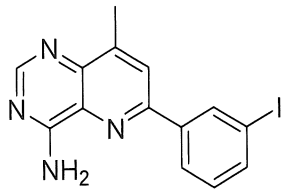


Bước A: 6-Cloro-2-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. Bình đáy tròn 3 cổ 250 mL được nạp etyl 5-amino-2-clopyrimiđin-4-carboxylat (2,0 g, 9,9 mmol) và CH_3CN (70 mL). Hỗn hợp tạo thành được cho sủi bọt khí HCl (> 1,3 M) ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc và bánh lọc được rửa với axetonitril (20 mL x 2) trước khi làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6-cloro-2-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (2,0 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5ClN_4O$ 196,02 m/z tìm được 196,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

Bước B: 6-Cloro-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin. Oxalyl clorua (968 mg, 7,63 mmol) được thêm vào dung dịch 6-cloro-2-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one, (500 mg, 2,54 mmol), DMF (18,0 mg, 0,25 mmol), và DCM (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước

khi cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được hòa tan trong THF (5 mL), *n*-BuOH (1 mL), DIPEA (3,30 g, 26,0 mmol) và (2,4-đimetoxyphenyl)metanamin (425 mg, 2,54 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp được đổ vào nước (50 mL) và được tách chiết với etyl axetat (50 mL × 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat = 10:1 đến 1:1) để thu được 6-cloro-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (350 mg, 40 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{16}ClN_5O_2$ 345,10 m/z tìm được 346,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 26: 6-(3-Iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bước A: Metyl 3-amino-4-bromo-6-clopicolinat. Dung dịch metyl 3-amino-6-clopicolinat (1,59 g, 8,51 mmol) trong DMF (20 mL) được xử lý với *N*-bromosuxinimit (1,62 g, 8,99 mmol) và sau đó được gia nhiệt đến 80 °C. Sau 1,5 giờ, N-bromosuxinimit bổ sung (0,19 g, 1,09 mmol) được thêm vào và khuấy trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô. Thêm etyl axetat (150 mL) và $NaHCO_3$bão hòa chứa nước (150 mL) vào phần cặn. Lớp hữu cơ được tách riêng và rửa với nước muối (150 mL x 2). Phần chiết xuất hữu cơ được làm khô trên ($MgSO_4$) khan, được lọc và cô đặc đến khi khô để thu được metyl 3-amino-4-bromo-6-clopicolinat (2,2 g, 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6BrClN_2O_2$, 263,9; m/z tìm được, 264,9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1H), 6,40 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Bước B: Metyl 3-amino-6-cloro-4-metylpicolinat. Bình đáy tròn được nạp metyl 3-amino-4-bromo-6-clopicolinat (1,08 g, 4,08 mmol) và [1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopalađi(II)-phức hợp với điclometan (0,34 g, 0,41 mmol). Bình được bịt kín bằng vách ngăn, được hút chân không và sau đó được làm sạch ba lần bằng khí nitơ. Bình được nạp 1,4-đioxan (25 mL) đã khử khí, sau đó là

K_2CO_3 (12 mL, 2M trong H_2O) và trimetylboroxin (0,61 mL, 4,32 mmol) đã khử khí. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 80 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat (150 mL) và rửa với nước muối (150 mL x 2). Phần chiết xuất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được metyl 3-amino-6-cloro-4-metylpicolinat (422 mg, 52 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9ClN_2O_2$, 200,0; m/z tìm được, 201,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (s, 1H), 5,91 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Bước C: Metyl 3-amino-4-metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)picolinat. Bình được nạp metyl 3-amino-6-cloro-4-metylpicolinat (0,41 g, 2,06 mmol), axit (3-(trimetylsilyl)phenyl)boronic (0,52 g, 2,67 mmol) và cloro(2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) (0,16 g, 0,20 mmol). Bình được bịt kín bằng vách ngăn, được hút chân không và sau đó được làm sạch ba lần bằng khí nitơ. Bình được nạp 1,4-đioxan (10 mL) đã khử khí, sau đó là K_2CO_3 (5 mL, 2M trong H_2O) đã khử khí và sau đó gia nhiệt đến 80 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat (150 mL) và rửa với nước muối (150 mL x 2). Phần chiết xuất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được metyl 3-amino-4-metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)picolinat (600 mg, 93 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{22}N_2O_2Si$, 314,2; m/z tìm được, 315,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 0,31 (s, 9H).

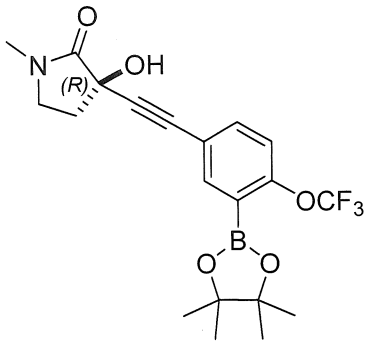
Bước D: Metyl 3-amino-6-(3-iođophenyl)-4-metylpicolinat. Dung dịch metyl 3-amino-4-metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)picolinat (0,5 g, 1,6 mmol) trong DCM (13 mL) ở 0 °C được thêm vào iođin monoclorua (8,0 mL, 1M trong DCM). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được cô đặc và tinh chế trực tiếp qua FCC để thu được metyl 3-amino-6-(3-iođophenyl)-4-metylpicolinat (135 mg, 23 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{13}IN_2O_2$, 368,00; m/z tìm được, 369,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 7,95 - 7,80 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 1H), 5,93 (br s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Bước E: 6-(3-Iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. Hỗn hợp metyl 3-amino-6-(3-iođophenyl)-4-metylpicolinat (0,14 g, 0,37 mmol) trong THF (2 mL) được xử lý bằng formamit (4 mL) và sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 175 °C trong 30 phút, rồi ở 200 °C trong 30 phút nữa. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng với H_2O (10 mL), chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc, và được làm khô trong chân không để thu được 6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4(3*H*)-one (75 mg, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}IN_3O$, 362,99; m/z tìm được, 364,0 $[M+H]^+$,

Bước F: 4-Cloro-6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin. Huyền phù 6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (0,14 g, 0,39 mmol) trong phospho oxyclorua (3 mL) được xử lý bằng DIPEA (0,15 mL) và sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong DCM (10 mL) và DIPEA (0,5 mL). Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô, được nghiền nhỏ với MeCN (15 mL) và chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được cloro-6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (126 mg, 83 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9ClIN_3$, 380,95; m/z tìm được, 382,0 $[M+H]^+$,

Bước G: 6-(3-Iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin. Dung dịch 4-cloro-6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (0,13 g, 0,33 mmol) và NH_3 (3 mL, 2M trong MeOH) được chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong 30 phút. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và được tinh chế qua FCC để thu được 6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (53 mg, 44 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9ClIN_3$, 362,00; m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 27: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.

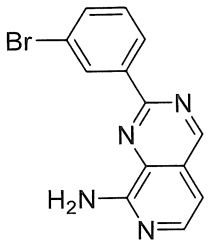


Bước A: 2-(5-Bromo-2-(triflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan. Hỗn hợp axit (5-bromo-2-(triflometoxy)phenyl)boronic (29,5 g, 104 mmol) và 2,3-đimetylbutan-2,3-điol (12,4 g, 105 mmol) trong THF (260 mL) được sục khí N_2, và sau đó khuấy ở 25 °C trong 36 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô để cung cấp hợp chất tiêu đề, 2-(5-Bromo-2-(triflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan, (38,0 g, 95,0 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được Dành cho $C_{13}H_{15}BBrF_3O_3$, 366,02; m/z tìm được, 342,1 $[M+H]^+$.

Bước B: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one. Bình đáy tròn 1 L được nạp $Pd(PPh_3)_4$ (7,9 g, 6,8 mmol), 2-[5-bromo-2-(triflometoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (25 g, 68 mmol), (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (14,2 g, 102,2 mmol), CuI (2,6 g, 14 mmol), tributylphosphoni;tetrafloborat (1,9 g, 6,8 mmol), piperiđin (20 mL, 204 mmol) và DMF (300 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí nitơ và khuấy ở 60 °C trong 16 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (1500 mL) và được tách chiết với EtOAc (2 x 200 mL) và DCM (5 x 100 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn thô được tinh chế bằng FCC (0-40 % etylaxetat/ete dầu hỏa), sau đó bằng HPLC điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250x50 mm;pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN];B%: 30 %-66 %,20 phút Phát hiện, UV ở λ = 220-254 nM) để cung cấp (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl]etynyl]pyroliđin-2-one (4,3 g, 14 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{23}BF_3NO_5$, 425,16; m/z tìm được, 426,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,47-

3,36 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,64-2,46 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 1,27 (s, 12H).

Chất trung gian 28: 2-(3-Bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: *tert*-Butyl (2-clopyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 2 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ được nạp dung dịch 2-clopyriđin-3-amin (60 g, 467 mmol) trong THF (700 mL). Sau đó, thêm vào từng giọt natri bis(trimetylsilyl)amit (516 mL, 1027 mmol, 0,5 M trong THF) và khuấy ở -10 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -10 °C. Hỗn hợp này được thêm vào từng giọt dung dịch Boc_2O (112 g, 516 mmol) trong THF (100 mL) và khuấy ở -10 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở -10 °C, và sau đó được phân chia bằng dung dịch hyđro clorua (500 mL, 2N). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (200 mL x 3) và lớp hữu cơ tạo thành được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được *tert*-butyl *N*-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat (89 g, 83 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước B: *tert*-Butyl (2-cloro-4-formylpyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được nạp dung dịch *tert*-butyl *N*-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat (105 g, 459 mmol) trong THF (1600 mL) và tetrametyletylenđiamin (118 g, 1,01 mol). Dung dịch tạo thành được làm lạnh và khuấy đến -78 °C và *n*-BuLi (405 mL, 2,5 M) được thêm vào từng giọt. Dung dịch này được làm ấm đến -40 °C và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến -78 °C và thêm từng giọt *N,N*-đimetylformamit (84 g, 1,2 mol) và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch tạo thành được phân chia bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (500 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200 mL x 3), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn

được tinh chế bằng FCC để thu được *tert*-butyl *N*-(2-cloro-4-formylpyriđin-3-yl)carbamat (75 g, 64 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

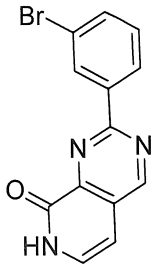
Bước C: 3-Amino-2-cloisonicotinalđehyt. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được nạp dung dịch *tert*-butyl *N*-(2-cloro-4-formylpyriđin-3-yl)carbamat (75 g, 292 mmol) trong DCM (1500 mL). Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến 0 °C, thêm vào từng giọt axit trifloaxetic (300 mL) và khuấy. Dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 12 giờ, và sau đó được phân chia bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (800 mL). Hỗn hợp được tách chiết bằng DCM (200 mL x 2) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong *n*-hexan (200 mL) và khuấy trong 20 phút. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được 3-amino-2-clopyriđin-4-carbalđehyt (30 g, 66 %) là chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_6H_5ClN_2O$, 156,01; m/z tìm được, 157 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,1 HZ, 1H), 6,56 (br s, 2H).

Bước D: 2-(3-Bromophenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 3 cổ 250-mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được nạp dung dịch 3-amino-2-clopyriđin-4-carbalđehyt (28 g, 179 mmol) trong nước (56 mL), (3-bromophenyl)metanamin (83 g, 446 mmol), *tert*-butyl hyđro peroxit (32 g, 359 mmol), pyriđin (1,5 g, 19 mmol) và I_2 (4,6 g, 18 mmol). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và thêm vào etyl axetat (500 mL). Hỗn hợp tạo thành được rửa với nước muối (100 mL x 3) và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được 2-(3-bromophenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (18 g, 31 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước E: 2-(3-Bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Ống đậy kín 250 mL được nạp 2-(3-bromophenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (18 g, 56 mmol) và dung dịch NH_3 trong IPA (180 mL, 2M). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt đến 145 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với DCM (1000 mL), rửa với nước muối (100 mL x 3) và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Chất rắn tạo thành được kết tinh lại từ etyl axetat và chất rắn được thu thập bằng

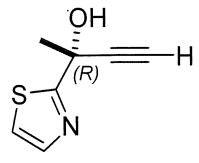
cách lọc để thu được 2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (10,1 g, 60 %) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_{13}H_9BrN_4$, 300,0; m/z tìm được, 301,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,35 (brs, 2H), 7,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Chất trung gian 29: 2-(3-Bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8(7*H*)-one.



Bình được nạp 2-(3-bromophenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin [Chất trung gian 28: Bước D, 2,0 g, 6,2 mmol], hyđro clorua (10 mL, 6N) và THF (10 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 80 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng natri bicacbonat bão hòa chứa nước. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô để tạo ra 2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8(7*H*)-one (1,6 g, 85 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_8BrN_3O$, 301,0; m/z tìm được, 302,0 $[M+H]^+$.

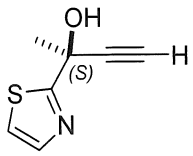
Chất trung gian 30: (*R*)-2-Thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol.



Bình đáy tròn 4 cổ 5 L được nạp dung dịch etynylmagie bromua (1889 mL, 0,5 M trong THF) trong môi trường khí nitơ trơ. Dung dịch này được thêm vào từng giọt 1-(1,3-thiazol-2-yl)etan-1-one (60 g, 472 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, dung dịch tạo thành được phân chia bằng amoni clorua bão hòa chứa nước (900 mL) và

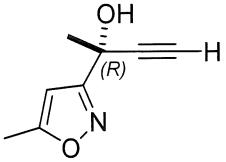
nước (600 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (600 mL x 3) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (600 mL x 2), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn thô (65 g, 90 %) của đồng phân đối ảnh (*R*) và (*S*) còn được tinh chế bằng SFC điều chế bất đối xứng (CHIRALPAK IG 4,6 x 50 mm,3 um; pha động, CO_2 (80 %), MeOH (0,1 %DEA); Thiết bị dò, λ = 254 nm) để thu được (*R*)-2-(1,3-thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (21 g, 32 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và (*S*)-2-(1,3-thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 31, 21 g, 32 %) ở dạng chất rắn màu vàng. Dữ liệu cho (*R*)-2-(1,3-thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho C_7H_7NOS, 153,0; m/z tìm được, 153,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 1,98 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = -34,6,5 (*c* = 0,54 trong MeOH).

Chất trung gian 31: (*S*)-2-Thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol.



Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 30 tạo ra (*S*)-2-(1,3-thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (21 g, 32 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_7H_7NOS, 153,0; m/z tìm được, 153,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 1,98 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = +35,3 (*c* = 0,51 trong MeOH).

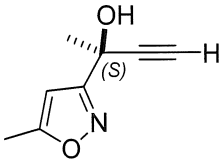
Chất trung gian 32: (*R*)-2-(5-Metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



Cho etynylmagie bromua (480 mL, 0,5 M trong THF) vào bình đáy tròn dung tích 1 L, được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ. Bình được làm nguội

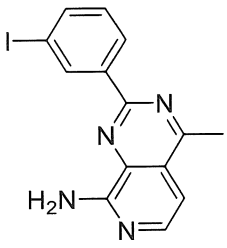
đến 0 °C và thêm vào từng giọt dung dịch 1-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)etan-1-one (20 g, 160 mmol) trong THF (200 mL) và khuấy. Dung dịch tạo thành được làm ấm và khuấy trong 2 giờ ở 25 °C. Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến 0 °C và thêm amoni clorua bão hòa chứa nước (300 mL), tiếp theo là thêm nước (200 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 2) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (200 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (građien 0:1 đến 1:10 etyl axetat:ete dầu hỏa để thu được raxemic 2-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (19,7 g, 82 %) ở dạng dầu màu vàng. Từ chất tạo thành, 18 g còn được tinh chế bằng SFC điều chế bất đối xứng (Phenomenex Lux 5u Xenluloza-4, 5 x 25 cm, 5 µm; pha động, CO_2 (70 %), IPA:HEX=1:1(30 %); Phát hiện ở λ = 220 nm) để thu được (*R*)-2-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (5,1 g, 28 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và (*S*)-2-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 33, 5,1 g, 28 %, >97 ee) ở dạng chất rắn màu vàng. Dữ liệu cho (*R*)-2-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9NO_2$, 151,1; m/z tìm được, 152,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,36 (s, 1H), 6,25 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,67 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = -11,3 (c = 0,51 trong MeOH).

Chất trung gian 33: (*S*)-2-(5-Metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 32 tạo ra (*S*)-2-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (5,1 g, 28 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9NO_2$, 151,1; m/z tìm được, 152,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,36 (s, 1H), 6,25 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,67 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = +8,27 (c = 0,54 trong MeOH).

Chất trung gian 34: 2-(3-Iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: *tert*-Butyl (2-cloro-4-(1-hyđroxyetyl)pyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 4 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch *tert*-butyl *N*-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat (20 g, 87 mmol) trong THF (200 mL), TMEDA (22 g, 191 mmol). Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến -78 °C, sau đó thêm vào từng giọt *n*-BuLi (76,8 mL, 192 mmol). Dung dịch tạo thành được làm nguội đến -30 °C và khuấy trong 30 phút và sau đó làm lạnh đến -78 °C, rồi thêm vào axetalđehyt trong THF (43,6 mL, 5M). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở -78 °C. Dung dịch tạo thành được làm nguội đến 0 °C, sau đó thêm vào amoni clorua bão hòa chứa nước (300 mL). Dung dịch tạo thành được tách chiết bằng etyl axetat (500 mL x 2), hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:3, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl *N*-[2-cloro-4-(1-hyđroxyetyl)pyriđin-3-yl]carbamat (21 g, 88 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước B: *tert*-Butyl (4-axetyl-2-clopyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được thêm vào *tert*-butyl *N*-[2-cloro-4-(1-hyđroxyetyl)pyriđin-3-yl]carbamat (21 g, 77 mmol), DMSO (210 mL) và axit 2-iođobenzoic (43,2 g, 154 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được phân chia bằng nước (500 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Điều này tạo ra *tert*-butyl *N*-(4-axetyl-2-clopyriđin-3-yl)carbamat (18 g, 86 %) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: 1-(3-Amino-2-cloropyriđin-4-yl)etan-1-one. Bình đáy tròn 3 cổ 500-mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được thêm vào dung dịch *tert*-butyl *N*-(4-axetyl-2-clopyriđin-3-yl)carbamat (18 g, 66 mmol) trong DCM (180 mL), và axit trifloaxetic (90 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc

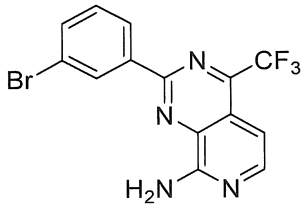
đến khi khô và pH của phần cặn được điều chỉnh đến 7 bằng natri bicacbonat bão hòa chứa nước. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (300 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Điều này tạo ra 1-(3-amino-2-clopyriđin-4-yl)etan-1-one (8,5 g,75 %) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước D: *N*-(4-Axetyl-2-clopyriđin-3-yl)-3-iođobenzamit. Bình đáy tròn 3 cổ 250 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được thêm vào dung dịch 1-(3-amino-2-clopyriđin-4-yl)etan-1-one (6 g, 35 mmol) trong 1,4-đioxan (240 mL), 3-iođobenzoyl clorua (19 g, 70 mmol) và DIEA (9,1 g, 70 mmol). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 110 °C. Sau 12 giờ, dung dịch tạo thành được làm mát và thêm vào nước (300 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (300 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (300 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *N*-(4-axetyl-2-clopyriđin-3-yl)-3-iođobenzamit (9,3 g, 66 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước E: 8-Cloro-2-(3-iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 3 cổ 40 mL được cho vào *N*-(4-axetyl-2-clopyriđin-3-yl)-3-iođobenzamit (1,9 g, 4,7 mmol) và NH_3 trong IPA (25 mL, 2M). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 90°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội, lọc và chất rắn đã thu thập được rửa với IPA (50 mL) để thu được 8-cloro-2-(3-iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (6,2 g, 70 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước F: 2-(3-Iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Bể phản ứng chứa áp suất 300 mL được cho vào 8-cloro-2-(3-iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (6,2 g, 16 mmol), NH_3 trong IPA (120 mL, 2 M) và amonia cô đặc (60 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 145 °C trong nồi hấp. Sau 12 giờ, bình được làm nguội đến nhiệt độ phòng và chất rắn được thu thập bằng cách lọc. Chất rắn tạo thành được rửa với MeOH (100 mL) và được làm khô để thu được 2-(3-iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (3,7 g, 63 %) ở dạng chất rắn màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}IN_4$, 362,0; m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H),

Chất trung gian 35: 2-(3-Bromophenyl)-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: *tert*-Butyl (2-clopyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 2 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch 2-clopyriđin-3-amin (50 g, 389 mmol) trong THF (500 mL). Dung dịch tạo thành được làm mát đến -10 °C, sau đó thêm vào natri bis(trimetylsilyl)amit (430 mL, 856 mmol) trong 30 phút. Sau thời gian đó, $(Boc)_2O$ (94 g, 429 mmol) trong THF (200 mL) được thêm vào từng giọt và dung dịch tạo thành được khuấy ở -10 °C. Sau 2 giờ, pH của dung dịch tạo thành được điều chỉnh đến 7 bằng hyđro clorua (2 N) và được tách chiết với etyl axetat (1000 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1000 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl *N*-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat (70 g, 79 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước B: *tert*-Butyl *N*-[2-cloro-4-(2,2,2-triflo-1,1-đihyđroxyetyl)pyriđin-3-yl]carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được thêm vào *tert*-butyl *N*-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat (20 g, 87 mmol), TMEDA (22 g, 192 mmol) và THF (200 mL). Sau đó, thêm vào từng giọt *n*-BuLi (76,8 mL, 1,5 M) và khuấy ở -78 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -78 °C và sau đó khuấy trong 30 phút ở -40 °C. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào từng giọt 2,2,2-triflo-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit (34 g, 218 mmol) và khuấy ở -78 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở -40 °C và sau đó được phân chia bằng amoni clorua bão hòa chứa nước (100 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl *N*-[2-cloro-4-(2,2,2-triflo-1,1-đihyđroxyetyl)pyriđin-3-yl]carbamat (26 g, 87 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước C: 1-(3-Amino-2-clopyriđin-4-yl)-2,2,2-trifloetan-1,1-điol là muối axit trifloaxetic. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào *tert*-butyl *N*-[2-cloro-4-(2,2,2-triflo-1,1-đihyđroxyetyl)pyriđin-3-yl]carbamat (26 g, 76 mmol), axit trifloaxetic (130 mL) và DCM (260 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô để thu được 1-(3-amino-2-clopyriđin-4-yl)-2,2,2-trifloetan-1,1-điol, muối axit trifloaxetic (28 g, thô) ở dạng chất rắn màu vàng.

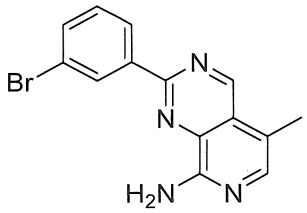
Bước D: 2-(3-Bromophenyl)-8-cloro-4-(triflometyl)-1*H*,2*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bể phản ứng chứa áp suất 500 mL được cho vào 1-(3-amino-2-clopyriđin-4-yl)-2,2,2-trifloetan-1,1-điol dưới dạng muối axit trifloaxetic (10 g, 28 mmol), 3-bromobenzalđehyt (38 g, 206 mmol), 30 % amoniac chứa nước (12 g) và ACN (200 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 52 °C, sau đó tăng nhiệt độ đến 90 °C trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-4-(triflometyl)-1*H*,2*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (13 g, thô) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước E: 2-(3-Bromophenyl)-8-cloro-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 3 cổ 250-mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-4-(triflometyl)-1*H*,2*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (12 g, 31 mmol), CH_3CN (120 mL) và 2,3-điclo-5,6-đixyanobenzoquinon (6,96 g). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 25 °C. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8 bằng natri bicacbonat bão hòa chứa nước. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với DCM (100 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (5,5 g, 46 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước F: 2-(3-Bromophenyl)-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Bể phản ứng chứa áp suất 250 mL được cho vào 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (4,5 g, 12 mmol) và NH_3 trong IPA (90 mL, 2M). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 145 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, chất rắn được thu thập bằng cách lọc. Chất rắn được thêm vào MeOH (30 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc để thu được

2-(3-bromophenyl)-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (3,9 g, 91 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_8BrF_3N_4$, 367,9; m/z tìm được, 369,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (br s, 2H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ -65,26.

Chất trung gian 36: 2-(3-Bromophenyl)-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: *tert*-Butyl *N*-(2-cloro-5-metylpyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch 2-cloro-5-metylpyriđin-3-amin (19 g, 133 mmol) trong THF (190 mL). Dung dịch tạo thành được làm mát đến -10 °C, sau đó thêm vào natri bis(trimetylsilyl)amit (147 mL, 2M) trong 30 phút. Sau thời gian đó, $(Boc)_2O$ (32 g, 147 mmol) trong THF (320 mL) được thêm vào từng giọt và dung dịch tạo thành được khuấy ở -10 °C. Sau 2 giờ, pH của dung dịch tạo thành được điều chỉnh đến 7 bằng hyđro clorua (2 N) và được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:11, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được tert-butyl N-(2-cloro-5-metylpyriđin-3-yl)carbamat (32 g, 99 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước B: *tert*-Butyl *N*-(2-cloro-4-formyl-5-metylpyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch *tert*-butyl *N*-(2-cloro-5-metylpyriđin-3-yl)carbamat (20 g, 82 mmol) trong THF (200 mL) và TMEDA (21 g, 181 mmol). Bình được làm lạnh đến -78 °C và *n*-BuLi (72 mL, 2,5 M) được thêm vào từng giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở -35 °C. Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến -78 °C và *N,N*-đimetylformamit (15 g, 205 mmol) được thêm vào từng giọt và khuấy. Sau 30 phút, amoni clorua bão hòa chứa

nước (200 mL) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl *N*-(2-cloro-4-formyl-5-metylpyriđin-3-yl)carbamat (11,9 g, 53 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

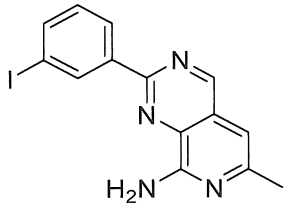
Bước C: 3-Amino-2-cloro-5-metylpyriđin-4-carbalđehyt. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch *tert*-butyl *N*-(2-cloro-4-formyl-5-metylpyriđin-3-yl)carbamat (12 g, 44 mmol) trong DCM (120 mL) và axit trifloaxetic (60 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và phần cặn được pha loãng với natri bicacbonat bão hòa chứa nước cho đến độ pH = 7. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được 3-amino-2-cloro-5-metylpyriđin-4-carbalđehyt (7 g, 93 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước D: 2-(3-Bromophenyl)-8-cloro-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Ống đậy kín 50-mL được cho vào 3-amino-2-cloro-5-metylpyriđin-4-carbalđehyt (1,0 g, 5,8 mmol), 3-bromobenzen-1-carboximiđamit hyđroclorua (1,7 g, 7,1 mmol), *tert*-butanol (20 mL), TEA (0,6 g) và pyriđin (1,2 g). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 14 giờ ở 90 °C. Quy trình lặp lại 5 lần và các hỗn hợp phản ứng kết hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng với nước (500 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với hyđro clorua (500 mL, 1 N) và nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (3:10, etyl axetat/ete dầu hỏa để thu được 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (4,2 g, 35 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước E: 2-(3-Bromophenyl)-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Bể phản ứng chứa áp suất 250 mL được cho vào 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (4,2 g, 13 mmol) và NH_3 trong IPA (84 mL, 2M). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 145 °C trong bình dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, cô đặc đến khi khô, và thu được chất rắn bằng cách lọc. Chất rắn được thêm vào bể phản ứng chứa áp suất 250 mL và NH_3 trong MeOH (84 mL, 7N) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 145 °C trong bình dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, chất

rắn được thu thập bằng cách lọc. Chất rắn được thêm vào Et_2O (30 mL), hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc để thu được 2-(3-bromophenyl)-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (2,5 g, 63 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}BrN_4$, 314,0; m/z tìm được, 315,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Chất trung gian 37: 2-(3-Iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: *tert*-Butyl N-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 2 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch 2-clopyriđin-3-amin (50 g, 389 mmol) trong THF (500 mL). Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến -10 °C, sau đó thêm vào natri bis(trimetylsilyl)amit (430 mL, 2M) trong 30 phút. Sau thời gian đó, $(Boc)_2O$ (94 g, 428 mmol) trong THF (200 mL) được thêm vào từng giọt và dung dịch tạo thành được khuấy ở -10 °C. Sau 2 giờ, pH của dung dịch tạo thành được điều chỉnh đến 7 bằng hyđro clorua (2 N) và được tách chiết với etyl axetat (1000 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1000 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:11 SA, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl *N*-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat (80 g, 90 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước B: *tert*-Butyl *N*-(2-cloro-4-formylpyriđin-3-yl)carbamat. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch *tert*-butyl *N*-(2-clopyriđin-3-yl)carbamat (20 g, 87 mmol) trong THF (200 mL), và TMEDA (22,3 g, 191 mmol). Bình được làm lạnh đến -78 °C và *n*-BuLi (78 mL, 2,5 M) được thêm vào từng giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở -35 °C. Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến -78 °C và *N,N*-đimetylformamit (16 g, 218 mmol)

được thêm vào từng giọt và khuấy. Sau 30 phút, amoni clorua bão hòa chứa nước (500 mL) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl *N*-(2-cloro-4-formylpyriđin-3-yl)carbamat (28 g, 82 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước C: 3-Amino-2-clopyriđin-4-carbalđehyt. Bình đáy tròn 3 cổ 1000-mL được cho vào dung dịch *tert*-butyl *N*-(2-cloro-4-formylpyriđin-3-yl)carbamat (55 g, 214 mmol) trong DCM (550 mL) và axit trifloaxetic (270 mL). Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và phần cặn được pha loãng với natri bicacbonat bão hòa chứa nước cho đến độ pH = 7. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:3, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 3-amino-2-clopyriđin-4-carbalđehyt (19 g, 57 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước D: 3-Amino-6-bromo-2-clopyriđin-4-carbalđehyt. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch 3-amino-2-clopyriđin-4-carbalđehyt (19 g, 121 mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (190 mL) và boranyliđen(sulfanyl)amin (24 g, 404 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp tạo thành được phân chia bằng nước đá (1000 mL) và chất rắn được thu thập bằng cách lọc để thu được 3-amino-6-bromo-2-clopyriđin-4-carbalđehyt (25 g, 87 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

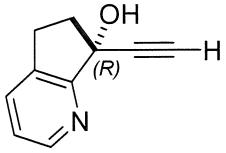
Bước E: 3-Amino-2-cloro-6-metylpyriđin-4-carbalđehyt. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch 3-amino-6-bromo-2-clopyriđin-4-carbalđehyt (25 g, 106 mmol) trong 1,4-đioxan (250 mL), nước (50 mL), axit metylboronic (19 g, 319 mmol), kali cacbonat (71 g, 509 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (3,9 g, 5,3 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 90 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và nước (300 mL) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (300 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete

dầu hỏa) để thu được 2-cloro-6-metylpyriđin-4-carbalđehyt (6,6 g, 36 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước F: 8-Cloro-2-(3-iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Ống đậy kín 40 mL được nạp dung dịch 3-amino-2-cloro-6-metylpyriđin-4-carbalđehyt (1,3 g, 7,6 mmol) trong *tert*-butanol (26 mL), 3-iođobenzen-1-carboximiđamit (2,3 g, 9,2 mmol), TEA (0,8 g, 7,6 mmol), và pyriđin (1,5 g, 19 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 90 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và nước (40 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (60 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với hyđro clorua (50 mL, 2 N) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat / ete dầu hỏa) để thu được 8-cloro-2-(3-iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin (1,2 g, 33 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước G: 2-(3-Iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Lọ 300 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 8-cloro-2-(3-iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (4,8 g, 13 mmol), NH_3 trong IPA (90 mL, 2M) và NH_4OH (45 mL, 28 % NH_3 trong nước). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 145 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp được làm nguội, chất rắn được thu thập bằng cách lọc và chất rắn (3,5 g) còn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 2-(3-iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (2 g, 45 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}IN_4$, 362,2; m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Chất trung gian 38: (*R*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol.



Bước A: 6,7-Đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin 1-oxit. Dung dịch đã khuấy (1*Z*)-*N*-(xyclopent-1-en-1-yl)etan-1-imin (250 g, 2,29 mol) trong DCM (5000 mL) được

thêm vào từng phần axit *meta*-xloperoxybenzoic (454 g, 2,10 mol, độ tinh khiết 80 %) ở 0 °C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (20:1, CH_2Cl_2 / MeOH) để thu được 6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin 1-oxit (220 g, 71,08 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho C8H9NO, 135,0; m/z tìm được, 136,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 6,7-Đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-yl axetat. Dung dịch 6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin 1-oxit (220 g, 1,63 mol) trong Ac_2O (2 L) được khuấy trong 2 giờ ở 100 °C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC (3:1, ete dầu hỏa/ etyl axetat để thu được 6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-yl axetat (215 g, 74,5 %) ở dạng dầu màu cam.

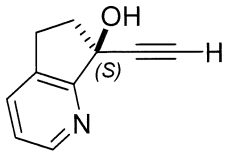
Bước C: 6,7-Đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol. Dung dịch đã khuấy 6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-yl axetat (215 g, 1,21 mol) trong EtOH (500 mL) được thêm vào từng giọt dung dịch KOH (68,1 g, 1,21 mol) trong EtOH (1,2 L) ở 0 °C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến một phần ba khối lượng và được tách chiết với DCM (1 Lx 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1 L), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (20:1, CH_2Cl_2/MeOH) để thu được 5*H*,6*H*,7*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol (140 g, 85,3 %) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước D: 5,6-Đihyđro-7*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-one. Dung dịch đã khuấy 6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol (140 g, 1,04 mol) trong DCM (1,5 L) được thêm vào từng phần đioxomangan (632 g, 7,27 mol) ở 0 °C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí nitơ. Sau 12 giờ, chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được rửa với DCM (500 mL x 3). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (5:1, ete dầu hỏa/etyl để thu được 5,6-đihyđro-7*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-one (80 g, 58 %) ở dạng chất rắn màu xanh lá đậm. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_8H_7NO, 133,0; m/z tìm được, 134,2 $[M+H]^+$.

Bước E: (*R*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol. Dung dịch đã khuấy bromo(etynyl)magie (1,4 L, 0,7 mol) được thêm vào từng giọt dung dịch 5,6-đihyđro-7*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-one (80 g, 0,7 mol) trong THF (800 mL) ở 0 °C

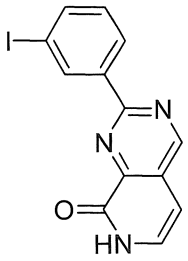
trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí nitơ. Sau thời gian đó, hỗn hợp tạo thành được làm mát đến 0 °C và amoni clorua bão hòa chứa nước (1 L) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (1L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1 L), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (20:1, CH_2Cl_2/MeOH) để thu được raxemic 7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol (56 g, 62 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Đồng phân đối ảnh (*R*) và (*S*) của raxemic 7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol (28 g) được tách bằng SFC điều chế bất đối xứng (Chiral-IC 4,6 x 100 mm, 5 µm; đồng dung môi: MeOH (0,1 % DEA); Građien (B%): 10 % đến 50 % trong 4,0 phút, được giữ 2,0 phút ở 50 %; Lưu lượng: 4 ml/phút; Nhiệt độ: 35 °C; Thiết bị dò, UV 220 nm) để thu được (*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol (13,1 g, 47 %, 97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt và (*S*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol (Chất trung gian 39, 13,1 g, 47 %, 97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Dữ liệu cho (*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_9NO$, 159,0; m/z tìm được, 160,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 – 8,41 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,14 – 2,91 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,58 – 2,36 (m, 1H), $[\alpha]^{20}_D$ = -81,9 (*c* = 0,34 trong MeOH).

Chất trung gian 39: (*S*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol.



Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 38 tạo ra (*S*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol (13,1 g, 47 %, 97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_9NO$, 159,0; m/z tìm được, 160,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 – 8,41 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,14 – 2,91 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,58 – 2,36 (m, 1H), $[\alpha]^{20}_D$ = +81,1 (*c* = 0,33 trong MeOH).

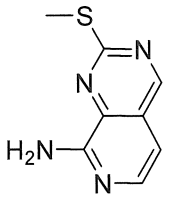
Chất trung gian 40: 2-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8(7*H*)-one.



Bước A: 2-(3-Iođophenyl)-8-metoxypyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Dung dịch (3-iođophenyl)metanamin (7,7 g, 33 mmol), 4-hyđroxy-TEMPO (450 mg, 2,61 mmol) và *o*-xylen (30 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm vào 3-amino-2-metoxyisonicotinalđehyt (2,0 g, 13 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 120 °C trong 16 giờ trong môi trường O_2 (15 psi) và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc, và bánh lọc được rửa với etyl axetat (20 mL x 3) và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (1 g, 22 %). Hợp chất tiêu đề tạo thành được kết tinh lại từ etyl axetat (5 mL) để cung cấp 2-(3-iođophenyl)-8-metoxypyriđo[3,4-d]pyrimiđin (770 mg, 17 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}IN_3O$, 363,0; m/z tìm được, 363,9 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8(7*H*)-one. Bình đáy tròn 100 mL được cho vào pyriđin hyđroclorua (13,0 g, 112 mmol) và 2-(3-iođophenyl)-8-metoxypyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (1,77 g, 4,87 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường khí N_2 ở 170 °C trong 3 giờ, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được tinh chế bằng FCC (20:1 đến 0:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để cung cấp 2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8(7*H*)-one (1,2 g, 70 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_8IN_3O$, 349,0; m/z tìm được, 349,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 41: 2-Metylsulfanylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: Metyl 5-[(*E*)-2-etoxyetenyl]-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxylat. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào metyl 5-bromo-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxylat (130 g, 494 mmol), 1,4-đioxan (1,5 L), 2-[(*E*)-2-etoxyetenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (198 g, 999 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10,9 g, 14,9 mmol), nước (300 mL) và K_3PO_4 (233 g, 1,10 mol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 80 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp tạo thành được đổ vào nước (1,7 L) và được tách chiết với etyl axetat (2 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng FCC (5:95, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được metyl 5-[(*E*)-2-etoxyetenyl]-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxylat (87, 69 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}N_2O_3S$, 254,3; m/z tìm được, 255,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-[(*E*)-2-Etoxyetenyl]-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxamit. Ống đậy kín 1 L được cho vào metyl 5-[(*E*)-2-etoxyetenyl]-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxylat (50 g, 197 mmol) và NH_3 trong MeOH (500 mL, 7N). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 55 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô để thu được 5-[(E)-2-etoxyetenyl]-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxamit (47 g, chất rắn), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_3O_2S$, 239,3; m/z tìm được, 240,0 $[M+H]^+$.

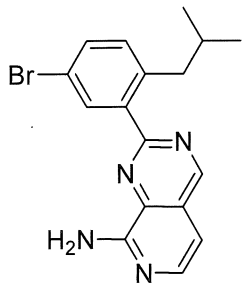
Bước C: 2-(Metylsulfanyl)-7*H*,8*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one. Bình đáy tròn 2 L được cho vào 5-[(*E*)-2-etoxyetenyl]-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxamit (46 g, 192), toluen (920 mL) và *p*-toluensulfonic axit monohyđrat (3,3 g, 19 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 90 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm mát đến 0 °C bằng bình đá lạnh/bể muối. Dung dịch tạo thành được pha loãng với 2 L ete dầu hỏa, chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được rửa với ete dầu hỏa (100 mL x 3). Dịch lọc hữu cơ tạo thành được cô đặc đến khi khô để thu được 2-(metylsulfanyl)-7*H*,8*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one (31,4, 85 %) ở dạng chất rắn màu

vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7N_3OS$, 193,2; m/z tìm được, 194,0 $[M+H]^+$.

Bước D: 8-Cloro-2-(metylsulfanyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 1 L được cho vào 2-(metylsulfanyl)-7*H*,8*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one (31,4 g, 163 mmol), ACN (500 mL) và $POCl_3$ (73,7 g, 481 mmol). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 70 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được thêm vào từng phần nước (1 L). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8 bằng natri cacbonat bão hòa chứa nước. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô để thu được 8-cloro-2-(metylsulfanyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (32,1 g, 93 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6ClN_3S$, 211,0; m/z tìm được, 212,0 $[M+H]^+$.

Bước E: 2-(Metylsulfanyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Ống đậy kín 1 L được cho vào 8-cloro-2-(metylsulfanyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (32,1 g, 152 mmol) và NH_3 trong IPA (320 mL, 2M). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 145 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC (3:1, DCM/etyl axetat) để thu được 2-(metylsulfanyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (11,3 g, 39 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_4S$, 192,1; m/z tìm được, 193,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,3-9,2 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,0- 6,9 (m, 1H), 2,7-2,6 (m, 3H),

Chất trung gian 42: 2-(5-Bromo-2-isobutylphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: 5-Bromo-2-isobutylbenzonitril. Bình đáy tròn được thêm vào 5-bromo-2-iođobenzonitril (1,9 g, 6,2 mmol), tri(furan-2-yl)phosphan (0,14 g, 0,61 mmol) và bis(đibenzyliđenaxeton)paladi(0). Bình được đậy kín bằng vách ngăn, môi trường được hút chân không và sau đó sục khí N_2 (3x). Bình được nạp THF khô (20 mL) và khuấy ở

nhiệt độ phòng cho đến khi dung dịch màu đỏ đồng nhất ban đầu chuyển sang màu vàng đồng nhất (khoảng 15 phút). Sau đó, hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng isobutyl zinc bromua (13 mL, 6,5 mmol, 0,5 M trong THF) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với CH_2Cl_2 (20 mL), được lọc qua tấm đất điatomit và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được 2-(5-bromo-2-isobutylphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (1,2 g, 79 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}BrN$, 237,02; m/z tìm được, 238,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 - 7,72 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Bước B: (5-Bromo-2-isobutylphenyl)metanamin. Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch đồng nhất 5-bromo-2-isobutylbenzonitril (1,4 g, 5,9 mmol) trong THF khô (20 mL) được làm mát đến 0 °C trong môi trường khí N_2, và sau đó được xử lý từ từ bằng phức chất BH_3-THF (13 mL, 13 mmol, 1 M trong THF). Sau khi thêm xong BH_3-THF, dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Bình ngưng hồi lưu làm mát bằng nước được gắn vào và dung dịch được gia nhiệt ở 75 °C trong 90 phút. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được axit hóa đến khoảng pH 2 bằng HCl (khoảng 3 mL, 1M). Sau 10 phút, pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến >pH 10 bằng NaOH 1M. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và được rửa với nước muối (100 mL x 2). Hỗn hợp lớp hữu cơ được làm khô (MgSO4), được lọc và cô đặc đến gần khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được (5-bromo-2-isobutylphenyl)metanamin(1,2 g, 73 %) bị nhiễm bẩn với khoảng 12 % *n*-BuOH (thể tích/thể tích) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{16}BrN$, 241,05; m/z tìm được, 242,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

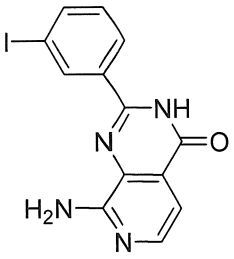
Bước C: 2-(5-Bromo-2-isobutylphenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. 2-(5-Bromo-2-isobutylphenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước A của Ví dụ 53, sử dụng 3-amino-2-cloisonicotinalđehyt và (5-bromo-2-isobutylphenyl)metanamin (462 mg, 29 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}BrClN_3$, 375,01; m/z tìm được, 376,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,61 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,4 Hz,

1H), 8,27 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Bước D: 2-(5-Bromo-2-isobutylphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Lọ dùng được trong môi trường vi sóng được thêm vào dung dịch 2-(5-bromo-2-isobutylphenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (0,45 g, 1,20 mmol) trong THF khô (3 mL), DIPEA (0,6 mL, 3,4 mmol) và (2,4-đimetoxyphenyl)metanamin (0,5 mL, 3,3 mmol). Sau đó, lọ được đậy nắp kín và gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 150 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp không đồng nhất tạo thành sau đó được pha loãng với ACN (10 mL), nghiền nhanh bằng sóng âm, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được 2-(5-bromo-2-isobutylphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (0,6 g, 90 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{27}BrN_4O_2$, 506,13; m/z tìm được, 507,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,46 - 6,41 (m 1H), 4,77 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 0,73 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Bước E: 2-(5-Bromo-2-isobutylphenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin. Dung dịch đồng nhất 2-(5-bromo-2-isobutylphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (0,57 g, 1,09 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ phòng được xử lý bằng TFA (7 mL), và sau đó được gia nhiệt ở 80 °C trong 15 phút. Hỗn hợp tạo thành sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), sau đó là DIPEA (1 mL). Sau đó, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC để thu được 2-(5-bromo-2-isobutylphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (0,14 g, 37 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{17}BrN_4$, 356,06; m/z tìm được, 357,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 2,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Chất trung gian 43: 8-Amino-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one.



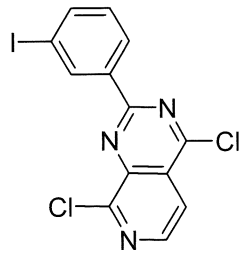
Bước A: Axit 3-Amino-2-cloroisonicotinic. Bình đáy tròn 500 mL được nạp axit 3-aminoisonicotinic (5,0 g, 36 mmol) và được cô đặc HCl (110 mL, 37 %). Hỗn hợp được làm mát đến 0 °C và được xử lý từng giọt bằng 50 % H_2O_2 (2,2 mL, 38 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 0 °C, sau đó khuấy 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc, rửa sạch bằng ACN lạnh (25 mL) và được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được axit 3-amino-2-cloisonicotinic(2,8 g, 45 %), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_5ClN_2O_2$, 172,0; m/z tìm được, 173,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,69 (br s, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 6,85 (br s, 2H).

Bước B: 8-Cloro-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. Bình đáy tròn 100 mL có thể đậy kín được nạp dung dịch axit 3-amino-2-cloisonicotinic (2,8 g, 16 mmol) và DIPEA (8,5 mL, 18 mmol) trong DMF (40 mL). Hỗn hợp được làm mát đến 0 °C và được xử lý bằng dung dịch 3-iođobenzoyl clorua (4,8 g, 18 mmol) trong THF (2 mL). Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được xử lý bằng 3-iođobenzoyl clorua bổ sung (0,47 g). Sau 30 phút, 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyriđini 3-oxid hexaflophosphat (6,1 g, 16 mmol) được thêm vào một phần, sau đó gia nhiệt ở 60 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được xử lý bằng NH_4OH (6 mL, 43 mmol, 28 %). Sau đó, bình được đậy kín và gia nhiệt ở 100 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được nghiền nhỏ với HCl (100 mL, 1M), được phân lập bằng cách lọc và làm khô trong chân không cao để thu được 8-cloro-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (3,5 g, 56 %), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_7ClIN_3O$, 382,93; m/z tìm được, 384,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Bước C: 8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. 8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one được điều chế bằng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Bước D của Chất trung gian 42, sử dụng 8-cloro-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-4(3*H*)-one. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{22}H_{19}IN_4O_3$, 514,05; m/z tìm được, 515,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,46 - 6,39 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

Bước D: 8-Amino-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. 8-Amino-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one được điều chế bằng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Bước E của Chất trung gian 42, sử dụng 8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-4(3H)-one. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9IN_4O$, 363,98; m/z tìm được, 365,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 3H).

Chất trung gian 44: 4,8-Điclo-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin.

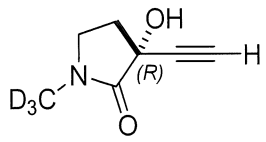


Bước A: 2-(3-Iođophenyl)-8-metoxypyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. Bình đáy tròn 500 mL được nạp axit 3-amino-2-metoxyisonicotinic (20,0 g, 119 mmol), DIEA (73 mL, 416 mmol) và DMF (250 mL), sau đó là dung dịch 3-iođobenzoyl clorua (34,8 g, 131 mmol, 1,10 eq) trong THF (100 mL). Hỗn hợp màu vàng được khuấy ở 25 °C trong 5 phút. Sau 30 phút, 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyriđini 3-oxid hexaflophosphat (48 g, 125 mmol) được thêm vào. Sau 30 phút,

NH_4OH (98 mL, 714 mmol, độ tinh khiết 28,0 %) được thêm vào và hỗn hợp đặc này được khuấy trong 30 phút. Sau thời gian đó, hỗn hợp màu vàng được gia nhiệt ở 120 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong HCl (1000 mL, 1 N), nghiền bằng sóng âm trong 5 phút và chất rắn được thu thập bằng cách lọc. Chất rắn tạo thành được nghiền nhỏ với THF (200 mL) để thu được 2-(3-iođophenyl)-8-metoxypyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (30 g) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước B: 4,8-Điclo-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 1 L được nạp 2-(3-iođophenyl)-8-metoxypyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (38 g, 100 mmol) và $POCl_3$ (197 mL, 2,12 mmol). Hỗn hợp màu vàng được gia nhiệt ở 80 °C trong môi trường khí N_2 trong 12 giờ. Hỗn hợp tạo thành được để yên ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày, và sau đó hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (100 % DCM) để thu được 4,8-điclo-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (26 g, 63 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 45: (*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one.



Bước A: Axit 4-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-hyđroxybutanoic. Bình đáy tròn 3 cổ 5 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch axit 4-amino-2-hyđroxybutanoic (200 g, 1,67 mol) trong nước (1 L). Sau đó, thêm vào K_2CO_3 (695 g, 4,99 mol) theo mẻ ở 0 °C. Tiếp đó, hỗn hợp này được thêm vào từng giọt dung dịch đi-*tert*-butyl đicacbonat (436 g, 2 mol) trong đioxan (1 L) và khuấy ở 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 24 giờ ở 20-25 °C. Hỗn hợp tạo thành được rửa với ete dầu hỏa (1 L x 2). Pha nước kết hợp được làm mát đến 0 °C bằng bể nước/đá lạnh và được điều chỉnh đến pH = 4-5 bằng HCl (6N). Dung dịch tạo thành được tách chiết với etyl axetat (1 L x 4). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được axit 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hyđroxybutanoic (260 g, 71 %) ở dạng dầu màu vàng.

Bước B: Metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hyđroxybutanoat. Bình đáy tròn 3 cổ 5 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch axit 4-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-2-hyđroxybutanoic (260 g, 1,19 mol) trong *N,N*-đimetylformamit (2,5 L) và Cs_2CO_3 (503 g, 1,54 mol). Sau 10 phút, iođometan (202 g, 1,42 mol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 4,5 giờ, hỗn hợp được đổ vào nước/đá lạnh (2 L) và được tách chiết với etyl axetat (2 L x 2). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (1 L x 2), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Điều này thu được metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hyđroxybutanoat (180 g, 65 %) ở dạng dầu màu vàng.

Bước C: Metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butanoat. Bình đáy tròn 3 cổ 5 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch metyl 4-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-2-hyđroxybutanoat (180 g, 0,77 mol) trong điclometan (1,8 L) và imiđazol (108 g, 1,54 mol). Sau đó, thêm vào *tert*-butyl(clo)đimetylsilan (231 g, 1,53 mol) theo mẻ ở 0 °C. Dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau thời gian đó, hỗn hợp được đổ vào nước/nước đá (1 L) và được tách chiết với điclometan (1,5 L x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (1 L), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat / ete dầu hỏa) để thu được metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butanoat (200 g, 75 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước D: Metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butanoat. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào metyl 4-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butylđimetylsilyl)oxy]butanoat (50,0 g, 144 mmol), N,N-đimetylformamit (500 mL) và CD_3I (62,6 g, 432 mmol). Dung dịch tạo thành được làm mát đến 0 °C và natri hyđrua (8,60 g, 358 mmol, 60 %) được thêm vào theo lô ở 0 °C. Sau 2 giờ ở 0 °C, hỗn hợp được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (250 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 2). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Quy trình trên (Bước D) được lặp lại 3 lần và thu được metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butanoat (200 g, 95 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước E: Metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-hyđroxybutanoat. Bình đáy tròn 3 cổ 3 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butanoat (200 g, 549 mmol), metanol (2 L) và amin hyđroflorua (204 g, 5,51 mol). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 50 °C. Sau 12 giờ, dung dịch tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được cô đặc đến khi khô và được pha loãng với nước (1 L). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (1 L x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (1 L), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Quá trình này thu được metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-hyđroxybutanoat (137 g) ở dạng dầu màu vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước F: Metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-oxobutanoat. Bình đáy tròn 3 cổ 3 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được nạp metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-hyđroxybutanoat (137 g, 547 mmol), điclometan (1,4 L) và 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-one, (Dess-Martin periođinan, 348 g, 821 mmol) ở 5 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau thời gian đó, hỗn hợp được đổ vào natri bicacbonat chứa nước (2 L). Chất rắn tạo thành được lọc sạch và dịch lọc được tách chiết với điclometan (1,5 L x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (1 L), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:3, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-oxobutanoat (81 g, 60 %) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 (s, 3H), 3,56 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

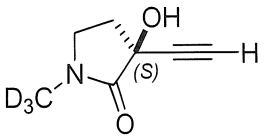
Bước G: Metyl 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)etyl)-2-hyđroxybut-3-ynoat. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)-2-oxobutanoat (20 g, 81 mmol) trong THF (0,2 L). Dung dịch được làm lạnh đến -78 °Crồi thêm từng giọt bromo(etynyl)magie (274 mL, 138 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở -40 °C. Sau 2 giờ, NH_4Cl bão hòa chứa nước (100 mL) được thêm vào từng giọt ở -70 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm từ từ ở nhiệt độ phòng và được tách chiết với etyl axetat (800 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (800 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô đặc đến khi khô. Quy

trình trên (Bước G) được lặp lại 3 lần và hỗn hợp phần cặn thu được metyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)etyl)-2-hyđroxybut-3-ynoat (82 g) ở dạng dầu màu vàng.

Bước H: Metyl 2-hyđroxy-2-(2-((metyl-d_3)amino)etyl)but-3-ynoat ở dạng muối trifloaxetat. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch metyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl-d_3)amino)etyl)-2-hyđroxybut-3-ynoat (70,0 g, 255 mmol), điclometan (420 mL) và axit trifloaxetic (140 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

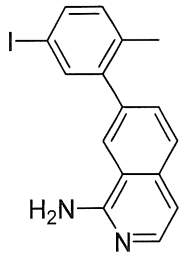
Bước I: (*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào dung dịch metyl 2-hyđroxy-2-(2-((metyl-d_3)amino)etyl)but-3-ynoat ở dạng muối trifloaxetat (70,0 g, 243 mmol), metanol (700 mL) và kali cacbonat (133 g, 964 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn tạo thành được lọc sạch và dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete dầu hỏa), và sau đó được kết tinh lại từ đietyl ete (100 mL) để thu được raxemic 3-etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d3)pyroliđin-2-one (16 g, 46 %) ở dạng chất rắn màu vàng. Chất này được tinh chế thêm bằng SFC điều chế bất đối xứng (Chiralpak AS-H, 5 x 25 cm, 5 µm; pha động, CO_2 (80 %) và IPA (0,1 %DEA) (20 %); Thiết bị dò, UV ở λ = 220 nm) để thu được (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d3)pyroliđin-2-one (5,4 g, 34 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu nâu và (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one [Chất trung gian 46, 5,2 g, 33 %, >97 % ee] ở dạng chất rắn màu nâu. Dữ liệu cho (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6D_3NO_2$, 142,08; m/z tìm được, 143,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,41-3,38 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H).

Chất trung gian 46: (*S*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one.



Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 45, Bước I cung cấp (*S*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one (5,2 g, 33 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6D_3NO_2$, 142,08; m/z tìm được, 143,2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,41-3,38 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H).

Chất trung gian 47: 7-(5-Iođo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amin.



Bước A: bis-*tert*-Butyl (7-bromoisoquinolin-1-yl)carbamat. Trong bình đáy tròn 1 L, DMAP (0,13 g, 1,05 mmol) được thêm vào huyền phù 7-bromoisoquinolin-1-amin (4,7 g, 21 mmol) và đi-*tert*-butyl khử cacbonat (9,2 g, 42 mmol) trong DCM (210 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được nghiền nhỏ với etyl axetat để thu được bis-*tert*-butyl (7-bromoisoquinolin-1-yl)carbamat (6,1 g, 68 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_19H23BrN_2O_4$, 422,08; m/z tìm được, 421,3, 423,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 8,47 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 1,36 (s, 18H).

Bước B: bis-*tert*-Butyl (7-(5-amino-2-metylphenyl)isoquinolin-1-yl)carbamat. Lọ 20 mL được thêm vào bis-*tert*-butyl (7-bromoisoquinolin-1-yl)carbamat (1,0 g, 2,4 mmol), 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (0,82 g, 3,54 mmol) và 1,4-đioxan (16 mL). Dung dịch được sục khí N_2 trong 10 phút, xesi cacbonat (2,3 g, 7,09 mmol) và (2-đixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palađi(II) metansulfonat (0,2 g, 0,14 mmol) được

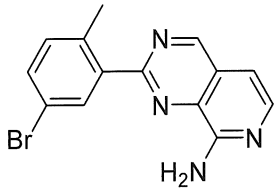
thêm vào, lọ được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 12 giờ, (2-đixyclohexylphosphino-2′,6′-điisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,1 g, 0,07 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 3 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được phân chia giữa etyl axetat (20 mL) và nước (40 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC (0 đến 60 % gradien bằng etyl axetat và hexan) để thu được bis-*tert*-butyl (7-(5-amino-2-metylphenyl)isoquinolin-1-yl)carbamat (0,8 g, 75 %) ở dạng dầu màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{31}N_3O_4$, 449,55; m/z tìm được, 450,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,42 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,28 (s, 18H).

Bước C: bis-*tert*-Butyl (7-(5-iođo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-yl)carbamat. Trong bình đáy tròn 50 mL, axit 4-metylbenzensulfonic (1,3 g, 7,7 mmol) được thêm vào dung dịch bis-*tert*-butyl (7-(5-amino-2-metylphenyl)isoquinolin-1-yl)carbamat (1,2 g, 2,6 mmol) trong ACN (7 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, duy trì nhiệt độ phản ứng. Dung dịch natri nitrit (0,4 g, 5,2 mmol) trong nước (3,5 mL) được thêm vào, sau đó là dung dịch kali iođua (0,9 g, 5,2 mmol) trong nước (3,5 mL). Hỗn hợp được từ từ làm ấm đến nhiệt độ phòng trong hơn 2 giờ, sau đó được phân chia giữa DCM (30 mL) và natri bicacbonat bão hòa chứa nước (10 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, cô đặc đến khi khô và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 đến 60 % gradien etyl axetat và hexan) để thu được bis-*tert*-butyl (7-(5-iođo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-yl)carbamat (0,7 g, 49 %) ở dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{26}H_{29}IN_2O_4$, 560,43; m/z tìm được, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,46 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,32 (s, 18H).

Bước D: 7-(5-Iođo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amin. Trong bình đáy tròn 100 mL, TFA (0,5 mL, 6,27 mmol) được thêm vào dung dịch bis-*tert*-butyl (7-(5-iođo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-yl)carbamat (0,70 g, 1,25 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được phân chia giữa DCM (20 mL) và nước (10 mL), và pH được điều chỉnh đến 12 bằng natri bicacbonat bão hòa chứa

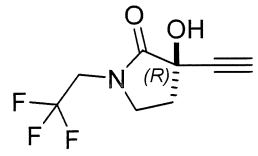
nước. Phần chiết xuất hữu cơ được tách riêng, cô đặc đến khi khô và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 đến 5 % građien MeOH và DCM) để thu được 7-(5-iođo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amin (0,4 g, 89 %) ở dạng dầu màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}IN_2$, 360,20; m/z tìm được, 361,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 48. 2-(5-Bromo-2-metylphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Thêm vào lọ thuốc thử dạng rắn sau: Chất trung gian 41 [2-(metylthio)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin, 200 mg,1,04 mmol], axit (5-bromo-2-metylphenyl)boronic (334 mg, 1,55 mmol), $PdCl_2$(dppf) (30 mg, 0,041 mmol) và đồng(I) 3-metylsalixylat (334 mg, 1,55 mmol). Sau đó, 1,4-đioxan được thêm vào (18 mL, đã được khử khí bằng argon trong 20 phút trước khi sử dụng). Lọ được đậy kín và sau đó hút chân không/làm sạch bằng nitơ 3 lần. Sau đó, hỗn hợp được đặt trong một lớp phủ nhôm được gia nhiệt trước ở 100 °C. Sau 2,75 giờ, hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit đã được rửa với NH_3trong MeOH (2M) và etyl axetat (2:1) để tạo ra dầu hơi nâu đã được tinh chế bằng FCC (100 % DCM tăng đến 5 % NH_3-MeOH-DCM 2M) để tạo ra 2-(5-bromo-2-metylphenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin (40 mg, 12 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_{14}H_{11}BrN_4$, 314,02; m/z tìm được, 315,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 9,36 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,09 (br s, 1H), 6,10 (br s, 1H), 2,61 (s, 3H).

Chất trung gian 49: (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one.



Bước A: *tert*-Butyl 3-((2,2,2-trifloetyl)amino)propanoat. Cho vào bình cầu đáy tròn dung tích 2 L, *tert*-butyl 3-aminopropanoat hyđroclorua (100 g, 550 mmol), THF (500 mL), DMF (500 mL), DIEA (273 mL, 2,11 mol) và 2, 2,2-trifloetyl triflometanesulfonat (192 g, 826 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Dung dịch thu được được pha loãng với etyl axetat (2 L), rửa bằng dung dịch chứa nước bão hòa $NaHCO_3$ (1 L) và nước muối (1 L x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp FCC (1: 3, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được tert-butyl 3-[(2,2,2-trifloetyl)amino]propanoat (90 g, 72 %) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{16}F_3NO_2$, 227,1; m/z tìm được, 228,2 $[M+H]^+$.

Bước B: *tert*-Butyl 3-(2-etoxy-2-oxo-N-((2,2,2-trifloetyl)axetamiđo)propanoat. Cho vào bình cầu đáy tròn dung tích 2 L, tert-butyl 3 -[(2,2,2-trifloetyl)amino]propanoat (90 g, 397 mmol), DCM (1000 mL) và TEA (165 mL, 1,20 mol). Tiếp theo là bổ sung etyl oxalocloridat (65 g, 475 mmol), từng giọt và khuấy ở 5 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được chia thành nước (1 L), lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối (1 L). Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp FCC (1:3, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được tert-butyl 3-[2-etoxy-2-oxo-N-[(2,2,2-trifloetyl)axetamiđo]propanoat (110 g, 85 %) có dạng dầu màu vàng.

Bước C: *tert*-Butyl 4,5-đioxo-1-((2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-3-carboxylat. Cho vào bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 2 L, tert-butyl 3-[2-etoxy-2-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamiđo]propanoat (110 g, 336 mmol) và THF (1,2 L). Dung dịch được thêm vào từng phần *t*-BuOK (38,5 g, 343 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 70 °C và sau đó được phân chia với nước (500 mL). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 4 bằng HCl (6 N). Dung dịch tạo thành được tách chiết với etyl axetat (1 L) và lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1 L). Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn thu được *tert*-butyl 4,5-đioxo-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-3-carboxylat (70 g, 74 %) dưới dạng chất bán rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

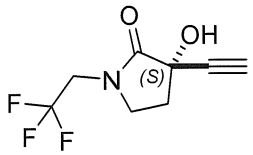
Bước D: Axit 4,5-Đioxo-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-3-carboxylic. Bình đáy tròn 2 L được cho vào *tert*-butyl 4,5-đioxo-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-3-carboxylat

(200 g, 711 mmol) và 2,2,2-trifloaxetalđehyt (800 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được kết tủa bằng cách thêm vào ACN (800 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và rửa với ACN (200 mL) để thu được axit 4,5-đioxo-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-3-carboxylic (110 g, 69 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6F_3NO_4$, 225,0; m/z tìm được, 226,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,31-3,97 (m, 5H).

Bước E: 1-(2,2,2-Trifloetyl)pyroliđin-2,3-đion. Bình đáy tròn 2 L được cho vào axit 4,5-đioxo-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-3-carboxylic (90 g, 399 mmol) và THF (1,2 L). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 10 giờ ở 70 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô để thu được 1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2,3-đion (70 g, 96,68 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

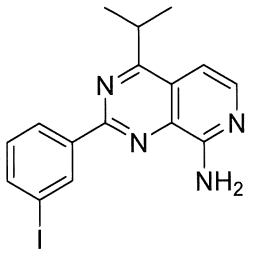
Bước F: (*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one. Bình đáy tròn 5 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2,3-đion (70 g, 387 mmol) và THF (1,6 L). Sau đó, thêm vào từng giọt bromo(etynyl)magie (1,6 L, 775 mmol) và khuấy ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được phân chia bằng amoni clorua bão hòa chứa nước (3 L) và được tách chiết với etyl axetat (2 L x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:1, etyl axetat/petroleum) ete để thu được raxemic 3-etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one (13 g, 16 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Đồng phân đối ảnh (R) và (S) được tách riêng bằng SFC điều chế bất đối xứng (Column, CHIRALPAK AD-H SFC, 5 x 25 cm, 5um; pha động, CO_2 (87 %) và IPA:HEX = 1:1 (13 %)) để thu được (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one (6,1 g, 36 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one (Chất trung gian 50, 6 g, 35 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. Dữ liệu cho (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8F_3NO_2$, 207,0; m/z tìm được, 208,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,13 (dq, *J* = 15,2, 9,4 Hz, 1H), 3,98 (dq, *J* = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,51 (dt, *J* = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 2,27 (dt, *J* = 12,7, 7,8 Hz, 1H). ^{19}F-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 71,48 (s). $[\alpha]^{20}_D$ = -79,3 (*c* = 0,32 trong MeOH).

Chất trung gian 50: (*S*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one.



Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 49 cung cấp (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one (6 g, 35 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8F_3NO_2$, 207,0; m/z tìm được, 208,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,13 (dq, *J* = 15,2, 9,4 Hz, 1H), 3,98 (dq, *J* = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,51 (dt, *J* = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 2,27 (dt, *J* = 12,7, 7,8 Hz, 1H). ^{19}F-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 71,48 (s). $[\alpha]^{20}_D$ = +58,5 (*c* = 0,30 trong MeOH).

Chất trung gian 51: 2-(3-Iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: *tert*-Butyl (2-cloro-4-(1-hyđroxy-2-metylpropyl)pyriđin-3-yl)carbamat. Dung dịch đồng nhất *tert*-butyl (2-clopyriđin-3-yl)carbamat (2,0 g, 8,8 mmol) và TMEDA (4,0 mL, 27 mmol) trong THF khô (50 mL) được làm nguội đến -45 °C trong môi trường khí N_2 và được xử lý từng giọt bằng *n*-BuLi (10,5 mL, 26,2 mmol, 2,5 M trong hexan). Sau 30 phút, thêm vào từng giọt *iso*-butyralđehyt (3,0 mL, 33 mmol). Sau 10 phút, thêm vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (50 mL) và hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (200 mL), lớp hữu cơ được tách riêng và rửa với nước muối (250 mL x 2). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được *tert*-butyl (2-

cloro-4-(1-hyđroxy-2-metylpropyl)pyriđin-3-yl)carbamat (2,4 g, 91 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{21}ClN_2O_3$, 300,12; m/z tìm được, 301,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,13 - 0,97 (m, 3H), 0,79 – 0,63 (m, 3H).

Bước B: *tert*-Butyl (2-cloro-4-isobutyrylpyriđin-3-yl)carbamat. Dung dịch đồng nhất *tert*-butyl (2-cloro-4-(1-hyđroxy-2-metylpropyl)pyriđin-3-yl)carbamat (2,4 g, 7,9 mmol) trong CH_2Cl_2 được làm mát đến 0 °C và được xử lý bằng một phần 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-one (Dess-Martin periođinan, 3,8 g, 8,8 mmol). Hỗn hợp tạo thành ngay lập tức được lấy ra khỏi bể làm lạnh và được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ ở nhiệt độ phòng, tiếp tục thêm vào 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-one (Dess-Martin periođinan, 0,3 g, 0,7 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp được pha loãng với CH_2Cl_2 (200 mL) và rửa với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (250 mL), sau đó là nước muối (200 mL x 2). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được *tert*-butyl (2-cloro-4-isobutyrylpyriđin-3-yl)carbamat (2,2 g, 91 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{19}ClN_2O_3$, 298,11; m/z tìm được, 299,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,96 (br s, 1H), 3,19 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Bước C: 1-(3-Amino-2-clopyriđin-4-yl)-2-metylpropan-1-one. Dung dịch đồng nhất *tert*-butyl (2-cloro-4-isobutyrylpyriđin-3-yl)carbamat (2,2 g, 7,2 mmol) trong CH_2Cl_2 (60 mL) được xử lý bằng TFA (6,0 mL, 78 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 40 phút, hỗn hợp được cô đặc đến gần khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC để thu được 1-(3-amino-2-clopyriđin-4-yl)-2-metylpropan-1-one (1,4 g, 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}ClN_2O$, 198,06; m/z tìm được, 199,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,55 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

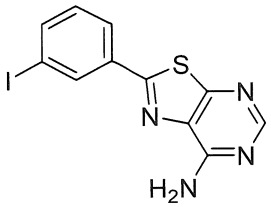
Bước D: 8-Cloro-2-(3-iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin. Dung dịch đồng nhất 1-(3-amino-2-clopyriđin-4-yl)-2-metylpropan-1-one (1,1 g, 5,3 mmol) và (3-iođophenyl)metanamin (1,3 g, 5,6 mmol) trong *o*-xylen (2 mL) được gia nhiệt trong 30 phút ở 100 °C. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng

4-hyđroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperiđin-1-oxyl (1,1 g, 6,4 mmol) và sau đó được gia nhiệt ở 140 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng 4-hyđroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperiđin-1-oxyl (0,4 g, 2,5 mmol) bổ sung và được gia nhiệt ở 140 °C. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với CH_2Cl_2 (10 mL) và lọc qua tấm đất điatomit. Dịch lọc được cô đặc và tinh chế bằng FCC để thu được 8-cloro-2-(3-iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin (0,3 g, 12 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}ClIN_3$, 408,98; m/z tìm được, 410,1 $[M+H]^+$.

Bước E: *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-2-(3-iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-2-(3-iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước D của Chất trung gian 42, sử dụng 8-cloro-2-(3-iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{25}H_{25}IN_4O_2$, 540,10; m/z tìm được, 541,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 - 8,89 (m, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,53 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,47 - 6,42 (m, 1H), 4,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Bước F: 2-(3-Iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. 2-(3-Iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước E của Chất trung gian 42, sử dụng *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-(3-iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{15}IN_4$, 390,03; m/z tìm được, 391,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 64,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

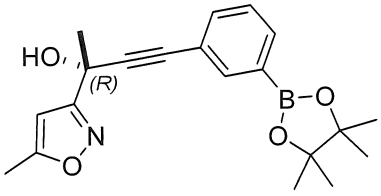
Chất trung gian 52: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin.



Bước A: *N*-(4-Amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-3-iođobenzamit. Bình đáy tròn 50 mL được nạp 5,6-điaminopyrimiđin-4(3*H*)-one (0,26 g, 2,02 mmol) và 1,4-đioxan (10 mL), sau đó xử lý bằng DIPEA (1 mL, 5,80 mmol) và 3-iođobenzoyl clorua (0,3 mL, 2,139 mmol, 1,9 g/mL). Sau 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp tạo thành được pha loãng với MeCN (15 mL) và nghiền nhanh bằng sóng âm. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc và làm khô trong môi trường chân không cao để thu được *N*-(4-amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-3-iođobenzamit (537 mg, 75 %) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{11}H_9IN_4O_2$, 355,98; m/z tìm được, 357,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,42 (s, 2H).

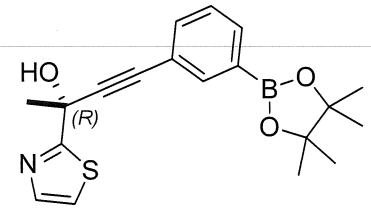
Bước B: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin. Bình đáy tròn 50 mL được nạp *N*-(4-amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-3-iođobenzamit (0,42 g, 1,19 mmol) và pyriđin (5 mL). Dung dịch tạo thành được làm nguội đến 0 °C và được xử lý bằng phospho pentasulfua (0,35 g, 1,55 mmol). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được gia nhiệt ở 100 °C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và xử lý bằng phospho pentasulfua bổ sung (0,19 g, 0,84 mmol). Sau khi gia nhiệt thêm 30 phút nữa ở 100 °C, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với H_2O (25 mL) và được điều chỉnh đến khoảng pH 5 bằng HCl 1M. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để thu được 2-(3-iođophenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin (0,32 g, 76 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7IN_4S$, 353,94; m/z tìm được, 354,9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (br s, 2H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Chất trung gian 53: (*R*)-2-(5-Metylisoxazol-3-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



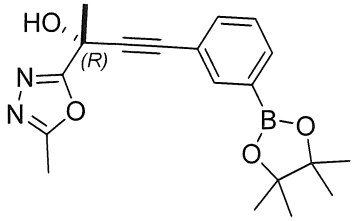
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả cho việc điều chế Chất trung gian 4, ngoại trừ việc sử dụng 2-(3-iođophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan và Chất trung gian 32 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được sản lượng chất rắn màu cam có tính định lượng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_4$, 353,18; m/z tìm được, 354,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (br s, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 6,14 (br s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Chất trung gian 54: (*R*)-4-(3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



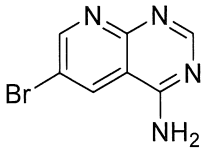
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả cho việc điều chế Chất trung gian 4, sử dụng 2-(3-iođophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan và Chất trung gian 30 [(*R*)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (295 mg, 54 %) ở dạng chất rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{22}BNO_3S$, 355,14; m/z tìm được, 356,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Chất trung gian 55: (*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



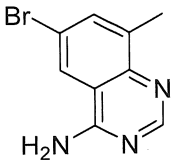
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả cho việc điều chế Chất trung gian 4, sử dụng 2-(3-iođophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan và Chất trung gian 14 [(*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol]. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{23}BN_2O_4$, 354,18; m/z tìm được, 355,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (br s, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,14 (br s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Chất trung gian 56: 6-Bromopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Hai phản ứng song song được thực hiện trong lọ 20 mL có thể đậy kín, mỗi lọ chứa 6-bromo-4-clopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin (505 mg, 2,07 mmol) và amoniac (6 mL, 7 N trong MeOH). Đậy kín lọ và cho vào lớp phủ nhôm được gia nhiệt trước ở 100 °C. Sau 20 phút, hỗn hợp tạo thành được làm nguội, kếp hợp và pha loãng với etyl axetat (30 mL). Chất rắn màu trắng tạo thành được thu thập bằng cách lọc, rửa với Et_2O (30 mL) và được làm khô để thu được 6-bromopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-4-amin (844 mg, 91 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5BrN_4$ 225,05 m/z tìm được 226,95 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 - 8,97 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (br s, 2H).

Chất trung gian 57: 6-Bromo-8-metylquinazolin-4-amin.



Bước A: 6-Bromo-8-iođoquinazolin-4(3*H*)-one. Huyền phù metyl 2-amino-5-bromo-3-iođobenzoat (2,04 g, 5,73 mmol) và amoni format (0,70 g, 11,1 mmol) trong formamit (7 mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút ở 200 °C. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng với H_2O (100 mL) và nghiền nhanh bằng sóng âm. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc, được rửa với H_2O (25 mL x 2) và làm khô để thu được 6-bromo-8-iođoquinazolin-4(3*H*)-one (1,61 g, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_4BrIN_2O$, 349,86; m/z tìm được, 351,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (br s, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

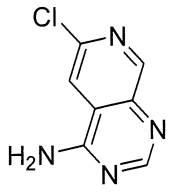
Bước B: 6-Bromo-4-cloro-8-iođoquinazolin. Huyền phù 6-bromo-8-iođoquinazolin-4(3H)-one (1,14 g, 3,23 mmol) trong phosphoryl clorua (10 mL) được làm nguội đến 0 °C và được xử lý bằng DIPEA (0,7 mL, 4,06 mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong 1 giờ ở 120 °C. Sau thời gian đó, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế FCC để thu được 6-bromo-4-cloro-8-iođoquinazolin (0,93 g, 78 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_3BrClIN_2$, 367,82; m/z tìm được, 368,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Bước C: 6-Bromo-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-iodoquinazolin-4-amine. 6-Bromo-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-8-iođoquinazolin-4-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước D của Chất trung gian 42, sử dụng 6-bromo-4-cloro-8-iođoquinazolin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}BrIN_3O_2$, 498,94; m/z tìm được, 500,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,58 - 8,44 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,48 - 6,42 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Bước D: 6-Bromo-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-8-metylquinazolin-4-amin. Lọ nhấp nháy 20 mL được thêm vào 6-bromo-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-8-iođoquinazolin-4-amin (0,16 g, 0,32 mmol), Cs_2CO_3, và Pd(dppf)Cl_2 (0,03 g, 0,05 mmol). Lọ được đậy kín bằng vách ngăn, môi trường được hút chân không, sục khí N_2 (3x) và lọ này được nạp 1,4-đioxan khô (3 mL), sau đó là trimetylboroxin (0,05 mL, 0,35 mmol). Lọ sau đó được đặt trong khối gia nhiệt đã được gia nhiệt trước ở 100 °C và được khuấy. Sau 1 giờ, trimetylboroxin (0,04 g) tiếp tục được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với CH_2Cl_2(10 mL) và được lọc qua đất điatomit. Dịch lọc được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng FCC để thu được 6-bromo-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-8-metylquinazolin-4-amin (97 mg, 78 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{18}BrN_3O_2$, 387,06; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,55 - 8,43 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,47 - 6,42 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Bước E: 6-Bromo-8-metylquinazolin-4-amin. 6-Bromo-8-metylquinazolin-4-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước E of Chất trung gian 42, sử dụng 6-bromo-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-8-metylquinazolin-4-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8BrN_3$, 236,99; m/z tìm được, 238,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 - 7,70 (m, 3H), 2,54 (s, 3H).

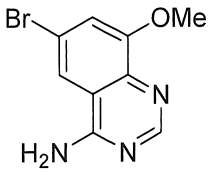
Chất trung gian 58: 6-Clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Lọ được đậy kín chứa 4,6-điclopyriđo[3,4-d]pyrimiđin (200 mg, 1,00 mmol) và DCE (2,5 mL) được thêm vào NH_3 (1,0 mL, 7M trong MeOH). Lọ này được gia nhiệt ở 60 °C trong 2 giờ. Sau thời gian đó, thêm vào NH_3bổ sung (1,0 mL, 7M trong MeOH)

và hỗn hợp được gia nhiệt ở 66 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được 6-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (176 mg, 97 %) ở dạng chất rắn màu be. MS (ESI): khối lượng tính được Dành cho $C_7H_5ClN_4$, 180,02; m/z tìm được, 181,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 1H), 8,26 (s, 2H).

Chất trung gian 59: 6-Bromo-8-metoxyquinazolin-4-amin.



Bước A: Metyl 2-amino-5-bromo-3-metoxybenzoat. Bình đáy tròn 100 mL được thêm vào metyl 2-amino-3-metoxybenzoat (2,6 g, 11 mmol) và TFA (20 mL). Sau đó, *N*-bromosuxinimit (2,2 g, 12 mmol) được thêm vào một phần ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô, phần cặn được hòa tan trong DCM (100 mL) và rửa với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (100 mL x 2). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được metyl 2-amino-5-bromo-3-metoxybenzoat (2,1 g, 61 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}BrNO_3$, 258,98; m/z tìm được, 260,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,49 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

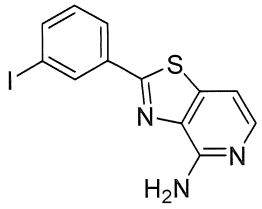
Bước B: 6-Bromo-8-metoxyquinazolin-4(3*H*)-one. 6-Bromo-8-metoxyquinazolin-4(3*H*)-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước A của Chất trung gian 57, sử dụng metyl 2-amino-5-bromo-3-metoxybenzoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_7BrN_2O_2$, 253,97; m/z tìm được, 255,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 6-bromo-4-cloro-8-metoxyquinazolin. Lọ có thể đậy kín được nạp 6-bromo-8-metoxyquinazolin-4(3*H*)-one (0,49 g, 1,61 mmol) và phosphoryl clorua (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được tinh chế bằng FCC để thu được 6-bromo-4-cloro-8-metoxyquinazolin (75 mg, 17 %) ở dạng chất rắn màu

trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6BrClN_2O$, 271,94; m/z tìm được, 273,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H).

Bước D: 6-Bromo-8-metoxyquinazolin-4-amin. 6-Bromo-8-metoxyquinazolin-4-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước B của Ví dụ 40, sử dụng 6-bromo-4-cloro-8-metoxyquinazolin ở 80 °C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8BrN_3O$, 252,99; m/z tìm được, 254,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 60: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin-4-amin.



Bước A: *N*-(4-Clopyriđin-3-yl)-3-iođobenzamit. Huyền phù 4-clopyriđin-3-amin (0,25 g, 1,94 mmol) trong THF (4 mL) được xử lý bằng DIPEA (1 mL, 5,80 mmol), sau đó là 3-iođobenzoyl clorua (0,30 mL, 2,18 mmol). Sau 30 phút, MeOH (5 mL) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được nghiền nhỏ với MeCN (10 mL) và nghiền nhanh bằng sóng âm. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc và được làm khô để thu được *N*-(4-clopyriđin-3-yl)-3-iođobenzamit (0,36 g, 52 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_8ClIN_2O$, 357,94; m/z tìm được, 359,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Bước B: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin. Huyền phù *N*-(4-clopyriđin-3-yl)-3-iođobenzamit (0,25 g, 0,68 mmol) trong *o*-xylen (5 mL) được xử lý bằng 2,4-bis(4-metoxyphenyl)-2,4-đithioxo-1,3,2,4-đithiađiphosphetan (0,21 g, 0,49 mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110 °C. Sau 13 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được 2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin (173 mg, 75 %). MS

(ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_7IN_2S$, 337,94; m/z tìm được, 339,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Bước C: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin 5-oxit. Dung dịch đồng nhất 2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin (0,16 g, 0,47 mmol) trong $CHCl_3$ (5 mL) được xử lý bằng axit *meta*-cloperoxybenzoic (0,13 g, 0,54 mmol) trong một phần ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, axit *meta*-cloperoxybenzoic(0,10 g, 0,41 mmol) tiếp tục được thêm vào và hỗn hợp được khuấy. Sau 1 giờ, hỗn hợp được pha loãng với CH_2Cl_2 (200 mL) và rửa với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (25 mL), sau đó là nước muối (200 mL x 2). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong MeCN (10 mL) và nghiền nhanh bằng sóng âm. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc và được làm khô để thu được 2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin 5-oxit (0,15 g, 70 %), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_7IN_2OS$, 353,93; m/z tìm được, 355,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

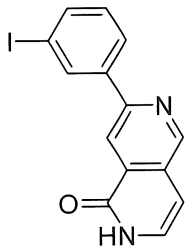
Bước D: 4-Cloro-2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin. Huyền phù 2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin 5-oxit (0,13 g, 0,29 mmol) trong phosphoryl clorua (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô và tinh chế bằng FCC để thu được 4-cloro-2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin (71 mg, 65 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_6ClIN_2S$, 371,90; m/z tìm được, 372,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H).

Bước E: *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin-4-amin. *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin-4-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước D của Chất trung gian 42, sử dụng 4-cloro-2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}IN_3O_2S$, 503,02; m/z tìm được, 504,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (t,

J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,48 - 6,43 (m, 1H), 6,25 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Bước F: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-c]pyriđin-4-amin. 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-c]pyriđin-4-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước E của Chất trung gian 42, sử dụng N-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*c*]pyriđin-4-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_8IN_3S$, 352,95; m/z tìm được, 354,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 61: 7-(3-Iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1(2*H*)-one.



Bước A: 2-(Benzyloxy)-5-bromopyriđin. Bình đáy tròn 4 cổ 20 L được thêm vào 5-bromopyriđin-2-ol (500 g, 2,87 mol), (bromometyl)benzen (500 g, 2,92 mol, 1,02 đương lượng), THF (7,5 L) và Ag_2CO_3 (475 g, 1,72 mol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở 65 °C. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được nghiền nhỏ với ete dầu hỏa (1 L). Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để thu được 2-(benzyloxy)-5-bromopyriđin (456 g, 60,1 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{10}BrNO$, 262,9; m/z tìm được, 263,9 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-(Benzyloxy)-5-bromoisonicotinalđehyt. Bình đáy tròn 4 cổ 10 L được thêm vào 2-(benzyloxy)-5-bromopyriđin (456 g, 1,73 mol) và THF (4,5 L) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào LDA (1,04 L, 2 M trong THF/hexan) từng giọt ở -78 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ nữa ở -78 °C và *N,N*-đimetylformamit (139 g, 1,89 mol) được thêm vào từng giọt ở -78 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ nữa ở -78 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0 °C và $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (3 L) được thêm vào. Lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat (2,5 L x 2). Hỗn hợp lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1L), được làm khô

bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được 2-(benzyloxy)-5-bromoisonicotinalđehyt (408 g, 81 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}BrNO_2$, 290,9; m/z tìm được, 291,9 $[M+H]^+$.

Bước C: 2-(Benzyloxy)-5-bromoisonicotinic axit. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L được thêm vào 2-(benzyloxy)-5-bromopyriđin-4-carbalđehyt (408 g, 1,39 mol) và axit formic (1,6 L) ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào từng giọt hyđro peroxit (473 g, 4,17 mol, 30 %). Hỗn hợp tạo thành được khuấy thêm 3 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng với nước (3 L) và chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được axit 2-(benzyloxy)-5-bromoisonicotinic (275 g, 64 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}BrNO_3$, 306,9; m/z tìm được, 307,9 $[M+H]^+$.

Bước D: 2-(Benzyloxy)-5-bromoisonicotinamit. Bình đáy tròn 4 cổ 5 L được thêm vào axit 2-(benzyloxy)-5-bromopyriđin-4-carboxylic (275 g, 892 mmol) và THF (2,75 L) ở 0 °C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp trên được thêm vào TEA (135 g, 1,38 mol), sau đó thêm vào từng giọt *i*-BCF (158 g, 1,16 mol) trong hơn 15 phút ở 0-10 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ nữa ở 0 °C. Hỗn hợp trên được thêm vào amoni hyđroxit (275 mL, 3,85 mol, 30 %) trong một phần. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 phút nữa ở nhiệt độ phòng, và sau đó được cô đặc đến khi khô. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc, rửa với nước (1 L) và được làm khô để thu được 2-(benzyloxy)-5-bromoisonicotinamit (190 g, 69 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{11}BrN_2O_2$, 306,0; m/z tìm được, 306,9 $[M+H]^+$.

Bước E: (*E*)-2-(Benzyloxy)-5-(2-etoxyvinyl)isonicotinamit. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L được thêm vào 2-(benzyloxy)-5-bromopyriđin-4-carboxamit (190 g, 619 mmol), 2-[(*E*)-2-etoxyetenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (245 g, 1,24 mol), Na_2CO_3 (131 g, 1,24mol), EtOH (630 mL), toluen (630 mL) và H_2O (630 mL) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào $Pd(PPh_3)_4$ (50,04 g, 43,3 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat (3 L) và lớp hữu cơ được rửa với nước (2 L x 2). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được (*E*)-2-(benzyloxy)-5-(2-etoxyvinyl)isonicotinamit (112 g,

61 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{18}N_2O_3$, 298,1; m/z tìm được, 299,1 $[M+H]^+$.

Bước F: 7-(Benzyloxy)-2,6-naphtyriđin-1(2*H*)-one. Bình đáy tròn 4 cổ 5 L được thêm vào (*E*)-2-(benzyloxy)-5-(2-etoxyvinyl)isonicotinamit (112 g, 375 mmol) và toluen (2,8 L) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào $TsOH.H_2O$ (7,14 g, 37,5 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng cách nghiền nhỏ với 5:1 ete dầu hỏa/etyl axetat (300 mL) để thu được 7-(benzyloxy)-2,6-naphtyriđin-1(2*H*)-one (84 g, 89 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{12}N_2O_2$, 252,1; m/z tìm được, 253,2 $[M+H]^+$.

Bước G: 7-(Benzyloxy)-1-metoxy-2,6-naphtyriđin. Bình đáy tròn 4 cổ 5 L được thêm vào 7-(benzyloxy)-1,2-đihyđro-2,6-naphtyriđin-1-one (84 g, 332 mmo), $CHCl_3$ (2,5 L), MeI (189 g, 1,31 mol) và Ag_2CO_3 (101 g, 366 mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 40 °C trong điều kiện tối. Sau 4 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội và lọc qua tấm đất điatomit. Dịch lọc được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 3:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 7-(benzyloxy)-1-metoxy-2,6-naphtyriđin (25 g, 28 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{14}N_2O_2$, 266,1; m/z tìm được, 267,2 $[M+H]^+$.

Bước H: 5-Metoxy-2,6-naphtyriđin-3-ol. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được thêm vào 7-(benzyloxy)-1-metoxy-2,6-naphtyriđin (25 g, 93,88 mmol) và axit trifloaxetic (600 mL) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0-5 °C. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa (chứa nước). Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được làm khô dưới ánh sáng hồng ngoại. Quá trình này tạo ra 5-metoxy-2,6-naphtyriđin-3-ol (12,3 g, 74,37 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8N_2O_2$, 176,1; m/z tìm được, 177,2 $[M+H]^+$.

Bước I: 5-Metoxy-2,6-naphtyriđin-3-yl triflometansulfonat. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được thêm vào 5-metoxy-2,6-naphtyriđin-3-ol (12,3 g, 69,8 mmol), DCM (500 mL) và TEA (14,0 g, 139 mmol) ở 0 °C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào từng giọt Tf_2O (24 g, 84 mmol, 1,2) ở 0 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng và rửa với nước (200 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được 5-metoxy-2,6-naphtyriđin-3-yl

triflometansulfonat (15,5 g, thô) ở dạng dầu màu nâu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7F_3N_2O_4S$, 308,0; m/z tìm được, 309,1 $[M+H]^+$.

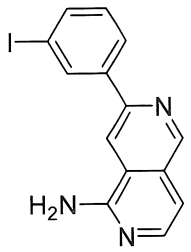
Bước J: 3-(5-Metoxy-2,6-naphtyriđin-3-yl)anilin. Bình đáy tròn 3 cổ 500 mL được thêm vào 5-metoxy-2,6-naphtyriđin-3-yl triflometansulfonat (16 g, 50 mmol), axit (3-aminophenyl)boronic (10 g, 75 mmol), K_2CO_3 (21 g, 151 mmol), đioxan (225 mL), H_2O (75 mL) và $Pd(PPh_3)_4$ (2,9 g, 2,5 mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 80 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với nước (300 mL) và được tách chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 3-(5-metoxy-2,6-naphtyriđin-3-yl)anilin (12,3 g, 97,3 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{13}N_3O$, 251,1; m/z tìm được, 252,1 $[M+H]^+$.

Bước K: 7-(3-Iođophenyl)-1-metoxy-2,6-naphtyriđin. Bình đáy tròn 250 mL được thêm vào 3-(5-metoxy-2,6-naphtyriđin-3-yl)anilin (12 g, 49 mmol) và TFA (100 mL). Dung dịch tạo thành được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được thêm vào MeCN (180 mL), sau đó là $HBF_4.Et_2O$ (9,5 g, 59 mmol) và sau đó là tert-butyl nitrit (6,1 g, 59 mmol) ở 5 °C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ phòng. Sau thời gian đó, hỗn hợp tạo thành được pha loãng với đietyl ete (450 mL) và chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc. Chất rắn tạo thành được thêm vào bình đáy tròn 3 cổ 250 mL, sau đó là TBAI (19 g, 53 mmol) và CH_3CN (100 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ nữa ở nhiệt độ phòng, trước khi cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với nước (200 mL) và được tách chiết với etyl axetat (200 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (90:5:5, ete dầu hỏa/etyl axetat/DCM) để thu được 7-(3-iođophenyl)-1-metoxy-2,6-naphtyriđin (13 g, 73 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{11}IN_2O$, 361,9; m/z tìm được, 363,1 $[M+H]^+$.

Bước L: 7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1(2*H*)-one. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được thêm vào 7-(3-iođophenyl)-1-metoxy-2,6-naphtyriđin (13 g, 36 mmol), 1,4-đioxan (200 mL) và HCl/đioxan (200 mL,

6,58 mol). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 40 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc. Phần cặn tạo thành được pha loãng với nước (200 mL) và pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được kết tinh lại từ DMF (120 mL) và nước (50 mL) để thu được 7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1(2*H*)-one (5,8 g, 45 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9IN_2O$, 347,9; m/z tìm được, 349,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,53 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Chất trung gian 62: 7-(3-Iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-amin.



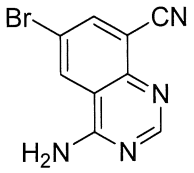
Bước A: 1-Cloro-7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin._Lọ dùng được trong môi trường vi sóng được thêm vào $POCl_3$ (3,0 mL, 32 mmol) và Chất trung gian 61 [7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1(2*H*)-one (1,0 g, 2,9 mmol)]. Bình được đậy nắp và chiếu xạ trong lò phản ứng vi sóng ở 100 °C trong 30 phút 2 lần. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (30 mL) và được chuyển sang bình đáy tròn, làm lạnh trong bình đá lạnh và được dập tắt từ từ bằng nước đá. Độ pH được điều chỉnh đến pH 8 bằng natri bicacbonat bão hòa chứa nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và cô đặc để thu được 1-cloro-7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin (1,14 g) được sử dụng mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_8ClN_2$, 366,59; m/z tìm được, 366,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,65 – 8,61 (m, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,51 – 8,46 (m, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 1H), 8,13 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Bước B: *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-amin.: *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-amin được điều chế bằng

cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước D của Chất trung gian 42, sử dụng 1-cloro-7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin để thu được chất này (1,3 g, 89 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}IN_3O_2$, 497,34; m/z tìm được, 498,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,82 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 – 8,25 (m, 1H), 8,17 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Bước C: 7-(3-Iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-amin. 7-(3-Iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-aminđược điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước E của Chất trung gian 42, sử dụng *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-amin để thu được 7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-amin (1,2 g, thô) tinh khiết 90 % bằng ^1H NMR và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}OIN_3$, 347,16; m/z tìm được, 348,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 63: 4-Amino-6-bromoquinazolin-8-cacbonitril.

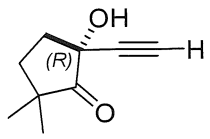


Bước A: 6-Bromo-8-iođoquinazolin-4-amin. 6-Bromo-8-iođoquinazolin-4-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Bước B của Ví dụ 40, sử dụng 6-bromo-4-cloro-8-iođoquinazolin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_5BrIN_3$, 348,87; m/z tìm được, 350,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 4-Amino-6-bromoquinazolin-8-cacbonitril. Lọ được thêm vào 6-bromo-8-iođoquinazolin-4-amin (0,24 g, 0,69 mmol), kẽm xyanua (0,04 g, 0,36 mmol) và

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,09 g, 0,08 mmol). Lọ được đậy kín bằng vách ngăn, môi trường được hút chân không và sau đó sục khí N_2 (3x). Sau đó, lọ được nạp DMF khô (5 mL), được đặt trong khối gia nhiệt đã được gia nhiệt trước ở 100 °C và được khuấy trong 3 phút. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được nghiền nhỏ với MeCN (10 mL), chất rắn được phân lập bằng cách lọc để thu được 4-amino-6-bromoquinazolin-8-cacbonitril (133 mg, 67 %, được làm nhiễm bẩn bằng 4-aminoquinazolin-6,8-đicacbonitril khoảng 13 % khối lượng/khối lượng) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_5BrN_4$, 247,97; m/z tìm được, 248,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 64: (*R*)-2-Etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one.



Bước A: 2-Metyl-5-oxoxyclopent-1-en-1-yl axetat. Bình đáy tròn 2 L được cho vào 2-hyđroxy-3-metylxyclopent-2-en-1-one (500 g, 4,45 mol) và axetic anhyđrua (1,5 L). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 100 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, cô đặc đến khi khô và phần cặn được kết tinh lại từ 5:1 ete dầu hỏa/etyl axetat để thu được 2-metyl-5-oxoxyclopent-1-en-1-yl axetat (400 g, 58 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước B: 7-Metyl-1,4-đioxaspiro[4,4]non-6-en-6-yl axetat. Bình đáy tròn 3 cổ 5 L được cho vào 2-metyl-5-oxoxyclopent-1-en-1-yl axetat (400 g, 2,59 mol), (đietoxymetoxy)etan (769 g, 5,19 mol), axit 4-metylbenzen-1-sulfonic (223 g, 130 mmol), etan-1,2-điol (805 g, 1,29 mol) và toluen (2 L). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 110 °C. Sau 4 giờ, dung dịch tạo thành được phân chia bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (1L). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (1 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1 L) và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:1, etyl axetat/ete dầu hỏa để thu được 7-metyl-1,4-đioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl axetat (160 g, 31 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước C: 7-Metyl-1,4-đioxaspiro[4,4]nonan-6-one. Bình đáy tròn 2 L được cho vào 7-metyl-1,4-đioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl axetat (160 g, 807 mmol), NaOH (32 g, 800 mmol) và MeOH (1 L). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau thời gian đó, dung dịch được phân chia với nước (2L) và được tách chiết với etyl axetat (1 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1L) và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:1, etyl axetat/ete dầu hỏa để thu được 7-metyl-1,4-đioxaspiro[4.4]nonan-6-one. Chuỗi phản ứng này được lặp lại hai lần để cung cấp hợp chất tiêu đề (160 g, 63 %) ở dạng dầu màu vàng.

Bước D: 7,7-Đimetyl-1,4-đioxaspiro[4,4]nonan-6-one. Bình đáy tròn 3 cổ 2 L được cho vào THF (1 L), sau đó thêm vào NaH (49 g, 1,22 mol, 60 %) và 18-crown-6 (27 g, 102 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được thêm vào từng giọt 7-metyl-1,4-đioxaspiro[4.4]nonan-6-one (160 g, 1,02 mol) và khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào MeI (174 g, 1,22 mol), sau đó gia nhiệt ở 65 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được phân chia với NH_4Cl bão hòa chứa nước (1 L). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc đến khô và được tinh chế bằng FCC (1: 5, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 7,7-dimetyl-1,4-dioxaspiro [4,4] nonan-6-one (110 g, 63 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước E: 2-Hyđroxy-5,5-đimetylxyclopent-2-en-1-one. Bình đáy tròn 1 L được cho vào 7,7-đimetyl-1,4-đioxaspiro[4.4]nonan-6-one (110 g, 646 mmol) và H_2SO_4 (500 mL, 10 %). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 80 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội bằng nước/bình đá lạnh và được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (1 L). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với DCM (500 mL x 3), hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL) và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:1, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopent-2-en-1-one 70 g, 86 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước F: 4,4-Đimetyl-5-oxoxyclopent-1-en-1-yl triflometansulfonat. Bình đáy tròn 2 L được cho vào 2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopent-2-en-1-one (70 g, 554 mmol), Et_3N (281 g, 2,77 mol) và DCM (1 L). Sau đó thêm vào từng giọt triflometansulfonyloxy triflometansulfonoperoxoat (349 g, 1,11 mol) và khuấy ở 0 °C. Sau 2,5 giờ, thêm vào nước (500 mL), lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được

tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 4,4-đimetyl-5-oxoxyclopent-1-en-1-yl triflometansulfonat (70 g, 49 %) ở dạng dầu màu vàng.

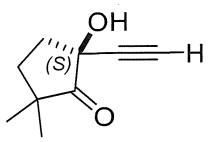
Bước G: 5,5-Đimetyl-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]xyclopent-2-en-1-one. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 4,4-đimetyl-5-oxoxyclopent-1-en-1-yl triflometansulfonat (70 g, 271 mmol), điclopaladi; bis(triphenylphosphan) (9,5 g, 14 mmol), etynyltrimetylsilan (4,0 g, 407 mmol), Et_3N (5,5 g, 542 mmol), CuI (2,6 g, 14 mmol) và ACN (500 mL). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 60 °C. Sau 2 giờ, chất rắn được lọc hết và dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với etyl axetat (500 mL), được rửa với nước (100 mL x 3) và lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 5,5-đimetyl-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]xyclopent-2-en-1-one (40 g, 71 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước H: 2-Hyđroxy-5,5-đimetyl-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]xyclopentan-1-one. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được cho vào 5,5-đimetyl-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]xyclopent-2-en-1-one (40 g, 194 mmol), IPA (400 mL) và bis(2,4-pentanđionato)cobalt ($Co(acac)_2$, 20 g, 77 mmol). Hỗn hợp tạo thành được cho vào O_2 trong 1 giờ. Sau đó thêm vào $PhSiH_3$ (42 g, 388 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp được phân chia với nước (1 L) và hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 2-hyđroxy-5,5-đimetyl-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]xyclopentan-1-one (12 g, 28 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt

Bước I: (*R*)-2-Etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one. Bình đáy tròn 500 mL được cho vào 2-hyđroxy-5,5-đimetyl-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]xyclopentan-1-one (12 g, 53 mmol), metanol (100 mL) và K_2CO_3 (7,4 g, 53 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, dung dịch tạo thành được phân chia với nước (200 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 2) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được raxemic 2-etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one (3,8 g, 47 %) ở dạng chất rắn màu vàng. Các đồng phân đối ảnh được tách riêng bằng cách tinh chế bằng SFC điều chế bất đối xứng (WHELK-01 (RR) 4,6 x 10 mm, 3,5 μM; pha động, hexan:EtOH = 95:5; Thiết bị dò λ = 210 nm) để

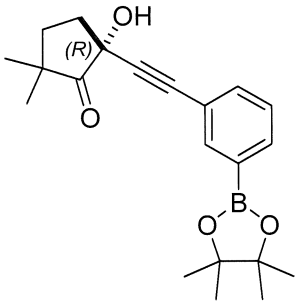
thu được (1,1 g, 29 %; >97 % ee) của (*R*)-2-etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one ở dạng chất rắn màu trắng nhạt và (*S*)-2-etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one (Chất trung gian 65, 0,9 g, 24 %; >97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Dữ liệu cho (*R*)-2-etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,61 (s, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = -113,5 (*c* = 0,2 trong MeOH).

Chất trung gian 65: (*S*)-2-Etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện phân tách bất đối xứng trong Bước I của Chất trung gian 64 để thu được (*S*)-2-etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one (0,9 g, 24 %; >97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,61 (s, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ = +111,7 (*c* = 0,2 trong MeOH).

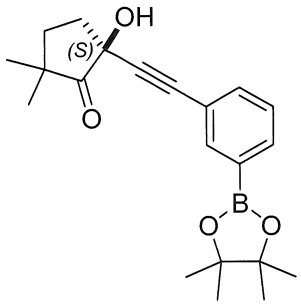
Chất trung gian 66: (*R*)-2-Hyđroxy-5,5-đimetyl-2-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)xyclopentan-1-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả cho việc điều chế Chất trung gian 4, sử dụng 2-(3-iođophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan và Chất trung gian 64 ((*R*)-2-etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one) để thu được (*R*)-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-2-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)xyclopentan-1-one

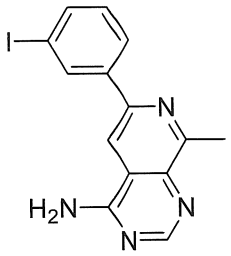
(155 mg, 72 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_{21}H_{27}BO_4$, 354,25; m/z tìm được, 372,1 $[M+18]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,30 (s, 12H), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Chất trung gian 67: (*S*)-2-Hyđroxy-5,5-đimetyl-2-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)xyclopentan-1-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả cho việc điều chế Chất trung gian 4, sử dụng 2-(3-iođophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan và Chất trung gian 65 ((*S*)-2-etynyl-2-hyđroxy-5,5-đimetylxyclopentan-1-one) để thu được (*S*)-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-2-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)xyclopentan-1-one ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_{21}H_{27}BO_4$, 354,25; m/z tìm được, 372,1 $[M+18]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,30 (s, 12H), 1,12 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Chất trung gian 68: 6-(3-Iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bước A: Etyl 6-(3-iođophenyl)-2-metyl-3-nitroisonicotinate. Lọ có thể đậy kín được thêm vào etyl 4-(3-iođophenyl)-2,4-đioxobutanoat (1,00 g, 3,00 mmol), 1-nitroprop-1-en-2-amin (308 mg, 3,0 mmol) và axit axetic (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 35 °C trong 16 giờ. Sau thời gian đó, hỗn hợp được phân chia với nước (20 mL) và etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa với nước (20 mL x 2), $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (25 mL) và sau đó là nước muối (25 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (0 đến 50 %, etyl axetat/heptan) để thu được etyl 6-(3-iođophenyl)-2-metyl-3-nitroisonicotinat ở dạng chất rắn màu trắng (756 mg). MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{15}H_{13}IN_2O_4$, 412,00; m/z tìm được, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

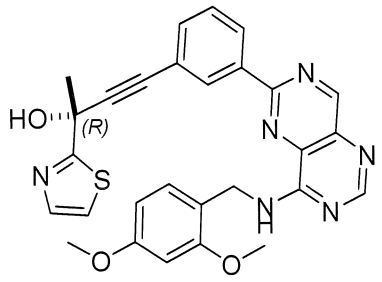
Bước B: Etyl 3-amino-6-(3-iođophenyl)-2-metylisonicotinat. Lọ có thể đậy kín được thêm vào etyl 6-(3-iođophenyl)-2-metyl-3-nitroisonicotinate (365 mg, 0,09), natri hyđrosulfit (544 mg, 2,6 mmol) và etanol (10 mL), nước (2 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C. Sau 16 giờ, natri hyđrosulfit (308 mg, 1,7 mmol) tiếp tục được thêm vào và tiếp tục gia nhiệt trong 4 giờ ở 80 °C. Lúc này, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được phân chia giữa nước (50 mL) và DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được tách chiết với DCM (3 x 50 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khi khô để cung cấp etyl 3-amino-6-(3-iođophenyl)-2-metylisonicotinat (330 mg) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{15}IN_2O_2$, 382,02; m/z tìm được, 383,1 $[M+H]^+$.

Bước C: 6-(3-Iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. Lọ có thể đậy kín dùng được trong môi trường vi sóng được thêm vào etyl 3-amino-6-(3-iođophenyl)-2-metylisonicotinat (330 mg, 0,86 mmol) và formamit (4 mL, 100 mmol). Lọ được đậy nắp

và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 200 °C trong 60 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng với MeCN (5 mL), chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và rửa với MeCN (5 mL). Chất rắn được làm khô trong chân không cao để thu được 6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (243 mg) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10I}N_3O$, 363,00; m/z tìm được, 364,0 $[M+H]^+$,

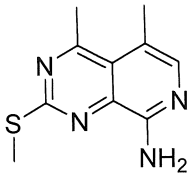
Bước D: 6-(3-Iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin. Lọ có thể đậy kín được thêm vào 6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (127 mg, 0,35 mmol), $POCl_3$ (1,00 mL, 11,0 mmol), và *N*,*N*-đimetylanilin (89,0 µL, 0,70 mmol). Lọ được đậy nắp và được gia nhiệt ở 100 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM (5 mL) và làm mát đến 0 °C. Sau đó, dung dịch này được thêm từng giọt vào NH_4OH (28 % chứa nước). MeCN (5 mL) tiếp tục được thêm vào, để tạo thành nhũ tương, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp được phân chia với etyl axetat (25 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được tách chiết với etyl axetat (25 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được nghiền nhỏ với DCM (khoảng 15 mL) để thu được 6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (92 mg) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}IN_4$, 362,00; m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H).

Chất trung gian 69: (*R*)-4-(3-(8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Lọ dùng trong môi trường vi sóng được thêm vào Chất trung gian 23 [(6-(3-bromophenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin, 200 mg, 0,442 mmol)], Chất trung gian 30 [((*R*)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol, 81 mg, 0,53 mmol)], TEA (2 mL) và DMF (2 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng điclobis(trixyclohexylphophine)paladi(II) (57 mg, 0,044 mmol) và CuI (17 mg, 0,089 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó được chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ ở 100 °C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với etyl axetat (10 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:5 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được (*R*)-4-(3-(8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (200 mg, 83 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 524,2 m/z tìm được 525,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 70: 4,5-Đimetyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: 6-Metyl-2-thioxo-2,3-đihyđropyrimiđin-4(1*H*)-one. Bình đáy tròn 4 cổ 20 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào etyl 3-oxobutanoat (1500 g, 11,53 mol), etanol (7500 mL) và EtONa (801 g). Sau đó thêm vào thiourea (894 g, 11,74 mol) theo phần ở 60 °C. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong 3 giờ ở 85 °C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 25 °C và chất rắn được thu thập bằng cách lọc. Chất rắn tạo thành được hòa tan trong 5 L H_2O. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 2 bằng hyđro clorua. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để thu được 6-metyl-2-thioxo-2,3-đihyđropyrimiđin-4(1*H*)-one (1200 g, 73 %) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 – 12,3 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

Bước B: 6-Metyl-2-(metylthio)pyrimiđin-4(1*H*)-one. Bình đáy tròn 4 cổ 20 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 6-metyl-2-

sulfanyliđen-1,2,3,4-tetrahyđropyrimiđin-4-one (1200 g, 8,44 mol), nước (7200 mL), natri hyđroxit (744 g, 18,60 mol) và Me_2SO_4 (1065 g, 8,45 mol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong 3 giờ ở 110 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 25 °C và pH của dung dịch được điều chỉnh đến 2 bằng hyđro clorua (6 N). Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để thu được 6-metyl-2-(metylthio)pyrimiđin-4(1H)-one (1000 g, 76 %) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (br s, 1H), 5,97 (br s, 1H), 2,47 – 2,65 (m, 3H), 2,27 (s, 3H).

Bước C: 5-Bromo-6-metyl-2-(metylthio)pyrimiđin-4(1*H*)-one. Bình đáy tròn 4 cổ 20 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 6-metyl-2-(metylsulfanyl)-1,4-đihyđropyrimiđin-4-one (700 g, 4,48 mol), AcOH (14 L), và Br_2 (780 g, 4,88 mol). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở 25 °C. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để thu được 5-bromo-6-metyl-2-(metylthio)pyrimiđin-4(1H)-one (700 g, 66 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_7BrN_2OS$ 235,10 m/z tìm được 236,1 $[M+H]^+$.

Bước D: 5-Bromo-4-cloro-6-metyl-2-(metylthio)pyrimiđin. Bình đáy tròn 4 cổ 5 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 5-bromo-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-1,4-đihyđropyrimiđin-4-one được gia nhiệt trong 2 giờ ở 90 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 25 °C và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với H_2O (2 L) và etyl axetat (5 L). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được tách chiết với etyl axetat (2 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (2 L), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:19, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 5-bromo-4-cloro-6-metyl-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin (700 g, 93 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_6BrClN_2S$ 251,91 m/z tìm được 253,1 $[M+H]^+$.

Bước E: Metyl 5-bromo-6-metyl-2-(metylthio)pyrimiđin-4-carboxylat. Bể phản ứng chứa áp suất 5 L được cho vào 5-bromo-4-cloro-6-metyl-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin (300 g, 1,18 mol), metanol (3000 mL), TEA (490 mL), Pd(dppf)Cl_2 (17,4 g, 23,78 mmol) và CO (15 atm). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt trong 14 giờ ở 80 °C. Hỗn hợp được làm nguội đến 25 °C và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với H_2O (2 L) và được tách chiết với etyl axetat (2 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (2 L), được làm khô trên natri

sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:10, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được metyl 5-bromo-6-metyl-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxylat (150 g, 46 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9BrN_2O_2S$ 275,9 m/z tìm được 277,0 $[M+H]^+$.

Bước F: *N*-Allyl-5-bromo-6-metyl-2-(metylthio)pyrimiđin-4-carboxamit. Bể phản ứng chứa áp suất 2L được cho vào metyl 5-bromo-6-metyl-2-(metylsulfanyl)pyrimiđin-4-carboxylat (120 g, 432 mmol), metanol (1200 mL) và prop-2-en-1-amin (180 mL). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt trong 5 giờ ở 90 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 25 °C và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với đietyl ete (500 mL) và được khuấy trong 10 phút. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để thu được N-allyl-5-bromo-6-metyl-2-(metylthio)pyrimiđin-4-carboxamit (110 g, 84 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}BrN_3OS$ 300,99 m/z tìm được 302,0 $[M+H]^+$.

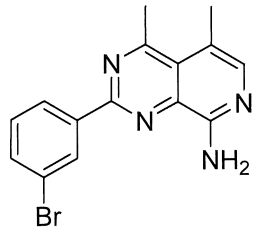
Bước G: 4,5-Đimetyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8(7*H*)-one. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 5-bromo-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-*N*-(prop-2-en-1-yl)pyrimiđin-4-carboxamit(110 g, 364 mmol), *N,N*-đimetylformamit (1100 mL), DIPEA (243 mL) và *trans*-đi(μ-axetato)bis[*o*-(đi-*o*-tolyl-phosphino)benzyl]đipalađi(II) (6,85 g, 7,30 mmol). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt trong 14 giờ ở 145 °C. Hỗn hợp được làm nguội đến 25 °C và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với DCM (2 L) và H_2O (1 L). Chất rắn tạo thành được lọc sạch và dịch lọc được tách chiết với DCM (1 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1 L), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (19:1, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 4,5-đimetyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8(7H)-one (50 g, 62 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3OS$ 221,06 m/z tìm được 222,1 $[M+H]^+$.

Bước H: 8-Bromo-4,5-đimetyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình đáy tròn 3 cổ 1 L được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ, được cho vào 4,5-đimetyl-2-(metylsulfanyl)-7*H*,8*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one (50 g, 226 mmol), CH_3CN (500 mL) và $POBr_3$ (260 g). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt trong 3 giờ ở 70 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 25 °C và được đổ vào nước/nước đá (1 L). Hỗn hợp tạo thành được pha loãng với etyl axetat (2 L), chất rắn được lọc sạch và

dịch lọc được tách chiết với etyl axetat (1 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (1 L), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:5, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 8-bromo-4,5-đimetyl-2-(metylsulfanyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin (20 g, 31 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}BrN_3S$ 284,18 m/z tìm được 285,0 $[M+H]^+$.

Bước I: 4,5-Đimetyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Bể phản ứng chứa áp suất 2 L được cho vào 8-bromo-4,5-đimetyl-2-(metylsulfanyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (20 g, 70 mmol), NMP (400 mL), NH_3 trong H_2O (400 mL, 25 %) và oxođicopper (10,1 g, 70 mmol). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt trong 14 giờ ở 120 °C. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, chất rắn được lọc sạch và dịch lọc được tách chiết với etyl axetat (2 L x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước (1 L) và nước muối (1 L). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (19:1, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 4,5-đimetyl-2-(metylsulfanyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin (10 g, 67 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}N_4S$ 220,1 m/z tìm được 221,1 $[M+H]^+$.

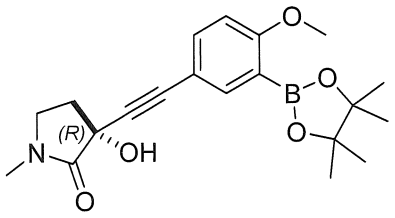
Chất trung gian 71: 2-(3-Bromophenyl)-4,5-đimetylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bình đáy tròn 3 cổ 100 mL được thêm vào Chất trung gian 70 [4,5-đimetyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (300 mg,1,36 mmol)], axit (3-bromophenyl)boronic (547 mg, 2,72 mmol) và 1,4-đioxan (10 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) (50 mg, 0,068 mmol) và đồng(I) 2-hyđroxy-3-metylbenzoat (585 mg, 2,73 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa, và sau đó được khuấy khi gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ

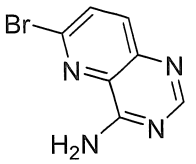
phòng. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với metanol. Dịch lọc được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa: etyl axetat (chứa 10 % metanol) = 1:0 đến 0:1) để thu được 2-(3-bromophenyl)-4,5-đimetylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (230 mg, 45 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{13}BrN_4$ 328,0 m/z tìm được 328,8 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 72: (*R*)-3-Hyđroxy-3-((4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one.



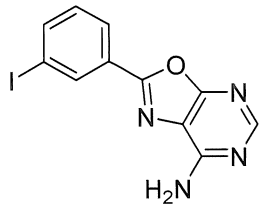
Ống dùng cho vi sóng 20 mL được thêm vào 2-(5-bromo-2-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (300 mg, 0,958 mmol), Chất trung gian 2 [(*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one, 147 mg, 1,06 mmol)], Et_2NH (0,99 mL, 9,57 mmol) và DMF (6 mL). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng đồng(I) iođua (91 mg, 0,48 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (135 mg, 0,192 mmol) và PPh_3 (50 mg, 0,19 mmol). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 90 °C trong trong 30 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với etyl axetat (60 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 1:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được (*R*)-3-hyđroxy-3-((4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one (80 mg, 14 %) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{20}BNO_5$ 371,2 m/z, tìm được 372,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 73: 6-Bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Trimetylsilyl bromua (0,59 mL, 4,47 mmol) được thêm vào dung dịch 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (100 mg, 0,554 mmol) và CH_3CN (20 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 85 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được nghiền nhỏ với ete dầu hỏa: etyl axetat (1:1, 5 mL) và huyền phù được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa với ete dầu hỏa: etyl axetat (1:1, 2 mL) trước khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (110 mg, 88 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5BrN_4$ 224,0 m/z, tìm được 227,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 74: 2-(3-Iođophenyl)oxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin.



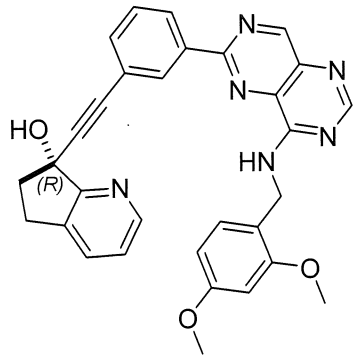
Bước A: *N*-(4,6-Điclopyrimiđin-5-yl)-3-iođobenzamit. Dung dịch đồng nhất 4,6-điclopyrimiđin-5-amin (0,50 g, 2,97 mmol) trong NMP (8 mL) được xử lý bằng dung dịch 3-iođobenzoyl clorua (0,87 g, 3,27 mmol) trong NMP (2 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 90 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được phân chia với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (50 mL). Hỗn hợp được pha loãng với H_2O (200 mL) và chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc, được rửa với H_2O bổ sung (25 mL) và được làm khô để thu được 2-(3-iođophenyl)oxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin (995 mg, 85 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_6Cl_2IN_3O$, 392,89; m/z tìm được, 393,9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,36 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Bước B: 7-Cloro-2-(3-iođophenyl)oxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin. Huyền phù *N*-(4,6-điclopyrimiđin-5-yl)-3-iođobenzamit (0,81 g, 2,06 mmol) trong MeCN khô (12 mL) được

xử lý bằng DIPEA (0,8 mL, 4,64 mmol) và sau đó được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút ở 150 °C. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng với MeCN bổ sung (15 mL) và được làm mát đến 0 °C. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc, rửa với MeCN lạnh bổ sung (10 mL) và được làm khô để thu được 7-cloro-2-(3-iođophenyl)oxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin (606 mg, 82 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_5ClIN_3O$, 356,92; m/z tìm được, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Bước C: 2-(3-Iođophenyl)oxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin. Huyền phù 7-cloro-2-(3-iođophenyl)oxazolo[5,4-d]pyrimiđin (0,27 g, 0,76 mmol) trong THF (3 mL) được xử lý bằng NH_3 (4 mL, 2N trong MeOH) ở nhiệt độ phòng, và sau đó được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút ở 100 °C. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong H_2O (15 mL), được điều chỉnh đến khoảng pH 9 bằng $NaHCO_3$bão hòa chứa nước và nghiền nhanh bằng sóng âm. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc, rửa với H_2O bổ sung (5 mL) và được làm khô để thu được 2-(3-iođophenyl)oxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin (199 mg, 77 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7IN_4O$, 337,97; m/z tìm được, 339,0 $[M+H]^+$.

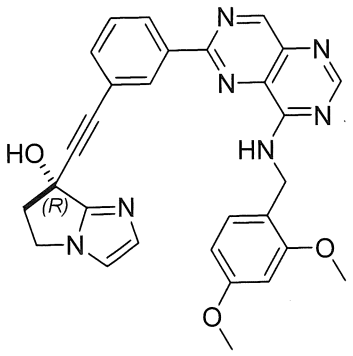
Chất trung gian 75: (*R*)-7-((3-(8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 69, sử dụng Chất trung gian 38 (*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol để thu được (*R*)-7-((3-(8-((2,4-

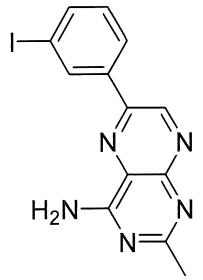
đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol (150 mg, 43 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{31}H_{26}N_6O_3$, 530,2 m/z tìm được, 531,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 76: (*R*)-7-((3-(8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 69, sử dụng Chất trung gian 10 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol] để thu được (*R*)-7-((3-(8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (70 mg, 46 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{29}H_{25}N_7O_3$, 519,2 m/z tìm được, 520,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 77: 6-(3-Iođophenyl)-2-metylpteriđin-4-amin.



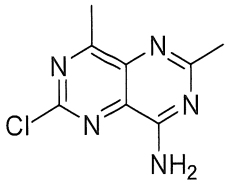
Bước A: 3-Amino-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pyrazin-2-cacbonitril. Lọ có thể đậy kín được thêm vào 3-amino-6-bromopyrazin-2-cacbonitril (400 mg, 2,0 mmol), axit 3-trimetylsilylphenylboronic (488 mg, 2,5 mmol), đioxan (12 mL) và $NaHCO_3$

(4,00 mL, 8,0 mmol, 2M). Hỗn hợp được sục khí argon trong 10 phút, sau đó thêm vào $PdCl_2$(dppf) (147 mg, 0,2 mmol), lọ được đậy kín và sau đó gia nhiệt ở 90 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat (25 mL) và nước (25 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được tách chiết với etyl axetat (25 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ sau đó được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (10 đến 100 % građien bằng cách dùng etyl axetat trong heptan) để thu được 3-amino-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pyrazin-2-cacbonitril ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (588 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{16}N_4Si$, 268,11; m/z tìm được, 269,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-Metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pteriđin-4-amin. Bình đáy tròn được thêm vào 3-amino-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pyrazin-2-cacbonitril (588 mg, 2,2 mmol), axetamiđin hyđroclorua (872 mg, 8,8 mmol), DIEA (1,9 mL, 11 mmol) và EtOH (37 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong môi trường khí nitơ trong 7 giờ. Lúc đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, tại thời điểm đó chất kết tủa rắn được tạo thành và được thu thập bằng cách lọc chân không và được rửa với EtOH (10 mL) để cung cấp 2-metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pteriđin-4-amin ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (138 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{19}N_5Si$, 309,14; m/z tìm được, 310,2 $[M+H]^+$.

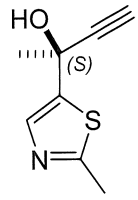
Bước C: 6-(3-Iođophenyl)-2-metylpteriđin-4-amin. Lọ có thể đậy kín được thêm vào 2-metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pteriđin-4-amin (138 mg, 0,45 mmol) và DCM (13 mL). Hỗn hợp được làm nguội đến 0 °C, sau đó thêm vào từng giọt dung dịch ICl 1M trong DCM (2,3 mL, 2,3 mmol). Sau khi thêm xong, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, thêm vào MeCN (1 mL) rồi thêm vào lượng ICl 1 M trong DCM (1,3 mL, 1,3 mmol). Sau 1 giờ, hỗn hợp được pha loãng với $Na_2S_2O_3$ bão hòa chứa nước (25 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (25 mL). Hỗn hợp hai pha tạo thành được tách chiết với DCM (25 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô để thu được 6-(3-iođophenyl)-2-metylpteriđin-4-amin (158 mg, thô) ở dạng chất rắn màu đỏ được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}IN_5$, 363,00; m/z tìm được, 364,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,54 (s, 1H), 8,73 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Chất trung gian 78: 6-Cloro-2,8-đimetylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bình đáy tròn 50 mL được nạp DIPEA (0,9 mL, 5,3 mmol), 5-amino-2-cloro-6-metylpyrimiđin-4-cacbonitril, (200 mg, 1,2 mmol), axetimiđamit hyđroclorua (224 mg, 2,4 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 110 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được đổ vào nước (10 mL) và được tách chiết với etyl axetat (10 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa: etyl axetat = 10:1 đến 1:1) để thu được 6-cloro-2,8-đimetylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (200 mg, 66 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8ClN_5$ 209,1 m/z tìm được 209,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 79: (*S*)-2-(2-Metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



Bước A: *N*-Metoxy-*N*,2-đimetylthiazol-5-carboxamit. Dung dịch 2-metylthiazol-4-carboxylic axit (46,0 g, 321 mmol) trong THF (350 mL) và DCM (100 mL) được thêm vào carbonylđiimiđazol (67,7 g, 418 mmol). Huyền phù màu trắng được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ, sau đó thêm muối *N*-metoxymetanamin hyđroclorua (40,7 g, 418 mmol). Huyền phù màu trắng được khuấy ở 20 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô đặc, phần cặn được pha loãng với etyl axetat (600 mL), rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL) được làm khô bằng Na_2SO_4. Lớp hữu cơ được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng FCC (30 đến 50 % etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được

N-metoxy-*N*,2-đimetylthiazol-5-carboxamit (51,0 g, sản lượng 80,9 %, độ tinh khiết 95,0 %) ở dạng dầu màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_{10}N_2O_2S$, 186,05; m/z tìm được, 186,8 $[M+H]^+$.

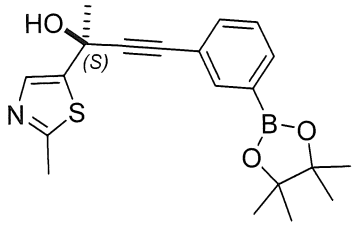
Bước B: 1-(2-Metylthiazol-5-yl)etan-1-one. Dung dịch *N*-metoxy-*N*,2-đimetylthiazol-4-carboxamit (38,0 g, 204 mmol) trong THF (400 mL) được thêm vào MeMgBr (102 mL, 3M trong THF) ở 0 °C. Huyền phù màu nâu được khuấy ở 0-20 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước lạnh cứng (500 mL) và sau đó được tách chiết với etyl axetat (800 mL). Các lớp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (25-45 % gradien, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 1-(2-metylthiazol-5-yl)etan-1-one (25,8 g, sản lượng 84,1 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_6H_7NOS, 141,02; m/z tìm được, 141,8 $[M+H]^+$,

Bước C: 2-(2-Metylthiazol-5-yl)-4-(trimetylsilyl)but-3-yn-2-ol. Dung dịch etynyl(trimetyl)silan (35,5 g, 361 mmol, 50,0 mL) trong THF (250 mL) được thêm vào *n*-BuLi (108 mL, 2,5 M trong hexan) ở -65 °C. Dung dịch màu vàng được khuấy ở -65 °C trong 1 giờ. Dung dịch được thêm vào 1-(2-metylthiazol-4-yl)etan-1-one (25,5 g, 181 mmol) trong THF (50 mL). Dung dịch màu vàng được khuấy ở -65 °C trong 1,5 giờ. Dung dịch tạo thành được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (200 mL) và sau đó được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL) được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn trong MeOH (300 mL) được thêm vào K_2CO_3 (49,9 g, 361 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 25 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp được lọc và cô đặc. Phần cặn được tách chiết với etyl axetat (800 mL), rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (25-45 % etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (19,0 g, sản lượng 59,7 %) ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

Bước D. (*S*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol. Raxemic 2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (19,0 g, 113,6 mmol) được tinh chế bằng SFC điều chế (DAICEL CHIRALPAK IC (250 x 50 mm, 10 µm); pha động: [0,1 %NH_3H_2O EtOH]; B%: 25 %) để cung cấp (*S*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (8,0 g, sản lượng 41,6 %, 97,6 %

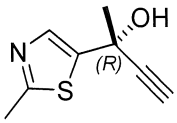
ee). $[\alpha]^{20}_D$ = 4,10 (*c* = 0,1 trong MeOH) và (*R*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 81, 7,5 g, sản lượng 39 %, 99,9 % ee). $[\alpha]^{20}_D$ = -4,40 (*c* = 0,1 trong MeOH).

Chất trung gian 80: (*S*)-2-(2-Metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



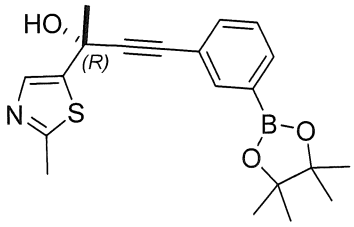
(*S*)-2-(2-Metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 79 [(*S*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol]. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_3S$, 369,2; m/z tìm được, 370,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Chất trung gian 81: (*R*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



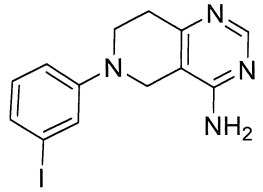
(*R*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Bước D cho Chất trung gian 79 để thu được (*R*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (7,5 g, sản lượng 39 %, 99,9 % ee). $[\alpha]^{20}_D$ = -4,40 (*c* = 0,1 trong MeOH).

Chất trung gian 82: (*R*)-2-(2-Metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



(*R*)-2-(2-Metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 81 (*R*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_3S$, 369,2; m/z tìm được, 370,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Chất trung gian 83: 6-(3-Iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bước A: Đimetyl 3,3'-((3-iođophenyl)azanđiyl)đipropionat. Dung dịch 3-iođoanilin (10,0 g, 45,6 mmol), metyl acrylat (17,8 g, 207 mmol) và 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propanol (45 mL) được gia nhiệt ở 58 °C. Sau 48 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 4:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được đimetyl 3,3'-((3-iođophenyl)azanđiyl)đipropionat (8,8 g, 49 %) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{18}INO_4$ 391,0 m/z tìm được 392,0 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl 1-(3-iođophenyl)-4-oxopiperiđin-3-carboxylat. $TiCl_4$ (22,5 mL, 1 M trong CH_2Cl_2) được thêm vào (đá khô/etanol) dung dịch đimetyl 3,3'-((3-

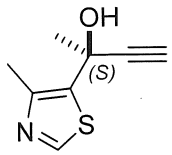
iođophenyl)azvàiyl)dipropanoat, (8,8 g, 22 mmol) ở -40 °C và CH_2Cl_2 (30 mL). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở -40 °C trong 3 giờ trước khi xử lý bằng từng giọt Et_3N (6,3 mL, 45 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ và làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Sau thời gian đó, nước muối (10 mL) được thêm vào hỗn hợp, sau đó điều chỉnh pH đến 8 bằng cách thêm Et_3N. Huyền phù tạo thành được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với etyl axetat (30 mL). Dịch lọc được pha loãng với nước (100 mL) và hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 5:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được metyl 1-(3-iođophenyl)-4-oxopiperiđin-3-carboxylat (4,6 g, 57 %) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{14}INO_3$ 359,0 m/z tìm được 360,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 6-(3-Iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-ol. Metyl 1-(3-iođophenyl)-4-oxopiperiđin-3-carboxylat, (4,6 g, 13 mmol) được thêm vào dung dịch formamiđin axetat (2,0 g, 19 mmol), natri metoxit (3,7 g, 68 mmol) và metanol (50 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat (50 mL) và điều chỉnh pH đến 7 bằng axit axetic. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào nước (100 mL). Các lớp được tách riêng và lớp nước được tách chiết với etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được 6-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-ol (2,8 g, 61 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{12}IN_3O$ 353,0 m/z tìm được 354,0 $[M+H]^+$.

Bước D: 4-Cloro-6-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin. $POCl_3$ (651 mg, 4,25 mmol) được thêm vào dung dịch 6-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-ol, (1,00 g, 2,83 mmol), Et_3N (573 mg, 5,66 mmol) và toluen (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 1:1 građien, ete dầu hỏa: etyl axetat) để thu được 4-cloro-6-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin (650 mg, 62 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{11}ClIN_3$ 371,0 m/z tìm được 372,0 $[M+H]^+$.

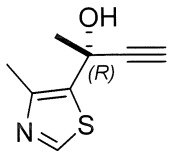
Bước E: 6-(3-Iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-amin. Hỗn hợp 4-cloro-6-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin, (200 mg, 0,54 mmol), $CuSO_4•5H_2O$ (67,0 mg, 0,27 mmol), $NH_3•H_2O$ (10 mL, 28 %) và 1,4-đioxan (20 mL) trong ống đậy kín được khuấy ở 100 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được hòa tan lại trong metanol (10 mL) và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để thu được 6-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-amin (150 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{13}IN_4$ 352,0 m/z tìm được 353,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 84: (*S*)-2-(4-Metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



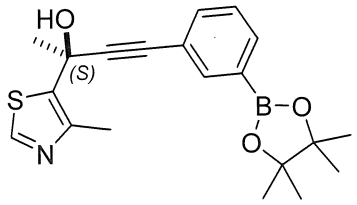
(*S*)-2-(4-Metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước A của Chất trung gian 79, sử dụng axit 4-metylthiazol-5-carboxylic. Raxemic 2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (16,0 g, 95,7 mmol) được tinh chế bằng SFC điều chế (DAICEL CHIRALPAK IC (250 x 50 mm, 10 µm); pha động: [0,1 %NH_3H_2O IPA]; B%: 20 %) để thu được (S)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (7,5 g, sản lượng 46 %, 99,9 % ee). $[\alpha]^{20}_D$ = 7,60 (*c* = 0,1 trong MeOH) và (*R*)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 85, 7,5 g, sản lượng 46 %, độ tinh khiết 98,6 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng

Chất trung gian 85: (*R*)-2-(4-Metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



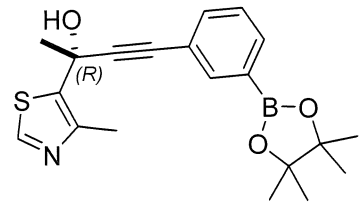
(*R*)-2-(4-Metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước A của Chất trung gian 79, sử dụng axit 4-metylthiazol-5-carboxylic và sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 84 để thu được (7,5 g, sản lượng 46 %, độ tinh khiết 98,6 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. $[\alpha]^{20}_D$ = -7,70 (*c* = 0,1 trong MeOH).

Chất trung gian 86: (*S*)-2-(4-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



(*S*)-2-(4-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 84 (*S*)-2-(4-Metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_3S$, 369,2; m/z tìm được, 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

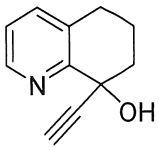
Chất trung gian 87: (*R*)-2-(4-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



(*R*)-2-(4-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 85 (*R*)-2-(4-Metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol. MS

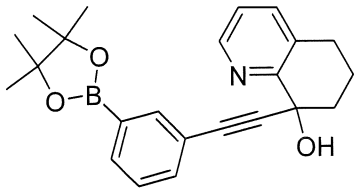
(ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_3S$, 369,2; m/z tìm được, 370,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Chất trung gian 88: raxemic-8-Etynyl-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol.



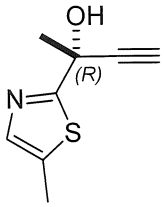
Bình đáy tròn 250 mL chứa etynylmagie bromua (16 mL, 0,5 M trong THF) và THF (25 mL) ở 0 °C được thêm vào từng giọt 6,7-đihyđroquinolin-8(5*H*)-one (1,0 g, 6,79 mmol) trong THF (25 mL). Sau 45 phút, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và etynylmagie bromua (3,0 mL, 0,5 M trong THF) tiếp tục được thêm vào. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở 40 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được phân chia với NH_4Cl bão hòa chứa nước (50 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3) và hỗn hợp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 đến 100 % hexan/etyl axetat) để thu được raxemic-8-etynyl-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol (1,03 g, 87 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}NO$, 173,1; m/z tìm được, 174,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,7, Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,53 - 2,42 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 89: raxemic-8-((3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol.



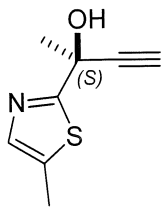
raxemic-8-((3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 88 raxemic-8-etynyl-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol để thu được raxemic-8-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol (530 mg, 61 %) ở dạng dầu màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{26}BNO_3$, 375,2; m/z tìm được, 376,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 4,7, 1H), 7,87 - 7,62 (m, 2H), 7,42 - 752 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 7,15 – 7,20 (m, 1H), 2,82 – 7,93 (m, 2H), 2,64 - 2,37 (m, 1H), 2,30 - 1,89 (m, 4H), 1,65 (br s, 1H), 1,33 (br s, 12H).

Chất trung gian 90. (*R*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



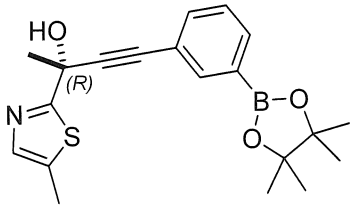
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước B của Chất trung gian 79 sử dụng 1-(5-metylthiazol-2-yl)etan-1-one. Raxemic 2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (16,0 g) được tinh chế bằng SFC điều chế (DAICEL CHIRALPAK AD (250 x 50 mm,10 µm); pha động: [0,1 %NH_3-H_2O EtOH];B%: 25 %). Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất (*R*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (6,5 g, sản lượng 27 %, 98,3 % ee) là chất rắn màu vàng. $[\alpha]^{20}_D$ = -173,4 (c = 0,1 trong MeOH).

Chất trung gian 91: (*S*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



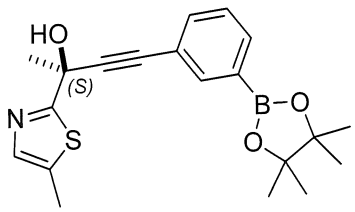
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước B của Chất trung gian 79 sử dụng 1-(5-metylthiazol-2-yl)etan-1-one và sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 90 để thu được (*S*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (6,5 g, 38,7 mmol, sản lượng 27,3 %, độ tinh khiết 99,7 %) (6,8 g, sản lượng 28 %; 99,6 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. $[\alpha]^{20}_D$ = +177,0 (*c* = 0,1 trong MeOH).

Chất trung gian 92: (R)-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



(R)-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 90 (*R*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_3S$, 369,2; m/z tìm được, 370,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (br s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,38 (br s, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

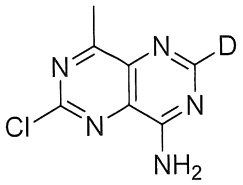
Chất trung gian 93: (*S*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol.



(*S*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 91 (*S*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol. MS

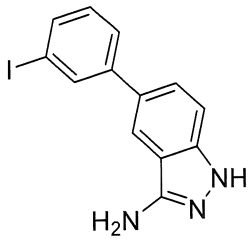
(ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_3S$, 369,2; m/z tìm được, 370,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (br s, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8, 1H), 7,38 (br s, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Chất trung gian 94: 6-Cloro-8-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước B của Chất trung gian 24, sử dụng formamit-1-d để thu được 6-cloro-8-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin (25 mg, 10 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5ClDN_5$ 196,0 m/z tìm được 197,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 (br s., 1H), 6,04 (br s., 1H), 2,97 (s, 3H).

Chất trung gian 95: 5-(3-Iođophenyl)-1*H*-inđazol-3-amin.



Bước A: 5-Bromo-1H-inđazol-3-amin. Bình đáy tròn được thêm vào 5-bromo-2-flobenzonitril (21,2 g, 106 mmol), hydrazine monohydrate (15,7 mL, 318 mmol) và EtOH (211 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và chất rắn được thu thập bằng cách lọc. Chất kết tủa được rửa với DCM (20 mL) để thu được 5-bromo-1H-inđazol-3-amin (17,8 g, 79 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6BrN_3$, 212,05; m/z tìm được, 213,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,44 (s, H), 3,87 (br s, 1H).

Bước B: *tert*-Butyl 3-amino-5-bromo-1*H*-inđazol-1-carboxylat. Bình đáy tròn 1 L được nạp DMAP (1,0 g, 8,4 mmol), 5-bromo-1*H*-inđazol-3-amin (18 g, 84 mmol), đi-*tert*-butyl khử cacbonat (19 g, 84 mmol) và DCM (400 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, thể tích giảm xuống 80 % *trong chân không* và chất kết tủa tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được *tert*-butyl 3-amino-5-bromo-1*H*-inđazol-1-carboxylat (15,0 g, 57 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}BrN_3O_2$, 312,17; m/z tìm được, 257,9, 259,9 $[M - tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 1,58 (s, 9H).

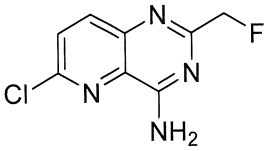
Bước C: *tert*-Butyl 3-amino-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-inđazol-1-carboxylat. Lọ được thêm vào 6-bromoquinazolin-4-amin (150 mg, 0,67 mmol), *tert*-butyl 3-amino-5-bromo-1*H*-inđazol-1-carboxylat (0,50 g, 1,60 mmol), axit (3-(trimetylsilyl)phenyl)boronic (0,40 g, 1,08 mmol), Na_2CO_3 (3,2 mL, 6,40 mmol, 2M), THF (16 mL, được sục khí N_2 trong 10 phút) và 1,1'-bis[đi *t*-butylphosphino)feroxen]paladi (21 mg, 0,03 mmol). Lọ được đậy kín và gia nhiệt ở 60 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và axit (3-(trimetylsilyl)phenyl)boronic bổ sung (0,40 g, 1,08 mmol) được thêm vào. Lọ được đậy nắp và gia nhiệt đến 100 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được phân chia giữa etyl axetat (20 mL) và nước (10 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0-60 % građien, etyl axetat + 10 % MeOH và hexan) để thu được *tert*-butyl 3-amino-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-inđazol-1-carboxylat (0,46 g, 76 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{27}N_3O_2Si$, 381,55; m/z tìm được, 326,0 $[M - tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 – 8,16 (m, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 6,41 (s, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,32 (s, 9H).

Bước D: *t*ert-Butyl 3-amino-5-(3-iođophenyl)-1*H*-inđazol-1-carboxylat. Dung dịch ICl trong DCM (6,0 mL, 6,07 mmol, 1 M) được thêm từ từ vào dung dịch *tert*-butyl 3-amino-5-(3-(trimetylsilyl)phenyl)-1*H*-inđazol-1-carboxylat (0,46 g, 1,21 mmol) trong DCM (12 mL) ở 0 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được pha loãng với DCM (20 mL) và natri thiosulfat bão hòa chứa nước (25 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0-70 % građien,

etyl axetat/hexan) để thu được *t*ert-butyl 3-amino-5-(3-iođophenyl)-1*H*-inđazol-1-carboxylat (0,34 g, 65 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{18}N_3O_2$, 435,26; m/z tìm được, 380,0 $[M - tBu]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 – 8,18 (m, 1H), 8,08 – 8,05 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 1,60 (s, 9H).

Bước E: 5-(3-Iođophenyl)-1*H*-inđazol-3-amin. Bình đáy tròn 50 mL được nạp TFA (0,6 mL, 7,8 mmol), *tert*-butyl 3-amino-5-(3-iođophenyl)-1H-inđazol-1-carboxylat (0,34 g, 0,78 mmol) và DCM (2 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, TFA bổ sung (0,6 mL, 7,8 mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy. Sau 16 giờ, TFA bổ sung (2 mL, 1,5 g/mL, 26,13 mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy. Sau 4 giờ, hỗn hợp được pha loãng với DCM (20 mL) và pH được điều chỉnh đến 8 bằng natri bicacbonat bão hòa chứa nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0-10 % gradien, MeOH + NH_3 2M trong MeOH và DCM) để thu được 5-(3-iođophenyl)-1*H*-inđazol-3-amin (0,20 g, 77 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}N_3I$, 335,15; m/z tìm được, 336,1. $[M + H]^+$.

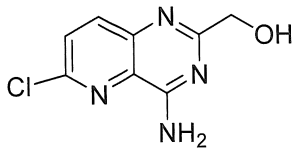
Chất trung gian 96: 6-Cloro-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Lọ được nạp 3-amino-6-clopicolinonitril (500 mg, 3,26 mmol), 2-floaxetimiđamit (400 mg, 5,25 mmol), kali phosphat (2,80 g, 13,2 mmol) và THF (12 mL). Lọ được đậy kín và gia nhiệt ở 80 °C trong lớp phủ nhôm gia nhiệt. Sau 22 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, nước (15 mL) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C trong 30 phút. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 70 phút nữa. Hỗn hợp chất rắn được thu thập bằng cách lọc, rửa với nước (15 mL) và Et_2O (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được 6-cloro-2-(flometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (540 mg, 78 %) ở dạng chất rắn màu xám sẫm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6ClFN_4$, 212,0; m/z tìm được,

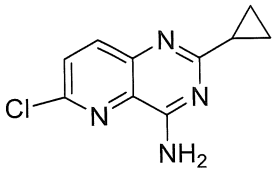
213,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,28 (s, 1H).

Chất trung gian 97. (4-Amino-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)metanol.



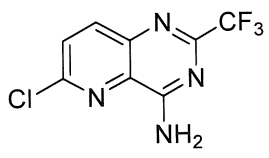
(4-Amino-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-yl)metanol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 96 sử dụng 2-floaxetimiđamit. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_8H_7ClN_4O$, 210,0; m/z tìm được, 211,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H).

Chất trung gian 98. 6-Cloro-2-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



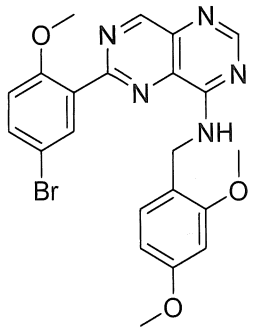
6-Cloro-2-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 96, sử dụng xyclopropancarboximiđamit hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_9ClN_4$, 220,1; m/z tìm được, 221,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,06 (tt, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 1,21 - 1,08 (m, 2H), 1,06 - 0,92 (m, 2H).

Chất trung gian 99. 6-Cloro-2-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



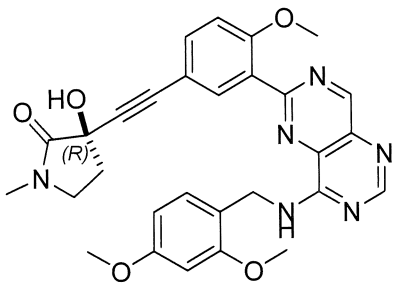
6-Cloro-2-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 96, sử dụng 2,2,2-trifloaxetimiđamit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_4ClF_3N_4$, 248,0; m/z tìm được, 249,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 100: 6-(5-Bromo-2-metoxyphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.



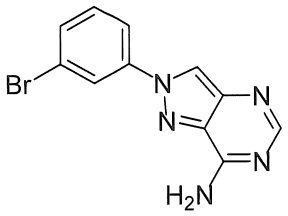
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước C của Chất trung gian 23, sử dụng axit (5-bromo-2-metoxyphenyl)boronic để thu được 6-(5-bromo-2-metoxyphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (400 mg, 38 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}BrN_5O_3$ 481,1 m/z tìm được 484,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 101: (*R*)-3-((3-(8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 69, sử dụng Chất trung gian 100 6-(5-bromo-2-metoxyphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin và Chất trung gian 2 (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one để thu được (*R*)-3-((3-(8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (210 mg, 54 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}N_6O_5$, 540,2 m/z tìm được, 541,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 102: 2-(3-Bromophenyl)-2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimiđin-7-amin.

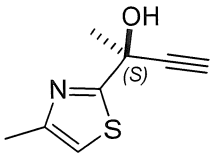


Bước A: 4-Amino-1-(3-bromophenyl)-1*H*-pyrazol-3-cacbonitril. $Cu(OAc)_2$ (0,67 g, 3,70 mmol) được thêm vào hỗn hợp 4-amino-1*H*-pyrazol-3-cacbonitril (0,80 g, 7,40 mmol), axit (3-bromophenyl)boronic (2,23 g, 11,1 mmol), pyriđin (1,91 mL, 23,7 mmol), rây phân tử 4 Å (3 g) và DMF (30 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 95 °C trong 18 giờ trong không khí trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với etyl axetat (150 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 4-amino-1-(3-bromophenyl)-1*H*-pyrazol-3-cacbonitril (640 mg, 33 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7BrN_4$ 262,0 m/z tìm được 262,9 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-(3-Bromophenyl)-2*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimiđin-7-amin. DIPEA (1,20 mL, 6,87 mmol) được thêm vào dung dịch 4-amino-1-(3-bromophenyl)-1*H*-pyrazol-3-cacbonitril (400 mg, 1,52 mmol), formimiđamit axetat (317 mg, 3,05 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và bánh lọc được rửa với nước (50 mL x 3) và toluen (8 mL) trước khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(3-bromophenyl)-2*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimiđin-7-amin (287 mg, 55 %)

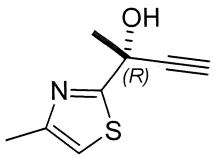
ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8BrN_5$ 289,0 m/z tìm được 290,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 103: (*S*)-2-(4-Metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



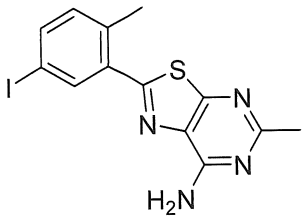
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước B của Chất trung gian 79 sử dụng 1-(4-metylthiazol-2-yl)etan-1-one. Raxemic 2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (16,0 g) được tinh chế bằng SFC điều chế (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 50 mm, 10 µm) để thu được (*S*)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (6,5 g, sản lượng 27 %, 99,5 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. $[\alpha]^{20}_D$ = +10,3 (*c* = 0,1 trong MeOH) và (*R*)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 104, 5,5 g, sản lượng 23 %, 99,9 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Chất trung gian 104: (*R*)-2-(4-Metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước B của Chất trung gian 79, sử dụng 1-(4-metylthiazol-2-yl)etan-1-one và sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 103 để thu được (*R*)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (5,5 g, sản lượng 23 %, 99,9 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. $[\alpha]^{20}_D$ = -10,2 (*c* = 0,1 trong MeOH).

Chất trung gian 105: 2-(5-Iođo-2-metylphenyl)-5-metylthiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin.

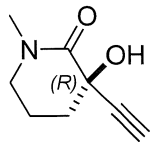


Bước A: 5,6-Điamino-2-metylpyrimiđin-4(3*H*)-one. Bình đáy tròn 100 mL có trang bị bình ngưng hồi lưu trong môi trường khí N_2 được thêm vào từng giọt 28 % dung dịch natri metoxit trong MeOH (16,0 mL, 70,5 mmol), vào dung dịch etyl 2-axetamiđo-2-xyanoaxetat (6,00 g, 35,6 mmol) và axetamiđin hyđroclorua (3,50 g, 35,2 mmol) trong MeOH (16 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 1 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm mát đến 0 °C và chất kết tủa được thu thập bằng cách lọc. Tinh thể tạo thành được tạo huyền phù trong nước (14 mL) và HCl cô đặc (13,2 mL) được thêm vào từng giọt bằng phễu phụ. Sau khi thêm xong, hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C trong 3 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được thêm vào NaOH chứa nước (22 mL, 176,30, 8M). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C trong 1 giờ và chất kết tủa tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được 5,6-điamino-2-metylpyrimiđin-4(3*H*)-one (1,6 g, 32 %) ở dạng chất rắn màu hồng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_5H_8N_4O$, 140,15; m/z tìm được, 141,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,56 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Bước B: *N*-(4-Amino-2-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metylbenzamit. Oxalyl clorua (0,20 mL, 2,35 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 5-iođo-2-metylbenzoyl clorua (0,56 g, 2,14 mmol) trong DCM (21 mL), sau đó là DMF (2 giọt từ ống pipet thủy tinh). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn thô được hấp thụ trong đioxan (3 mL) và được thêm từng giọt vào huyền phù 5,6-điamino-2-metylpyrimiđin-4(3*H*)-one (0,30 g, 2,14 mmol) và DIPEA (0,74 mL, 4,28 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó DMSO (10 mL) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc để thu được *N*-(4-amino-2-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metylbenzamit (0,55 g, 67 %) ở dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Bước C: 2-(5-Iođo-2-metylphenyl)-5-metylthiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin. Phospho pentasulfua (0,80 g, 3,58 mmol) được thêm vào huyền phù *N*-(4-amino-2-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metylbenzamit (0,55 g, 1,43 mmol) trong pyriđin (7,2 mL,1,43 mmol) ở 0 °C trong lọ. Lọ được đậy kín và gia nhiệt đến 100 °C trong 3 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ phòng, nước (3 mL) được thêm vào và chất rắn được phân lập bằng cách lọc. Chất rắn được đưa lại vào lọ, được tạo huyền phù trong pyriđin (7,2 mL, 1,43 mmol) và phospho pentasulfua (0,36 g, 1,61 mmol) được thêm vào ở 0 °C. Lọ được đậy kín và gia nhiệt đến 150 °C trong 3 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, dập tắt bằng HCl 1M (10 mL) và chất rắn được phân lập bằng cách lọc để thu được 2-(5-iođo-2-metylphenyl)-5-metylthiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin (0,21 g, 38 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{11}IN_4S$, 382,23; m/z tìm được, 383,0 $[M+H]^+$,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Chất trung gian 106: (*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one.



Bước A: 3-(Benzyloxy)pyriđin-2-ol. Dung dịch pyriđin-2,3-điol (130 g, 1,17 mol) trong EtOH (1,5 L) được thêm vào KOH (65,6 g, 1,17 mol) và benzylbromua (210,1 g, 1,23 mol) ở 10 °C. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 40 °C và được khuấy. Sau 2 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được pha loãng với nước (1,0 L) và được tách chiết với CH_2Cl_2 (500 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (400 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách khuấy trong EtOH (500 mL) trong 30 phút, chất rắn tạo thành được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra 3-(benzyloxy)pyriđin-2-ol (150 g, 58,0 %) ở dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,35 (br s, 1H), 7,45 – 7,50 (m, 5 H), 7,06 – 7,27 (m, 1H), 6,75 – 6,77 (m, 1H), 6,12 – 6,16 (m, 1H), 5,17 (s, 2H).

Bước B: 3-(Benzyloxy)-1-metylpyriđin-2(1*H*)-one. Dung dịch 3-(benzyloxy)pyriđin-2-ol (150 g, 745 mmol) trong DMSO (1,5 L) được thêm vào KOH (62,7 g, 1,12 mol) ở 15 °C. Sau 30 phút, CH_3I (162,0 g, 1,14 mol) được thêm vào từng giọt khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 15 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được pha loãng với nước (2,0 L) ở 15 °C và được tách chiết với CH_2Cl_2 (500 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước (500 mL x 2) và nước muối (500 mL x2), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được khuấy với MTBE (500 mL) trong 40 phút, chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra 3-(benzyloxy)-1-metylpyriđin-2(1*H*)-one (130 g, sản lượng 78,0 %) ở dạng chất rắn màu xám. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 – 7,44 (m, 5H), 6,90 – 6,91 (m, 1H), 6,63 – 6,50 (m, 1H), 5,97 – 6,02 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).

Bước C: 3-Hyđroxy-1-metylpyriđin-2(1*H*)-one. Dung dịch 3-(benzyloxy)-1-metylpyriđin-2(1H)-one (130 g, 604 mmol) trong MeOH (1,0 L) được thêm vào Pd/C (10 g, 60,4 mmol) trong môi trường khí N_2. Hỗn dịch được khử khí trong môi trường chân không và dẫn lọc bằng H_2 vài lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở 20 °C trong 16 giờ. Sau thời gian đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa với MeOH 300 mL và được cô đặc đến khi khô để tạo ra 3-hyđroxy-1-metylpyriđin-2(1*H*)-one (74,0 g, 93,0 %) ở dạng chất rắn màu hồng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 – 6,83 (m, 2H), 6,08 – 6,15 (m, 1H), 3,64 (s, 3H).

Bước D: 3-Hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one. Dung dịch 3-hyđroxy-1-metylpyriđin-2(1*H*)-one (74,0 g, 591,4 mmol) trong MeOH (1,0 L) được thêm vào Rh/C (8,01 g, 7,92 mmol) ở 20 °C trong môi trường khí N_2. Hỗn dịch được khử khí trong môi trường chân không và dẫn lọc bằng H_2 vài lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (45 psi) ở 50 °C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô để thu được 3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one (70,0 g, sản lượng 87,1 %) ở dạng dầu màu nâu đen.

Bước E: 1-Metylpiperiđin-2,3-đion. Dung dịch 3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one (50,0 g, 387,1 mmol) trong DCM (500 mL) được thêm vào 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-one (Dess-Martin periođinan, 197,0 g, 464,5 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC

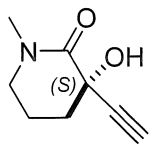
(10-40 % gradien, etyl axetat/DCM) để thu được 1-metylpiperiđin-2,3-đion (18,5 g) ở dạng chất rắn màu đỏ nhạt.

Bước F: 3-Hyđroxy-1-metyl-3-((trimetylsilyl)etynyl)piperiđin-2-one. Dung dịch etynyl(trimetyl)silan (11,6 g, 118 mmol) trong THF (100 mL) được thêm vào *n*-BuLi (35,4 mL, 2,5 M trong hexan) dưới -60 °C và hỗn hợp được khuấy ở -70 °C trong 0,5 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được thêm vào 1-metylpiperiđin-2,3-đion (7,50 g, 58,9 mmol) trong THF (150 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70 °C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp tạo thành được thêm vào AcOH (5,7 g). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô để thu được 3-hyđroxy-1-metyl-3-((trimetylsilyl)etynyl)piperiđin-2-one (26,5 g) thu được ở dạng chất lỏng màu đỏ, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước G: (*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one. Dung dịch 3-hyđroxy-1-metyl-3-((trimetylsilyl)etynyl)piperiđin-2-one (26,0 g, 115,4 mmol) trong MeOH (600 mL) được thêm vào K_2CO_3 (36,67 g, 265,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (15 % etyl axetat/DCM) để thu được raxemic-1-metylpiperiđin-2,3-đion (10 g), chất này được tinh chế thêm bằng.

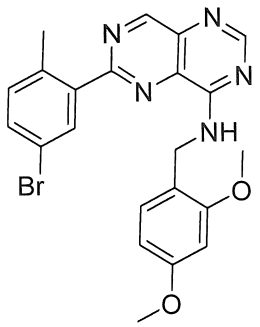
SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK AD (250 x 50 mm,10 µm); pha động: [0,1 %NH_3H_2O EtOH]; B%: 30 %) để thu được (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one (4,41 g, sản lượng 24,1 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt và (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one (4,67 g, sản lượng 26,4 %, >97 % ee). Dữ liệu cho (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,08; m/z tìm được, 153,80 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 (s, 1H), 3,32 – 3,36 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,24 – 2,33 (m, 2H), 1,89 – 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 107: (*S*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one.



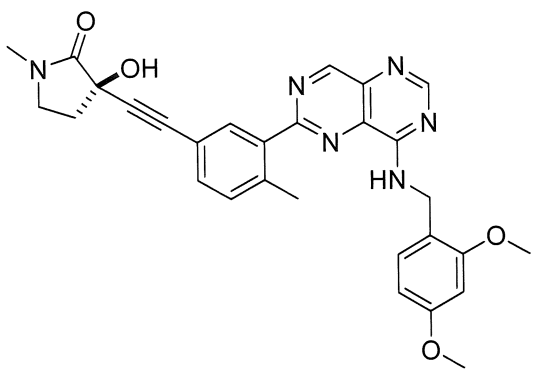
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 106 và sử dụng sự phân tách bất đối xứng đã mô tả để thu được (*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one (4,67 g, sản lượng 26,4 %, >97 % ee) thu được ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,08; m/z tìm được, 153,80 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 (s, 1H), 3,32 – 3,36 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,24 – 2,33 (m, 2H), 1,89 – 1,96 (m, 2H).

Chất trung gian 108: 6-(5-Bromo-2-metylphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin.



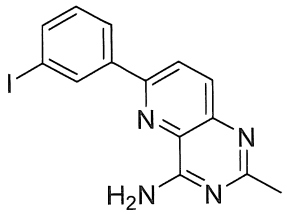
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Bước C của Chất trung gian 23 sử dụng axit (5-bromo-2-metylphenyl)boronic để thu được 6-(5-bromo-2-metylphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (180 mg, 30 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}BrN_5O_2$ 465,05 m/z tìm được 467,8 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 109: (*R*)-3-((3-(8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 69, sử dụng Chất trung gian 108 6-(5-bromo-2-metylphenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)pyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-4-amin và Chất trung gian 2 (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one để thu được (*R*)-3-((3-(8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (140 mg, 89 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}N_6O_4$, 524,2 m/z tìm được, 525,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 110: 6-(3-Iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin

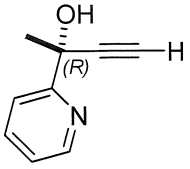


Bước A: 2-Metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. Bình đáy tròn 10 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào lần lượt axetonitril (3000 mL), 6-cloro-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (150 g, 0,77 mol), axit 4-(trimetylsilyl) phenylboronic (165 g, 0,85 mol), Cs_2CO_3 chứa nước (1 M, 750 mL) và $Pd(dppf)Cl_2$ (28,2 g, 38,5 mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 75 °C và duy trì ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, H_2O (2250 mL) được thêm vào và hỗn hợp còn được gia nhiệt ở 65 °C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được để nguội dần dần đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc, sau đó rửa với axetonitril/nước (1/3, 1800 mL) và làm khô trong chân không ở 45 °C để tạo ra 2-metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (261 g, 88 %) ở dạng chất rắn màu xám. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{20}N_4Si$, 308,15; m/z tìm được, 309,15 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44–8,34 (m, 3H), 8,05 (m, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 0,34 (s, 9H).

Bước B: 6-(3-Iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. Bình đáy tròn 10 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào CH_2Cl_2 (6 L) và 2-metyl-6-(3-(trimetylsilyl)phenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (300 g, 0,97 mol). Sau đó, dung

dịch ICl (395 g, 2,92 mol) trong DCM (1500 mL) được thêm từng giọt ở 15 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Chất kết tủa được phân lập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không ở 50 °C. Chất thô này được kết hợp với sản phẩm từ mẻ 100 g thứ hai, và chất rắn tạo thành được hòa tan trong DMSO (3750 mL). Sau đó, dung dịch K_2HPO_4 chứa nước (8 % khối lượng) được thêm từng giọt vào dung dịch ở trên và được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Chất kết tủa được phân lập bằng cách lọc, sau đó tạo huyền phù trong nước (8 L) ở 20 °C trong 4 giờ rồi làm khô để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn này được kết hợp với mẻ 360 g và chất rắn tạo thành còn được tạo huyền phù trong axetonitril (12 L) ở 60 °C trong 4 giờ, sau đó làm nguội đến 20 °C. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra 6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (905 g, 83 %) ở dạng chất rắn màu xám. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}IN_4$, 362,0; m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$.

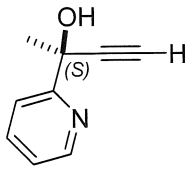
Chất trung gian 111: (*R*)-2-(Pyriđin-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Bình đáy tròn 1 L được nạp THF (200 mL), etynyltrimetylsilan (32,4 g, 330 mmol, 45,7 mL) trong môi trường khí N_2 ở -70 °C. Sau đó, *n*-BuLi (99,0 mL, 2,5 M trong hexan) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở -70 °C trong 0,5 giờ. Sau đó, 1-(pyriđin-2-yl)etan-1-one (20,0 g, 165 mmol, 18,5 mL) trong THF (100 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở -70 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được thêm vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (200 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (40 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được pha loãng với MeOH (400 mL) và K_2CO_3 (45,6 g, 330 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc đến khi khô và sau đó được pha loãng với etyl axetat (450 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước (150 mL) và nước muối (150 mL). Lớp hữu cơ tạo thành được

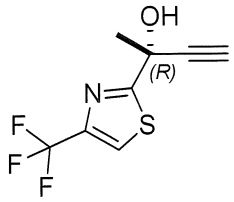
làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (10,0-20,0 % gradien, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được raxemic-2-(pyriđin-2-yl)but-3-yn-2-ol (15,5 g). Chất raxemic còn được phân tách bằng SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 x 50 mm, 10um); pha động: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 15 %) để thu được (*R*)-2-(pyriđin-2-yl)but-3-yn-2-ol (4,70 g, sản lượng 19,2 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và (*S*)-2-(pyriđin-2-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 112, 4,50 g, sản lượng 18,5 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. Dữ liệu cho (*R*)-2-(pyriđin-2-yl)but-3-yn-2-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho C_9H_9NO, 147,0; m/z tìm được, 148,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, *J* = 4,77 Hz, 1 H), 7,78 (td, *J* = 7,72, 1,63 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 5,50 (br s, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 1,80 (s, 3 H).

Chất trung gian 112: (*S*)-2-(Pyriđin-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 111 và sử dụng sự phân tách bất đối xứng đã mô tả để thu được (*S*)-2-(pyriđin-2-yl)but-3-yn-2-ol (4,50 g, sản lượng 18,5 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_9H_9NO, 147,0; m/z tìm được, 148,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, *J* = 4,77 Hz, 1 H), 7,78 (td, *J* = 7,72, 1,63 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 5,50 (br s, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 1,80 (s, 3 H).

Chất trung gian 113: (*R*)-2-(4-(Triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Bước A: Etyl 4-(triflometyl)thiazol-2-carboxylat. Dung dịch etyl 2-amino-2-thioxo-axetat (139 g, 1,05 mol) trong EtOH (1,1 L) được thêm vào 3-bromo-1,1,1-triflopropan-2-one (200 g, 1,05 mol, 108,7 mL). Huyền phù màu vàng được khuấy ở 90 °C trong 16 giờ. 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-ene (159 g, 1,05 mol, 158 mL) được thêm vào huyền phù này ở 15 °C. Dung dịch màu nâu tạo thành được khuấy ở 15 °C trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô, phần cặn được pha loãng với DCM (1 L), được rửa với nước (200 mL x 2) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (2-3 %, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được etyl 4-(triflometyl)thiazol-2-carboxylat (90,0, 35,1 %) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6F_3NO_2S$, 225,01; m/z tìm được, 225,9 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 4-(Triflometyl)thiazol-2-carboxylic. Dung dịch etyl 4-(triflometyl)thiazol-2-carboxylat (70,0 g, 311 mmol) trong THF (500 mL) và MeOH (500 mL) được thêm vào LiOH-H_2O (363 mL, 3 M). Huyền phù màu vàng được khuấy ở 15 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong nước (300 mL), được axit hóa đến độ pH xấp xỉ = 2 bằng cô đặc HCl và chất rắn màu vàng tạo thành được thu thập bằng cách lọc. Chất rắn được hòa tan trong etyl axetat (800 mL), được rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được nghiền nhỏ với ete dầu hỏa (500 mL), chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để thu được axit 4-(triflometyl)thiazol-2-carboxylic (50,0 g, 77,5 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

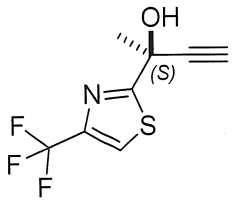
Bước C: *N*-metoxy-*N*-metyl-4-(triflometyl)thiazol-2-carboxamit. Dung dịch axit 4-(triflometyl)thiazol-2-carboxylic (40,0 g, 203 mmol) trong THF (400 mL) được thêm vào carbonylđiimiđazol (42,8 g, 264 mmol). Dung dịch màu nâu được gia nhiệt ở 40 °C trong 2 giờ. Muối *N*-metoxymetanamin hyđroclorua (25,7 g, 263,8 mmol) được thêm vào dung dịch này. Huyền phù màu vàng tạo thành được khuấy ở 15 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần cặn được tách chiết với etyl axetat (600 mL x 2), được rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (8-15 % gradien, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được *N*-metoxy-*N*-metyl-4-(triflometyl)thiazol-2-carboxamit (67,5 g, 66,4 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước D: 1-(4-(Triflometyl)thiazol-2-yl)etan-1-one. Dung dịch *N*-metoxy-*N*-metyl-4-(triflometyl)thiazol-2-carboxamit (67,5 g, 281 mmol) trong THF (700 mL) được thêm vào từng giọt MeMgCl (141 mL, 3 M trong THF) ở 0 °C. Dung dịch màu vàng tạo thành được khuấy ở 0-15 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (300 mL) và được tách chiết với etyl axetat (500 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (4-5 % gradien, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được 1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etan-1-one (45,0 g, 77,9 %) ở dạng dầu màu vàng.

Bước E: 2-(4-(Triflometyl)thiazol-2-yl)-4-(trimetylsilyl)but-3-yn-2-ol. Dung dịch etynyl(trimetyl)silan (44,0 g, 448 mmol, 62,1 mL) trong THF (350 mL) được thêm vào từng giọt *n*-BuLi (143,5 mL, 2,5 M trong hexan) ở -65 °C. Dung dịch màu vàng được khuấy ở -65 °C trong 1,5 giờ. Dung dịch 1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etan-1-one (35,0 g, 179 mmol) trong THF (50 mL) được thêm vào và dung dịch màu vàng tạo thành được khuấy ở -65 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (500 mL) và được tách chiết với etyl axetat (800 mL). Các chất hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được 2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-4-(trimetylsilyl)but-3-yn-2-ol,được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

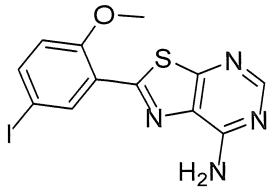
Bước F: 2-(4-(Triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol. 2-(4-(Triflometyl)thiazol-2-yl)-4-(trimetylsilyl)but-3-yn-2-ol được hòa tan trong MeOH (600 mL) và K_2CO_3 (49,6 g, 359 mmol) được thêm vào dung dịch tạo thành. Huyền phù màu vàng được khuấy ở 15 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, tách chiết với etyl axetat (600 mL x 2), được rửa với nước (200 mL) và nước muối (100 mL). Chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (4-5 %, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được raxemic 2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (34,0 g) ở dạng chất rắn màu vàng. Chất này được tinh chế bằng SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALCEL OD (250 x 50 mm,10 µm);pha động: [Neu-IPA];B%: 15 %) để thu được (*R*)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (10,0 g, 25,1 %, 99,3 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng, $[\alpha]^{20}_D$ = -64,4 (*c* = 0,1 trong MeOH) và (*S*)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 114, 14,0 g, 35,1 %, 93,2 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 114: (S)-2-(4-(Triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 113 và sử dụng sự phân tách bất đối xứng đã mô tả để thu được (*S*)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (14,0 g, 35,1 %, 93,2 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. $[\alpha]^{20}_D$ = +58,3 (*c* = 0,1 trong MeOH).

Chất trung gian 115: 2-(5-Iođo-2-metoxyphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin.



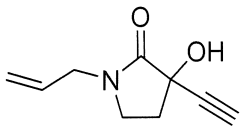
Bước A: 5-Iođo-2-metoxybenzoyl clorua. Oxalyl clorua (1,83 mL, 21,6 mmol) được thêm vào dung dịch axit 5-iođo-2-metoxybenzoic (2,0 g, 7,2 mmol), điclometan (20 mL) và DMF (0,2 mL) đã được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô để thu được 5-Iođo-2-metoxybenzoyl clorua (2,1 g) ở dạng dầu trong, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9IO_3$ (metyl ester) 292,0 m/z, tìm được 293,0 $[M+H]^+$.

Bước B: *N*-(4-Amino-6-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metoxybenzamit. 5-iođo-2-metoxybenzoyl clorua (2,1 g, thô) được thêm vào dung dịch 5,6-điaminopyrimiđin-4-ol (851 mg, 6,75 mmol), DIPEA (3,5 mL, 20 mmol) và 1,4-đioxan (30 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong CH_3CN (30 mL) và huyền phù được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa với CH_3CN (30 mL) và được làm khô để thu được *N*-(4-amino-6-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metoxybenzamit (1,5 g, 55 %) ở dạng chất rắn màu

vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{11}IN_4O_3$ 385,99 m/z, tìm được 387,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 2-(5-Iođo-2-metoxyphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin. *N*-(4-Amino-6-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-5-iođo-2-metoxybenzamit (500 mg, 1,30 mmol), P_2S_5 (863 mg, 3,88 mmol) và pyriđin (20 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 110 °C trong 1 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và điều chỉnh độ pH đến 7-8 bằng HCl 1N. Huyền phù được phân lập bằng cách lọc và bánh lọc được rửa với MeOH (10 mL) trước khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(5-Iođo-2-metoxyphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin (500 mg, thô) ở dạng chất rắn màu nâu. Chất thô này còn được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Xtimate C18 250 x 50 mm x 10 µm, (dung môi rửa giải: 55 % đến 85 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 % NH_3H_2O và NH_4HCO_3 10 mM) để thu được 2-(5-Iođo-2-metoxyphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-7-amin (300 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_9IN_4OS$ 384,0 m/z, tìm được 385,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 116: raxemic-1-Allyl-3-etynyl-3-hyđroxypyroliđin-2-one.



Bước A: Etyl 3-(allylamino)propanoat. Etyl acrylat (150 g, 1,50 mol, 163 mL) và prop-2-en-1-amin (85,5 g, 1,50 mol, 112 mL) trong EtOH (900 mL) được kết hợp ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 24 giờ. Chất tạo thành được cô đặc đến khi khô để thu được etyl 3-(allylamino)propanoat (240 g) ở dạng dầu màu nhạt.

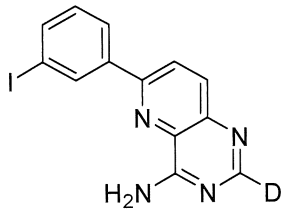
Bước B: Etyl 1-allyl-4,5-đioxopyroliđin-3-carboxylat. Natri (42,1 g, 1,83 mol) được thêm từng phần vào MeOH (993 mL) ở 25 °C, sau đó hỗn hợp được cô đặc. Phần cặn được thêm vào từ từ điisopropylet (900 mL) và etyl 3-(allylamino)propanoat (240 g, 1,53 mol). Sau đó, hỗn hợp này được thêm vào từng giọt dung dịch đietyl oxalat (223 g, 1,53 mol, 208 mL) trong điisopropylet (100 mL) ở 25 °C và khuấy. Sau 12 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được thêm vào etyl axetat (2000 mL) và H_2O (1000 mL). Lớp nước được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 3). Hỗn hợp chất hữu

cơ được cô đặc đến khi khô để thu được etyl 1-allyl-4,5-đioxopyroliđin-3-carboxylat (300 g) ở dạng dầu màu vàng.

Bước C: 1-Allylpyroliđin-2,3-đion. Etyl 1-allyl-4,5-đioxopyroliđin-3-carboxylat (150 g, 710 mmol) được kết hợp với HCl (1,65 L, độ tinh khiết 10 %) ở 25 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến 25 °C và được tách chiết với DCM (1500 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (20:1 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 1-allylpyroliđin-2,3-đion (50,0 g, 25,3 %) ở dạng dầu màu cam.

Bước D: 1-Allyl-3-etynyl-3-hyđroxypyroliđin-2-one. Hỗn hợp etynyl(trimetyl)silan (35,3 g, 359 mmol, 49,8 mL) trong THF (300 mL) được thêm vào *n*-BuLi (108 mL, 2,5 M trong hexan) ở -70 °C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở -70 °C trong 30 phút, sau đó hỗn hợp được thêm vào dung dịch 1-allylpyroliđin-2,3-đion (25,0 g, 179 mmol) trong THF (500 mL) ở -70 °C. Sau khi thêm, phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào AcOH (10,0 ml) và hỗn hợp này được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được pha loãng trong MeOH (1000 mL) và K_2CO_3 (100 g) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:0 gradien, DCM/MeOH) để thu được raxemic-1-allyl-3-etynyl-3-hyđroxypyroliđin-2-one (5,60 g,18,7 %) ở dạng dầu màu cam. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}NO_2$, 165,08; m/z tìm được, 166,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,69 – 5,76 (m, 1H), 5,19 – 5,23 (m, 2H), 4,21 (br s, 1H), 3,91 – 3,93 (m, 2H), 3,31 – 3,38 (m, 2H), 2,31 – 2,56 (m, 2H), 2,23 – 2,29 (m, 1H).

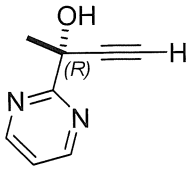
Chất trung gian 117: 6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-*d*-4-amin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 110, sử dụng 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin trong Bước A để thu

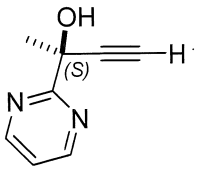
được 6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-*d*-4-amin (135 g, 88 %) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_8DIN_4$, 348,99; m/z tìm được, 350,0 [M+H]+. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,34 (m, 1H).

Chất trung gian 118: (*R*)-2-(Pyrimiđin-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 111, sử dụng 1-(pyrimiđin-2-yl)etan-1-one và SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK IC (250 x 50 mm, 10 µm); pha động: [0,1 %NH_3H_2O, EtOH]; B%: 15 %) để thu được (*R*)-2-(pyrimiđin-2-yl)but-3-yn-2-ol (4,29 g, 85,4 %, > 97 % ee) ở dạng dầu màu nâu và (*S*)-2-(pyrimiđin-2-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 119, 4,40 g, 86,1 %, > 97 % ee). Dữ liệu cho (*R*)-2-(Pyrimiđin-2-yl)but-3-yn-2-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_2O$, 148,0; m/z tìm được, 148,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J* = 5,02 Hz, 2 H), 7,31 (t, *J* =4,89 Hz, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 1,92 (s, 3 H).

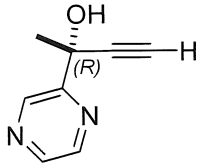
Chất trung gian 119: (*S*)-2-(Pyrimiđin-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 111, sử dụng 1-(pyrimiđin-2-yl)etan-1-one và SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK IC (250 x 50 mm, 10 µm); pha động: [0,1 %NH_3H_2O, EtOH]; B%: 15 %) để thu được (*S*)-2-(pyrimiđin-2-yl)but-3-yn-2-ol (4,40 g, 86,1 %, > 97 % ee)

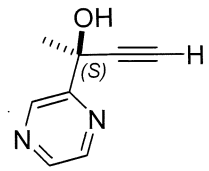
ở dạng dầu màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_2O$, 148,0; m/z tìm được, 148,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, J = 5,02 Hz, 2 H), 7,31 (t, J =4,89 Hz, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 1,92 (s, 3 H).

Chất trung gian 120: (*R*)-2-(Pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 111, sử dụng 1-(pyrazin-2-yl)etan-1-one và SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK AD (250 x 50 mm, 10 µm); pha động: [0,1 %NH_3H_2O-MeOH]; B%: 10 %-10 %) để thu được (*R*)-2-(pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol (5,71 g, 23,5 %, >97 % ee) ở dạng dầu màu nâu và (*S*)-2-(pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol (6,11 g, 25,1 %, >97 % ee). Dữ liệu cho (*R*)-2-(pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_2O$, 148,0; m/z tìm được, 148,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,51 - 8,55 (m, 1 H), 2,65 (s, 1 H), 1,86 (s, 3 H).

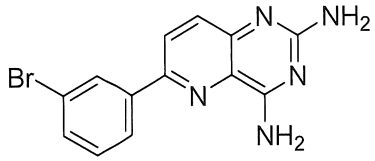
Chất trung gian 121: (*S*)-2-(Pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 111, sử dụng 1-(pyrazin-2-yl)etan-1-one và SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK AD (250 x 50 mm, 10 µm); pha động: [0,1 %NH_3H_2O-MeOH]; B%: 10 %-10 %) để thu được (*S*)-2-(pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol (6,11 g, 25,1 %, >97 % ee) ở dạng dầu màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_2O$,

148,0; m/z tìm được, 148,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,51 - 8,55 (m, 1 H), 2,65 (s, 1 H), 1,86 (s, 3 H).

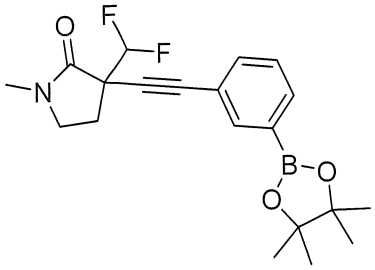
Chất trung gian 122. 6-(3-Bromophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2,4-điamin.



Bước A: 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2,4-điamin. NaOH (1,66 g, 7,82 mmol) được thêm vào dung dịch 3-amino-6-clopicolinonitril (300 mg, 1,95 mmol), guaniđin hyđroclorua (224 mg, 2,35 mmol) và CH_3CH_2OH (30 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong 4 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và đổ hỗn hợp vào nước (70 mL). Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và nghiền nhỏ bằng etyl axetat: metanol (10:1, 300 mL). Chất rắn tạo thành được làm khô để thu được 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2,4-điamin (270 mg, thô), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6ClN_5$ 195,0 m/z tìm được 196,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 6-(3-Bromophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2,4-điamin. 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2,4-điamin (200 mg, 1,02 mmol), 2-(3-bromophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (286 mg, 1,01 mmol), Cs_2CO_3 (899 mg, 2,76 mmol), DMF (4 mL) và H_2O (2 mL) được thêm vào ống dùng cho vi sóng. Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (67,3 mg, 0,09 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong 1 giờ. Sau khi được để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô để thu được 6-(3-bromophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2,4-điamin (200 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}BrN_5$ 315,0 m/z tìm được 316,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 123: raxemic-3-(Điflometyl)-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



Bước A: Metyl 1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carboxylat. LiHMDS (120 mL, 1 M trong THF) được thêm vào dung dịch 1-metylpyroliđin-2-one (10,0 g, 101 mmol) trong THF (100 mL) ở -78 °C (đá khô/etanol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch metyl carbon clo hóa (10,91 g, 116 mmol) và THF (50 mL) được thêm vào từng giọt ở -78 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (200 mL) và được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (300 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:3 gradien, ete dầu hỏa: etyl axetat) để thu được metyl 1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carboxylat (4 g, 25 %) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,74 (s, 3H), 3,54 - 3,28 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 1H).

Bước B: Metyl 3-(điflometyl)-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carboxylat. LiHMDS (24 mL, 1 M trong THF) được thêm vào dung dịch metyl 1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carboxylat (2,5 g, 16 mmol) và THF (50 mL) ở -78 °C (đá khô/etanol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ trước khi làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí clođiflometan (15 psi) trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (200 mL) và tách chiết với etyl axetat (200 x 3 mL). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (300 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:2 gradien, ete dầu hỏa: etyl axetat) để thu được metyl 3-(điflometyl)-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carboxylat (2,3 g, 67 %) ở dạng dầu không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}F_2NO_3$ 207,1 m/z tìm được 207,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,65 - 6,22 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H).

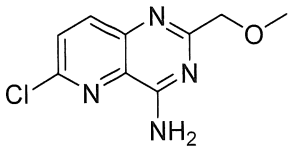
Bước C: 3-(Điflometyl)-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carbalđehyt. DIBAL-H (10 mL, 1 M trong toluen) được thêm vào ở -60 °C (đá khô/etanol) dung dịch metyl 3-

(điflometyl)-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carboxylat (1,0 g, 4,8 mmol) và metylen clorua (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở -60 °C trước khi dập tắt bằng 1N HCl (50 mL) và warming đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được tách chiết với metylen clorua (50 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3-(điflometyl)-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carbalđehyt (900 mg) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_9F_2NO_2$ 177,2 m/z tìm được 178,1 $[M+H]^+$.

Bước D: 3-(Điflometyl)-3-etynyl-1-metylpyroliđin-2-one. K_2CO_3 (1,4 g, 10 mmol) được thêm vào hỗn hợp 3-(điflometyl)-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-carbalđehyt (900 mg), đimetyl (1-điazo-2-oxopropyl)phosphonat (1,95 g, 10,2 mmol) và MeOH (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với etyl axetat (10 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa: etyl axetat) để thu được 3-(điflometyl)-3-etynyl-1-metylpyroliđin-2-one (500 mg) ở dạng dầu không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9F_2NO$ 173,1 m/z tìm được 174,1 $[M+H]^+$.

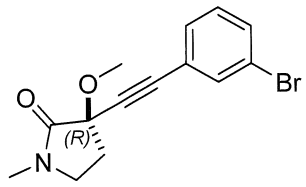
Bước E: 3-(Điflometyl)-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one. 2-(3-Iođophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (280 mg, 0,85 mmol), 3-(điflometyl)-3-etynyl-1-metylpyroliđin-2-one (130 mg, 0,75 mmol), TEA (2,5 mL) và DMF (2,5 mL) được thêm vào ống dùng cho vi sóng. Hỗn hợp được thổi khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53 mg, 0,076 mmol) và CuI (29 mg, 0,15 mmol). Hỗn hợp được thổi khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 70 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được đổ vào LiCl chứa nước (4 % trong nước, 20 mL) và được tách chiết với etyl axetat (20 mL x 4). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được hỗn hợp 3-(điflometyl)-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one và axit (3-((3-(điflometyl)-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)boronic (360 mg) ở dạng dầu màu nâu, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BF_2NO_3$ 375,2 m/z tìm được 376,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 124. 6-Cloro-2-(metoxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



6-Cloro-2-(metoxymetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 96, sử dụng 2-metoxyaxetimiđamit hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_9H_9ClN_4O$, 224,1; m/z tìm được, 225,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

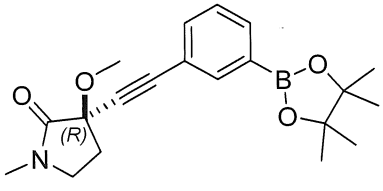
Chất trung gian 125: (*R*)-3-((3-Bromophenyl)etynyl)-3-metoxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Natri hyđrua trong dầu khoáng (41 mg, độ tinh khiết 60 %, 1,0 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch (*R*)-3-((3-bromophenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (200 mg, 0,68 mmol) và DMF (6 mL) đã được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Sau đó, iođometan (1,6 g, 11 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp trên ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được tách chiết với etyl axetat (15 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 1:4 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được (*R*)-3-((3-bromophenyl)etynyl)-3-metoxy-1-metylpyroliđin-2-one (200 mg, 95 %) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{14}BrNO_2$ 307,0 m/z tìm được 310,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

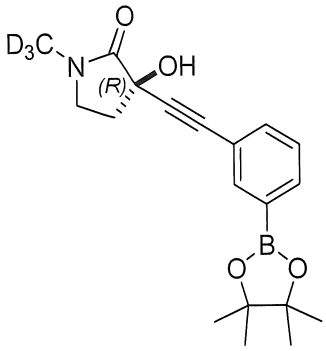
d_6) δ 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H).

Chất trung gian 126: (*R*)-3-Metoxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



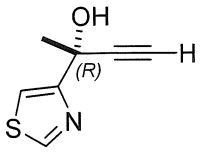
(*R*)-3-((3-Bromophenyl)etynyl)-3-metoxy-1-metylpyroliđin-2-one (150 mg, 0,487 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (136 mg, 0,536 mmol), KOAc (143 mg, 1,46 mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (4 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0,049 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy trong khi gia nhiệt ở 100 °C trong 1 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với etyl axetat (15 mL) và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được (*R*)-3-metoxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (200 mg, 51 %) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{26}BNO_4$ 355,2 m/z tìm được 356,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 127: (*R*)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



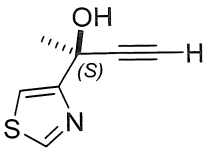
(*R*)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 4, sử dụng Chất trung gian 45 [(*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one]. Cho $C_{19}H_{21}D_3BNO_4$, 344,2; m/z tìm được, 345,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 128: (*R*)-2-(Thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol.



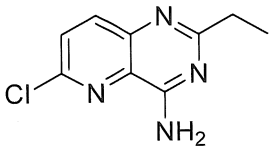
(*R*)-2-(Thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 111, sử dụng 1-(thiazol-4-yl)etan-1-one và SFC điều chế bất đối xứng (DAICEL CHIRALCEL OD (250 x 50 mm, 10 µm);pha động: [0,1 % NH_3H_2O EtOH];B%: 20 %-20 %) để thu được (*R*)-2-(thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol (6,80 g, 29,2 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và (*S*)-2-(thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol (Chất trung gian 129, 6,80 g, 29,5 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. Dữ liệu cho (*R*)- 2-(thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol: MS (ESI): khối lượng được tính cho C_7H_7NOS, 153,0; m/z tìm được, 153,8 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, J =2,0 Hz, 1 H), 3,72 (br s, 1 H), 2,64 (s, 1 H), 1,91 (s, 3 H). $[\alpha]^{20}_D$ = -36,5 (c = 0,01 trong MeOH).

Chất trung gian 129: (S)-2-(Thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol.



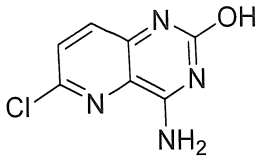
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 128, sử dụng phương pháp SFC điều chế bất đối xứng để thu được (*S*)-2-(thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol (6,80 g, 29,5 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_7H_7NOS, 153,0; m/z tìm được, 153,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,72 (br s, 1 H), 2,64 (s, 1 H), 1,91 (s, 3 H). $[\alpha]^{20}_D$ = +38,4 (c = 0,01 trong MeOH).

Chất trung gian 130: 6-Cloro-2-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



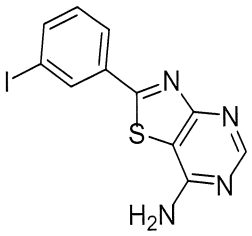
Lọ chứa 3-amino-6-clopyriđin-2-carboxylic (500 mg, 3,26 mmol) được thêm vào propionamiđin hyđroclorua (553 mg, 5,10 mmol) và kali phosphat (2,81 g, 13,2 mmol), sau đó là THF (15 mL). Lọ được đậy kín, sục khí nitơ và được gia nhiệt ở 80 °C trong lớp phủ nhôm gia nhiệt. Sau 22 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được pha loãng với nước (khoảng 60 mL) và được gia nhiệt ở 70 °C trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội dần dần đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 90 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa với nước (50 mL), và sau đó là với Et_2O (50 mL) để thu được 6-cloro-2-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (601 mg, 51 %) ở dạng chất rắn hơi xám. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9ClN_4$, 208,1; m/z tìm được, 209,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,78 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Chất trung gian 131. 4-Amino-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-ol.



Bước A: 4-Amino-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-ol. 3-Amino-6-clopicolinonitril (500 mg, 3,26 mmol) và urea (980 mg, 16,3 mmol) được gia nhiệt ở 175 °C trong 30 phút trong môi trường khí Ar. Hỗn hợp được đổ vào H_2O (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và bánh lọc được rửa với H_2O (20 mL) trước khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được đổ vào $CHCl_3$ (20 mL) và được gia nhiệt ở 50 °C trong 2 giờ. Huyền phù được phân lập bằng cách lọc trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và bánh lọc được rửa với $CHCl_3$ (15 mL). Chất rắn được thêm vào dung dịch DMSO: DMF (1:1, 8 mL) và được gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và bánh lọc được rửa với DMF (5 mL). Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4-amino-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-ol (180 mg, 28 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5ClN_4O$ 196,0 m/z tìm được 197,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 132: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-7-amin.



Bước A: *N*-(6-Cloro-5-flopyrimiđin-4-yl)-3-iođobenzamit. Natri hyđrua trong dầu khoáng (1,08 g, 27,0 mmol, độ tinh khiết 60 %) được thêm vào dung dịch 6-cloro-5-flopyrimiđin-4-amin (2,00 g, 13,6 mmol) và DMF (50 mL) đã được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng, sau đó được xử lý bằng 3-iođobenzoyl clorua (3,97 g, 14,9 mmol). Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi được dập tắt bằng H_2O (200 mL) và tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được *N*-(6-cloro-5-flopyrimiđin-4-yl)-3-iođobenzamit (3,7 g) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_6ClFIN_3O$ 376,9 m/z tìm được 377,7 $[M+H]^+$.

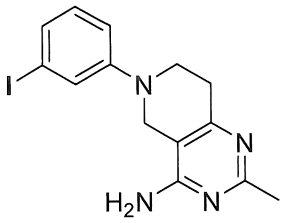
Bước B: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-7-thiol. *N*-(6-Cloro-5-flopyrimiđin-4-yl)-3-iođobenzamit (500 mg, 1,32 mmol), P_2S_5 (883 mg, 3,97 mmol) và pyriđin (20 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 110 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và điều chỉnh pH đến pH = 7-8 bằng HCl 1N. Huyền phù được phân lập bằng cách lọc và bánh lọc được rửa với MeOH (30 mL) trước khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-7-thiol (500 mg) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_6IN_3S_2$ 370,9 m/z tìm được 372,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 2-(3-Iođophenyl)-7-(metylthio)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin. MeI (4,0 g, 28 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-7-thiol (1,10 g, 2,96 mmol), Et_3N (1,45 ml, 10,4 mmol) và DMSO (50 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường khí N_2 trước khi đổ vào nước (100 mL) và tách chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được 2-(3-iođophenyl)-7-(metylthio)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin (820 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_8IN_3S_2$ 384,9 m/z tìm được 385,8 $[M+H]^+$.

Bước D: 2-(3-Iođophenyl)-7-(metylsulfonyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin. Axit *m*-cloperbenzoic (470 mg, 2,18 mmol, độ tinh khiết 80 %) được thêm vào hỗn hợp 2-(3-iođophenyl)-7-(metylthio)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin (700 mg, 1,82 mmol) và điclometan (30 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp tạo thành được đổ vào H_2O (300 mL). Huyền phù tạo thành được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa với H_2O (50 mL) và được để riêng. Lớp nước của dịch lọc được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3), hỗn hợp chiết xuất được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được kết hợp với bánh lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(3-iođophenyl)-7-(metylsulfonyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin (1 g) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_8IN_3O_2S_2$ 416,9 m/z tìm được 417,9 $[M+H]^+$.

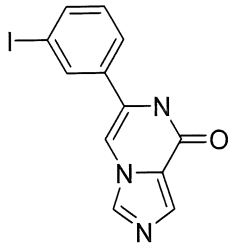
Bước E: 2-(3-Iođophenyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-7-amin. 2-(3-Iođophenyl)-7-(metylsulfonyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin (900 mg, 2,16 mmol), $NH_3•H_2O$ cô đặc (25 mL, 28 %) và 1,4-đioxan (50 mL) được thêm vào bình đáy tròn 250 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi điều chỉnh pH đến pH = 7-8 bằng HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành lần lượt được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 1:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) và bằng HPLC điều chế pha đảo (Xtimate C18 150 x 25 mm, 5 µm, (dung môi rửa giải: 23 % đến 53 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để thu được 2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimiđin-7-amin (240 mg, 30 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7IN_4S$ 353,9 m/z tìm được 355,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 133: 6-(3-Iođophenyl)-2-metyl-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 83, sử dụng axetamiđin hyđroclorua trong Bước C để thu được 6-(3-iođophenyl)-2-metyl-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-amin (100 mg, 46 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{15}IN_4$ 366,0 m/z tìm được 367,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 134: 5-(3-Iođophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-3-amin.



Bước A: Metyl 1-trityl-1*H*-imiđazol-4-carboxylat. Hỗn hợp metyl 1*H*-imiđazol-5-carboxylat (25,0 g, 198 mmol), triphenylmetyl clorua (55,3 g, 198 mmol) và TEA (30,1 g, 297 mmol, 41,4 mL) trong CH_3CN (900 mL) được khuấy ở 25 °C trong 20 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được pha loãng với nước (1 L) và hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (200 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được metyl 1-trityl-1*H*-imiđazol-4-carboxylat (71,0 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

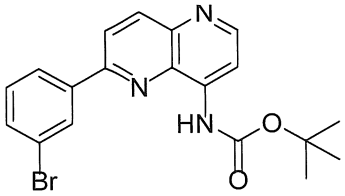
Bước B: 1-(2-(3-Iođophenyl)-2-oxoetyl)-5-(metoxycarbonyl)-3-trityl-1*H*-imiđazol-3-i. Hỗn hợp 2-bromo-1-(3-iođophenyl)etan-1-one (28,4 g, 76,9 mmol), metyl 1-trityl-1*H*-imiđazol-4-carboxylat (25,0 g, 76,9 mmol) trong CH_3CN (500 mL) được gia nhiệt ở 80 °C trong 3 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô để thu được 1-(2-(3-iođophenyl)-2-oxoetyl)-5-(metoxycarbonyl)-3-trityl-1*H*-imiđazol-3-i (47,2 g) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{26}IN_2O_3^+$, 613,1 m/z tìm được, 613,1 $[M]^+$.

Bước C: Metyl 1-(2-(3-iođophenyl)-2-oxoetyl)-1*H*-imiđazol-5-carboxylat. Hỗn hợp 1-(2-(3-iođophenyl)-2-oxoetyl)-5-(metoxycarbonyl)-3-trityl-1H-imiđazol-3-ium (47,2 g, 76,9 mmol) trong AcOH (250 mL) và H_2O (50 mL) được gia nhiệt ở 80 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến thể tích xấp xỉ 200 mL, được pha loãng với nước (300 mL) và hỗn hợp tạo thành được tách chiết với EtOAc (100 mL x 5). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (100 mL), nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế FCC (0-80 % gradien, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được metyl 1-(2-(3-iođophenyl)-2-oxoetyl)-1H-imiđazol-5-carboxylat (5,35 g) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước D: 6-(3-Iođophenyl)imiđazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-one. Hỗn hợp metyl 1-(2-(3-iođophenyl)-2-oxoetyl)-1*H*-imiđazol-5-carboxylat (6,85 g, 18,5 mmol) và NH_4OAc (14,3 g, 185 mmol) trong đioxan (150 mL) được gia nhiệt ở 100 °C trong 50 giờ ở môi trường khí N_2. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và thêm vào etyl axetat (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và được lọc. Bánh lọc được rửa với etyl axetat (50 mL x 2) và được làm khô để thu được 6-(3-iođophenyl)imiđazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-one (5,40 g, 85,3 %) ở

dạng chất rắn màu xám. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_8IN_3O$, 336,9; m/z tìm được, 337,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,31– 7,27 (m, 1H).

Chất trung gian 135: *tert*-Butyl (6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-yl)carbamat.



Bước A: 6-Bromo-1,5-naphtyriđin-4-ol. Trimetylsilyl bromua (3,0 mL, 23 mmol) được thêm vào từng giọt dung dịch 6-cloro-1,5-naphtyriđin-4-ol (0,5 g, 2,8 mmol) và CH_3CN (40 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 85 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được thêm vào H_2O (40 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc và bánh lọc được rửa với H_2O (10 mL) trước khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6-bromo-1,5-naphtyriđin-4-ol (1 g) ở dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_5BrN_2O$ 224,0 m/z tìm được 225,1 $[M+H]^+$.

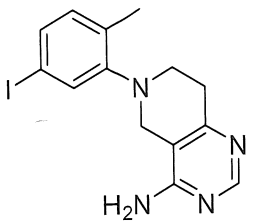
Bước B: 6-(3-Bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-ol. $Pd(dppf)Cl_2$ (168 mg, 0,23 mmol) được thêm vào hỗn hợp 6-bromo-1,5-naphtyriđin-4-ol, (1,00 g, 4,44 mmol), 2-(3-bromophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (629 mg, 2,22 mmol), Cs_2CO_3 (2,17 g, 6,67 mmol), 1,4-đioxan (40 mL) và H_2O (10 mL) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 16 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với MeOH (40 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 0:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat, sau đó 1:0 đến 4:1 građien, điclometan/metanol) để thu được 6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-ol (850 mg, thô) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9BrN_2O$ 300,0 m/z tìm được 303,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 2-(3-Bromophenyl)-8-cloro-1,5-naphtyriđin. Dung dịch 6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-ol, (800 mg, thô) và $POCl_3$ (38,1 g, 249 mmol) được khuấy ở 110 °C trong 16 giờ. Sau thời gian đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được thêm vào H_2O (40 mL) và pH được điều chỉnh thành 7 bằng NaOH (2 M trong nước). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (50 mL x 4). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:4 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-1,5-naphtyriđin (450 mg) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_8BrClN_2$ 319,0 m/z tìm được 320,7 $[M+H]^+$.

Bước D: 6-(3-Bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-amin. MeOH (20 mL) được cho sủi bọt khí NH_3 (> 1,3 M) ở -78 °C (đá khô/EtOH) trong hơn 30 phút. Dung dịch NH_3•MeOH tạo thành và 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-1,5-naphtyriđin, (400 mg, 1,25 mmol) được thêm vào ống đậy kín 50 mL. Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C trong 36 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được cô đặc đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Xtimate C18 250 x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 40 % đến 70 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 % NH_3•H_2O và NH_4HCO_3 10 mM) để thu được 6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-amin (200 mg, 53 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}BrN_3$ 299,0 m/z tìm được 301,0 $[M+H]^+$.

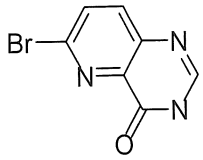
Bước E: *tert*-Butyl (6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-yl)carbamat. Boc_2O (116 mg, 0,53 mmol) được thêm vào dung dịch 6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-amin, (40 mg, 0,133 mmol), TEA (0,24 mL, 1,4 mmol) và điclometan (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô để thu được *tert*-butyl (6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-yl)carbamat (53 mg) ở dạng dầu màu nâu, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}BrN_3O_2$ 399,1 m/z tìm được 400,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 136: 6-(5-Iođo-2-metylphenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-amin.



6-(5-Iođo-2-metylphenyl)-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 83, sử dụng 5-iođo-2-metylanilin trong Bước A để thu được (70 mg, 62 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{15}IN_4$ 366,0 m/z tìm được 366,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 137: 6-Bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one.

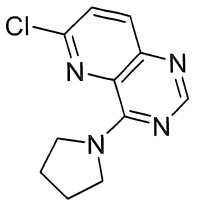


Bước A: 6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. 3-Amino-6-clopicolinamit (500 mg, 2,91 mmol) được thêm vào đietoxymetyl axetat (4 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 16 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được nghiền nhỏ với CH_3Cl (3 mL) ở 50 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, huyền phù được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa với CH_3Cl (1 mL) trước khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (800 mg) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4ClN_3O$ 181,0 m/z tìm được 181,8 $[M+H]^+$.

Bước B: 6-Bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one. Trimetylsilyl bromua (2,9 mL, 22 mmol) được thêm vào từng giọt dung dịch 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one, (500 mg, 2,75 mmol) và DMF (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 85 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và đổ hỗn hợp vào H_2O (20 mL). Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được đổ vào DMF (20 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Huyền phù được phân lập qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa với DMF (10 mL) trước khi khô trong điều

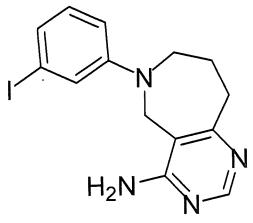
kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Xtimate C18 250 x 25 mm, 5 µm (dung môi rửa giải: 5 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để thu được 6-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (100 mg) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4BrN_3O$ 225,0 m/z tìm được 247,8 $[M+Na]^+$.

Chất trung gian 138: 6-Cloro-4-(pyroliđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng pyroliđin để thu được 6-cloro-4-(pyroliđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (165 mg) ở dạng chất rắn màu cam nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}ClN_4$, 234,1; m/z tìm được, 235,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05 (dq, J = 41,8, 6,9 Hz, 4H).

Chất trung gian 139: 6-(3-Iođophenyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-4-amin.



Bước A: *tert*-Butyl 4-hyđroxy-5,7,8,9-tetrahyđro-6*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-6-carboxylat. 1-*tert*-Butyl 4-etyl 5-oxoazepan-1,4-đicarboxylat (2,0 g, 7,0 mmol) được thêm vào dung dịch formimiđamit axetat (1,1 g, 11 mmol), natri metoxit (1,7 mg, 31 mmol) và metanol (15 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong 6 giờ trước khi

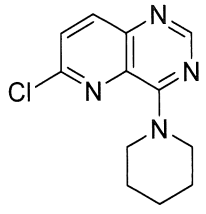
làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp vào nước (20 mL), điều chỉnh đến pH = 7 bằng HCl 1M và sau đó tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 10:1 gradien, etyl axetat/metanol) để thu được *tert*-butyl 4-hydroxy-5,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6-carboxylat (1,5 g, 81 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{19}N_3O_3$ 265,1 m/z tìm được 266,2 $[M+H]^+$. Bước B: *tert*-Butyl 4-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)-5,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6-carboxylat. (Benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat) (3,3 g, 7,5 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl-4-hydroxy-8,9-đihydro-5*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6(7*H*)-carboxylat (1,5 g, 5,7 mmol), 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-ene (1,7 mL, 7,5 mmol) và DMF (20 mL). Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm vào (2,4-đimetoxyphenyl)metanamin (1,8 mL, 11 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp vào H_2O (300 mL) và tách chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat), sau đó HPLC pha đảo điều chế (Phenomenex luna C18 250 x 50 mm x 10 um (dung môi rửa giải: 10 % đến 45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) để thu được *tert*-butyl 4-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)-5,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6-carboxylat (770 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{22}H_{30}N_4O_4$, 414,2 m/z tìm được, 415,3 $[M+H]^+$.

Bước C: *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[5,4-c]azepin-4-amin. *tert*-Butyl 4-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)-8,9-đihydro-5*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6(7*H*)-carboxylat (1,3 g, 3,1 mmol) được thêm vào dung dịch HCl (6 mL, 4N trong 1,4-đioxan). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Huyền phù được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (cột Xtimate C18 150 x 40 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 2 % đến 32 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) để thu được *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[5,4-c]azepin-4-amin (350 mg, 34 %) ở dạng dầu không màu. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{17}H_{22}N_4O_2$, 314,2 m/z tìm được, 315,2 $[M+H]^+$.

Bước D: *N*-(2,4-Đimetoxybenzyl)-6-(3-iođophenyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-4-amin. Pyriđin 1-oxit (261 mg, 2,74 mmol) được thêm vào huyền phù khuấy trước *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-4-amin (330 mg, 0,92 mmol), axit (3-iođophenyl)boronic (681 mg, 2,75 mmol), $Cu(OAc)_2$ (249 mg, 1,37 mmol), pyriđin (253 mg, 3,20 mmol), rây phân tử 4 Å (2 g) và DMF (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ trong không khí. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite®. Dịch lọc được pha loãng với H_2O (60 mL) và được tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (5:1 đến 0:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-6-(3-iođophenyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-4-amin (160 mg, 34 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{25}IN_4O_2$ 516,1 m/z, tìm được 517,1 $[M+1]^+$.

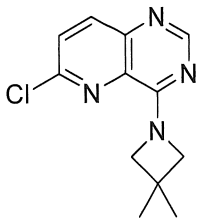
Bước E: 6-(3-Iođophenyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-4-amin. TFA (6 mL) được thêm vào *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-6-(3-iođophenyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-4-amin (160 mg, 0,31 mmol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 60 °C trong 5 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (cột Boston Green ODS C18 150 x 30 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 30 % đến 60 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 %NH_3•H_2O+NH_4HCO_3 10 mM) để thu được *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-6-(3-iođophenyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5*H*-pyrimiđo[5,4-*c*]azepin-4-amin (60 mg, 53 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{15}IN_4$ 366,0 m/z, tìm được 367,1 $[M+1]^+$.

Chất trung gian 140: 6-Cloro-4-(piperiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin.



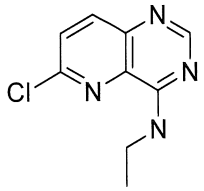
6-Cloro-4-(piperiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng piperiđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{13}ClN_4$, 248,1; m/z tìm được, 249,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 4H), 1,92 - 1,67 (m, 6H).

Chất trung gian 141: 6-Cloro-4-(3,3-đimetylazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



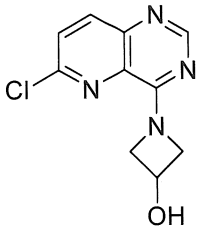
6-Cloro-4-(3,3-đimetylazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng 3,3-đimetylazetiđin hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{13}ClN_4$, 248,1; m/z tìm được, 249,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 0,9 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 1,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H).

Chất trung gian 142: 6-Cloro-*N*-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



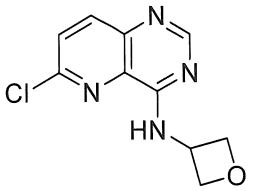
6-Cloro-*N*-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25 sử dụng etylamin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9ClN_4$, 208,1; m/z tìm được, 209,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,69 (qd, J = 7,3, 5,8 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Chất trung gian 143: 1-(6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-ol.



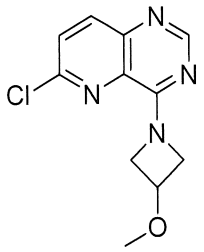
1-(6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-ol được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng azetiđin-3-ol hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{10}H_9ClN_4O$, 236,1; m/z tìm được, 237,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 144: 6-Cloro-*N*-(oxetan-3-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



6-Cloro-*N*-(oxetan-3-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25 sử dụng oxetan-3-amin. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{10}H_9ClN_4O$, 236,1; m/z tìm được, 237,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,38 - 5,45 (m, 1H), 5,17 - 5,01 (m, 2H), 4,74 - 4,76 (m, 2H).

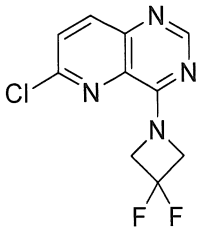
Chất trung gian 145: 6-Cloro-4-(3-metoxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



6-Cloro-4-(3-metoxyazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng 3-metoxyazetiđin hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{11}H_{11}ClN_4O$, 250,1; m/z tìm được,

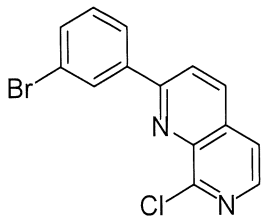
251,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 12,0, 6,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,40 (tt, J = 6,3, 4,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H).

Chất trung gian 146: 6-Cloro-4-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



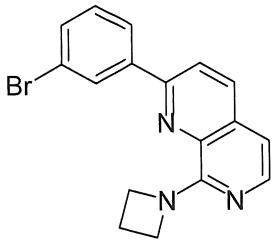
6-Cloro-4-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng 3,3-đifloazetiđin hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7ClF_2N_4$, 256,0; m/z tìm được, 257,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -100,96 (m).

Chất trung gian 147: 2-(3-Bromophenyl)-8-cloro-1,7-naphtyriđin.



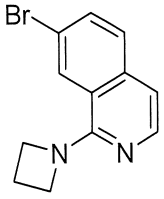
Dung dịch 2-(3-bromophenyl)-1,7-naphtyriđin-8-ol (690 mg, 2,29 mmol) và $POCl_3$ (32,5 g, 212 mmol) được gia nhiệt ở 110 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:4 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-1,7-naphtyriđin (390 mg, 47 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_8BrClN_2$ 318,0 m/z tìm được 321,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 148: 8-(Azetiđin-1-yl)-2-(3-bromophenyl)-1,7-naphtyriđin.



Azetiđin (152 mg, 2,66 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-(3-bromophenyl)-8-cloro-1,7-naphtyriđin (340 mg, 1,06 mmol), DIPEA (0,74 mL, 4,2 mmol) và DMF (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 1,5 giờ. Azetiđin (152 mg, 2,66 mmol) và DIPEA (0,35 mL, 2,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 1,5 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp vào H_2O (20 mL) và tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 0:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) và HPLC pha đảo điều chế (Xtimate C18 250 x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 70 % đến 100 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 %NH_3 •H_2O+ NH_4HCO_3 10 mM) để thu được 8-(azetiđin-1-yl)-2-(3-bromophenyl)-1,7-naphtyriđin (130 mg, 28 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}BrN_3$ 339,04 m/z tìm được 340,0 $[M+H]^+$.

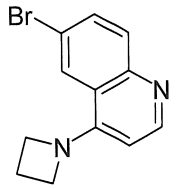
Chất trung gian 149:1-(Azetiđin-1-yl)-7-bromoisoquinolin.



Azetiđin (589 mg, 10,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp 7-bromo-1-cloisoquinolin (500 mg, 2,06 mmol), DIPEA (2,2 mL, 12,6 mmol) và DMF (6 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 4 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Azetiđin bổ sung (589 mg, 10,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 12 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp vào H_2O (20 mL) và tách chiết

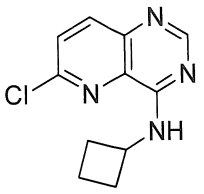
với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 2:3 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 1-(azetiđin-1-yl)-7-bromoisoquinolin (450 mg, 79 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{11}BrN_2$ 262,0 m/z tìm được 265,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 2H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,38 - 2,26 (m, 2H).

Chất trung gian 150: 4-(Azetiđin-1-yl)-6-bromoquinolin.



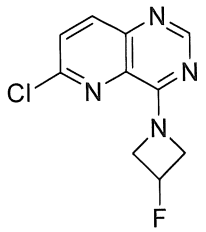
Azetiđin (590 mg, 10,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp 6-bromo-4-cloquinolin (500 mg, 2,06 mmol), DIPEA (2,2 mL, 13 mmol) và DMF (6 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 7 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Azetiđin bổ sung (590 mg, 10,3 mmol) và DIPEA (2,2 mL, 13 mmol), và DMF (4 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 12 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp vào H_2O (30 mL) và tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 2:3 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 4-(azetiđin-1-yl)-6-bromoquinolin (470 mg, 82 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{11}BrN_2$ 262,01 m/z tìm được 265,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,47 - 2,37 (m, 2H).

Chất trung gian 151: 6-Cloro-*N*-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



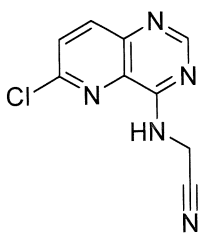
6-Cloro-*N*-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng xyclobutylamin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}ClN_4$, 234,1; m/z tìm được, 235,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 4,72 - 4,82 (m, 1H), 2,62 - 2,39 (m, 2H), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 2H).

Chất trung gian 152: 6-Cloro-4-(3-floazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



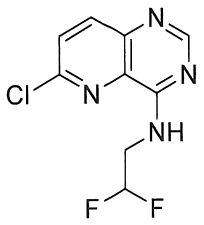
6-Cloro-4-(3-floazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng 3-floazetiđin hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8ClFN_4$, 238,0; m/z tìm được, 239,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,54 - 5,58 (m, 1H), 5,42 - 5,48 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -180,33 (m).

Chất trung gian 153: 2-((6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)amino)axetonitril.



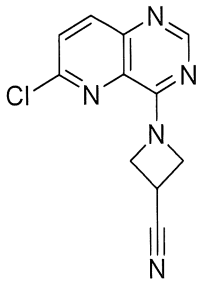
2-((6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)amino)axetonitril được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng aminoaxetonitril hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6ClN_5$, 219,0; m/z tìm được, 220,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,61 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

Chất trung gian 154: 6-Cloro-*N*-(2,2-đifloetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



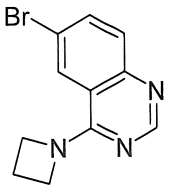
6-Cloro-*N*-(2,2-đifloetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng 2,2-đifloetan-1-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_7ClF_2N_4$, 244,0; m/z tìm được, 245,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,07 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,18 – 4,00 (m, 2H).

Chất trung gian 155: 1-(6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-cacbonitril.



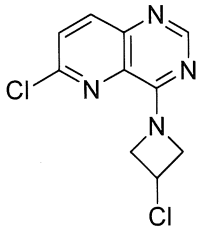
1-(6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-cacbonitril được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng azetiđin-3-cacbonitril hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8ClN_5$, 245,1; m/z tìm được, 246,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,15 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,45 (m, 1H), 5,08 - 5,30 (m, 2H), 4,55 - 4,75 (m, 2H), 3,68 - 3,75 (m, 1H).

Chất trung gian 156: 4-(Azetiđin-1-yl)-6-bromoquinazolin.



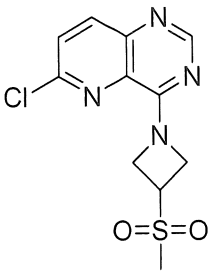
Lọ có thể đậy kín 50 mL được nạp azetiđin (0,6 mL, 8,2 mmol), 6-bromo-4-cloquinazolin (0,2 g, 0,8 mmol), DIPEA (1,7 mL, 9,8 mmol) và DMF (15 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C trong 12 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp vào H_2O (30 mL) và tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành là FCC (1:0 đến 0:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 4-(azetiđin-1-yl)-6-bromoquinazolin (140 mg, 64,5 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{10}BrN_3$ 263,0 m/z tìm được 263,8 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 157: 6-Cloro-4-(3-cloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



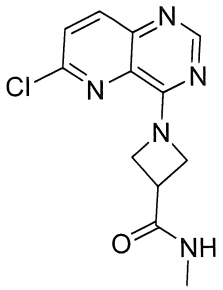
6-Cloro-4-(3-cloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng 3-cloazetiđin hyđroclorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8Cl_2N_4$, 254,0; m/z tìm được, 255,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 158: 6-Cloro-4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



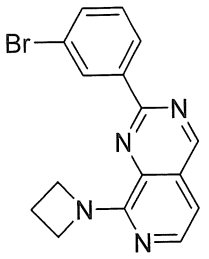
6-Cloro-4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng 3-(metylsulfonyl)azetiđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}ClN_4O_2S$, 298,0; m/z tìm được, 299,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,60 - 4,78 (m, 2H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 2,99 (s, 3H).

Chất trung gian 159. 1-(6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)-*N*-metylazetiđin-3-carboxamit.



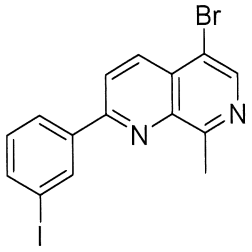
1-(6-Clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)-*N*-metylazetiđin-3-carboxamit được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 25, sử dụng N-metylazetiđin-3-carboxamit hyđro clorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{12}ClN_5O$, 277,1; m/z found, 278,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,03 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,65 - 4,38 (m, 2H), 3,47 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Chất trung gian 160: 8-(Azetiđin-1-yl)-2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin.



Dung dịch 2-(3-bomophenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (Chất trung gian 28, Bước D) (200 mg, 0,62 mmol) và DIEA (0,11 mL, 0,63 mmol) trong DMA (2 mL) được thêm vào azetiđin (0,21 mL, 3,12 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được pha loãng với nước (10 mL) và được tách chiết với etyl axetat (30 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và cô đặc đến khi khô, phần cặn được tinh chế bằng FCC (0-10 % MeOH/DCM) để thu được 8-(azetiđin-1-yl)-2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (168 mg, 79 %) ở dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}BrN_4$, 340,03; m/z tìm được, 341,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,52 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 7,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 6H).

Chất trung gian 161: 5-Bromo-2-(3-iođophenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin.



Bước A: 5-Bromo-2-cloro-3-nitroisonicotinalđehyt. *N,N*-Đimetylformamit đimetyl axetal (8,88 mL, 66,8 mmol) được thêm vào dung dịch 5-bromo-2-cloro-4-metyl-3-nitropyriđin (8,40 g, 33 mmol) và DMF (40 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với THF (100 mL), sau đó thêm vào dung dịch $NaIO_4$ (21,4 g, 100 mmol) và nước (100 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi đổ vào H_2O (200 mL) và tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất

giảm để thu được phần cặn được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 3:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 5-bromo-2-cloro-3-nitroisonicotinalđehyt (3,0 g, 34 %) ở dạng dầu màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

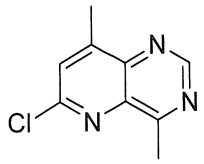
Bước B: 3-Amino-5-bromo-2-cloisonicotinalđehyt. Bột sắt (1,9 g, 34 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-bromo-2-cloro-3-nitroisonicotinalđehyt (3,0 g, 11 mmol), NH_4Cl (3,0 g, 57 mmol), EtOH (80 mL) và H_2O (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với EtOH (50 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm vào phần cặn, được tinh chế bằng FCC (20:1 đến 5:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 3-amino-5-bromo-2-cloisonicotinalđehyt (260 mg, 10 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_4BrClN_2O$ 233,9 m/z, tìm được 235,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 5-Bromo-8-cloro-2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin. Kali hyđroxit (74,0 mg, 1,30 mmol) được thêm vào dung dịch 3-amino-5-bromo-2-cloisonicotinalđehyt (260 mg, 1,10 mmol), 1-(3-iođophenyl)etanon (272 mg, 1,11 mmol) và CH_3CN (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với CH_3CN (20 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 3:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 5-bromo-8-cloro-2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin (160 mg, 29 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7BrClIN_2$ 443,9 m/z, tìm được 444,9 $[M+H]^+$.

Bước D: 5-Bromo-2-(3-iođophenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin. Metylmagie bromua (0,30 mL, 3,0 M trong THF) được thêm vào dung dịch tris(((*Z*)-4-oxopent-2-en-2-yl)oxy)sắt (17,0 mg, 0,05 mmol), 5-bromo-8-cloro-2-(3-iođophenyl)-1,7-naphtyriđin (220 mg, 0,49 mmol) và THF (5 mL) được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ và làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng trước khi đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (30 mL) và tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 3:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 5-bromo-2-(3-iođophenyl)-8-

metyl-1,7-naphtyriđin(120 mg, 54 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}BrIN_2$ 423,9 m/z, tìm được 424,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 162. 6-Cloro-4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



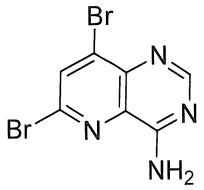
Bước A: 1-(3-Amino-4-bromo-6-clopyriđin-2-yl)etanone. Metylmagie bromua (13 mL, 38,7 mmol, 3,0 M trong 2-metyltetrahyđrofuran) được thêm vào dung dịch 3-amino-4-bromo-6-clopicolinonitril (3,0 g, 13 mmol) và THF (30 mL) được làm mát đến -10 °C (nước đá/muối). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (50 mL) và được tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1: 0 đến 10:1 građien, ete dầu hỏa / etyl axetat) để thu được 6-cloro-4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (400 mg, 12 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6BrClN_2O$ 247,9 m/z, tìm được 248,9 $[M+H]^+$.

Bước B: 8-Bromo-6-cloro-4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin. Hỗn hợp 1-(3-amino-4-bromo-6-clopyriđin-2-yl)etanone (400 mg, 1,60 mmol), NH_4OAc (1,2 g, 16 mmol) và $CH(OEt)_3$ (2,67 mL, 16,0 mmol) được gia nhiệt ở 110 °C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được đổ vào H_2O (10 mL) và được tách chiết với etyl axetat (10 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 10:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (119 mg, 25 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_5BrClN_3$ 256,9 m/z tìm được 258,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 6-Cloro-4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin. 8-Bromo-6-cloro-4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (280 mg, 1,08 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,15 mL, 1,08 mmol) và K_2CO_3 (449 mg, 3,25 mmol) được thêm vào

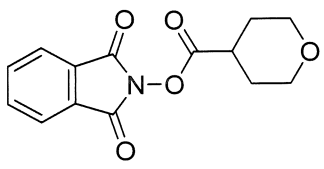
ống dùng cho vi sóng 5 mL và hỗn hợp tạo thành được hòa tan trong 1,4-đioxan (2 mL) và H_2O (0,5 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (88 mg, 0,11 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút nữa, và sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 70 °C trong trong 1 giờ. Sau khi được để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 10:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 6-cloro-4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (87 mg, 40 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8ClN_3$ 193,0 m/z, tìm được 194,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 163: 6,8-đibromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



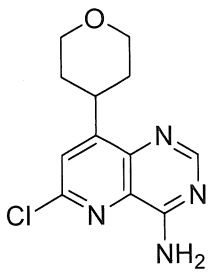
Bình đáy tròn 3 cổ 100 mL được nạp 8-bromo-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (1,0 g, 3,9 mmol) và HBr (50 mL, 40 % khối lượng trong AcOH). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được nghiền nhỏ với CH_3CN (10 mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa với CH_3CN (10 mL) và làm khô để thu được 6,8-đibromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (800 mg) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4Br_2N_4$ 301,9 m/z, tìm được 302,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 164: 1,3-Đioxoisoinđolin-2-yl tetrahyđro-2*H*-pyran-4-carboxylat.



N-(3-Đimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbođiimit hyđroclorua (3,53 g, 18,4 mmol) được thêm vào dung dịch 2-hyđroxyisoinđolin-1,3-đion (2,00 g, 12,3 mmol), axit tetrahyđro-2*H*-pyran-4-carboxylic (2,39 g, 18,4 mmol) và metylen clorua (25 mL) được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 0:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl tetrahyđro-2*H*-pyran-4-carboxylat (3,3 g, 98 %) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 4H).

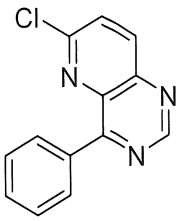
Chất trung gian 165: 6-Cloro-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bình đáy tròn 250 mL được nạp 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (1,40 g, 7,75 mmol), 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl tetrahyđro-2*H*-pyran-4-carboxylat (3,20 g, 11,6 mmol) và DMSO (80 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng [4,4'-*bis*(1,1-đimetyletyl)-2,2'-bipyriđin-*N*1,*N*1']*bis*[3,5-điflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyriđinyl-*N*]phenyl-C]Iriđi(III) hexaflophosphat (435 mg, 0,39 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và được xử lý bằng TFA (2,30 mL, 31,0 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường được bức xạ bằng LED màu xanh dương ở 25 °C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào H_2O (400 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa với H_2O (50 mL). Dịch lọc được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước đến pH = 7-8. Chất kết tủa tạo thành được thu thập bằng cách lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (cột Welch Xtimate C18 100 x 40 mm, 3 µm, dung môi rửa giải: 8 % đến 30 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,075 % TFA) để thu được 6-cloro-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (250 mg, 8 %) ở dạng chất rắn màu

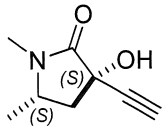
trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,35 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 1,85 - 1,67 (m, 4H).

Chất trung gian 166. 6-Cloro-4-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



Lọ dùng trong môi trường vi sóng có thể đậy kín 20 mL được nạp 4,6-điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (300 mg, 1,50 mmol), axit phenylboronic (146 mg, 1,20 mmol), Cs_2CO_3 (980 mg, 3,01 mmol) và 1,4-đioxan(16 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng Pd(dppf)Cl_2 (110 mg, 0,15 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 65 °C trong 0,5 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa với etyl axetat (50 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 5:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat), sau đó tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo điều chế (YMC-Triart Prep C_{18} 250 x 50 mm,10 µm, dung môi rửa giải: 60 % đến 90 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 %NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3) để thu được 6-cloro-4-phenylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin (80 mg, 22 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_8ClN_3$ 241,0 m/z tìm được 242,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 3H).

Chất trung gian 167: (3*S*,5*S*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



Bước A: *tert*-Butyl 3-(metylamino)butanoat. Bình đáy tròn 4 cổ 1 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào metylamin (420 mL, 2,98 mol, 30 % khối lượng trong EtOH). Sau đó, *tert*-butyl but-2-enoat (212 g, 1,49 mol) được nạp từng giọt trong hơn 2 giờ ở 20±25 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 45±50 °C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô để thu được *tert*-butyl 3-(metylamino)butanoat (245 g) ở dạng dầu không màu. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{19}NO_2$, 173,1; m/z tìm được, 174,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,96 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,49–2,33 (m, 4H), 2,24 (dd, J = 15,1, 6,1 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Bước B: *tert*-Butyl 3-(2-etoxy-*N*-metyl-2-oxoaxetamiđo)butanoat. Bình đáy tròn 4 cổ 5 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào tert-butyl 3-(metylamino)butanoat (245 g, 1,41 mol), TEA (295 mL, 2,12 mol) và DCM (2450 mL). Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến 0±10 °C, sau đó nạp vào từng giọtetyl 2-cloro-2-oxoaxetat (231 g, 1,69 mol) ở nhiệt độ này. Sau khi khuấy ở 0±10 °C trong 0,5 giờ, phản ứng được đổ vào $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (1600 mL). Sau khi tách pha, pha nước được tách chiết với DCM (1000 mL), hỗn hợp pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô để thu được *tert*-butyl 3-(2-etoxy-*N*-metyl-2-oxoaxetamiđo)butanoat (373,5 g, 96 %) ở dạng dầu màu nâu. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{23}NO_5$, 273,2; m/z tìm được, 274,1 $[M+H]^+$.

Bước C: *tert*-Butyl 4-hyđroxy-1,2-đimetyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylat. Bình đáy tròn 4 cổ 2 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào *tert*-butyl 3-(2-etoxy-*N*-metyl-2-oxoaxetamiđo)butanoat (50,0 g, 0,18 mol) và THF (1,0 L). Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến 0±10 °C, sau đó nạp vào từng phần NaOEt (18,7 g, 0,27 mol) ở 0±10 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 15±25 °C và được khuấy ở nhiệt độ nầy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được nạp vào từng giọt axit xitric chứa nước (57,7 g, 0,27 mol, trong 250 mL H_2O) ở 15±25 °C. Sau khi tách pha, pha nước được tách chiết với MTBE (500 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù với *n*-heptan (200 mL) ở 10±20 °C trong 1 giờ. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc, sau đó làm khô để tạo ra *tert*-butyl 4-hyđroxy-1,2-đimetyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylat (30,3 g, 72 %) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{17}NO_4$, 227,1; m/z tìm được, 228,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 4,05 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Bước D: Axit 4-Hyđroxy-1,2-đimetyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylic.

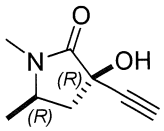
Bình đáy tròn 4 cổ 2 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào *tert*-butyl 4-hyđroxy-1,2-đimetyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylat (180 g, 0,79 mol) và TFA (720 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 10±15 °C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc trong chân không đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong axetonitril (720 mL) ở 10±15 °C trong 1 giờ. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra axit4-hyđroxy-1,2-đimetyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylic (120 g, 88 %) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_9NO_4$, 171,0; m/z tìm được, 172,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,17 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H)

Bước E: 1,5-Đimetylpyroliđin-2,3-đion. Bình đáy tròn 4 cổ 2 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào axit4-hyđroxy-1,2-đimetyl-5-oxo-2,5-đihyđro-1*H*-pyrol-3-carboxylic (60 g, 0,35 mol) và THF (900 mL). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 60±70 °C và được duy trì ở nhiệt độ này trong 9 giờ. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô để thu được 1,5-đimetylpyroliđin-2,3-đionở dạng dầu màu vàng (41,8 g, 94 %). LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_9NO_2$, 127,1; m/z tìm được, 128,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,98–3,86 (m, 1H), 3,13 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,94 (ddd, *J* = 19,7, 7,3, 1,9 Hz, 1H), 2,34 (dt, *J* = 19,9, 2,5 Hz, 1H), 1,44 (dd, *J* = 6,5, 1,9 Hz, 3H).

Bước F: 3-Etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one. Bình đáy tròn 4 cổ 3-L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào etynylmagiebromua (1,29 L, 0,65 mol, 0,5 M trong THF). Bình được sục khí nitơ và được làm lạnh đến -10 °C trước khi nạp 1,5-đimetylpyroliđin-2,3-đion (41 g, 0,32 mol) trong suốt 20 phút. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 20±25 °C và duy trì ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được đổ vào NH_4Cl chứa nước (120 g trong H_2O 360 mL), sau đó được pha loãng với DCM (1000 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, huyền phù được lọc và kết hợp với dịch lọc được tạo ra từ một mẻ phản ứng 41 g khác. Hỗn hợp dịch lọc được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC sắc ký cột silica gel (0:1:1 đến 1:20:0 gradien, MeOH/DCM/PE) để thu được hỗn hợp các chất đồng phân 3-etynyl-3-

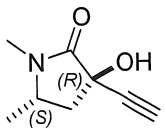
hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one ở dạng chất rắn màu vàng (21,8 g, 22 %). Hỗn hợp còn được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Phenomenex Lux 5 µm, Xenluloza-45 × 25 cm, pha động A: CO_2: 80 %; pha động B: EtOH (2 mM NH_3-MeOH):20 %) để thu được hỗn hợp (Hỗn hợp A) (3*R*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one và (3*S*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (18,6 g) và hỗn hợp (Hỗn hợp B) (3*R*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one và (3*S*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (2,3 g). Hỗn hợp A (3*R*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one và (3*S*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one, còn được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Phenomenex Lux 5 µm, Xenluloza-45 × 25 cm, pha động A: CO_2: 80 %; pha động B: EtOH (2 mM NH_3-MeOH):20 %) để thu được (3*S*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (7,3 g, 39 %. >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và (3*R*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (Chất trung gian 168, 7,2 g, 39 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. Dữ liệu cho (3*S*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one: LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,64 (dp, *J* = 8,2, 6,3 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,71 (dd, *J* = 12,7, 6,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 1,86 (dd, *J* = 12,7, 8,2 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). $[\square]_D^{25}$ = 83,5 ° (*c* = 0,93 trong MeOH).

Chất trung gian 168. (3*R*,5*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



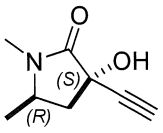
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Bước F của Chất trung gian 167 để thu được (3R,5R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (7,2 g, 39 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,64 (dp, *J* = 8,2, 6,3 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,71 (dd, *J* = 12,7, 6,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 1,86 (dd, *J* = 12,7, 8,2 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). $[\alpha]_D^{25}$ = -79,4 ° (*c* = 1,00 trong MeOH).

Chất trung gian 169: (3*R*,5*S*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



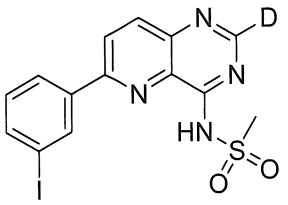
Hợp chất tiêu đề được điều chế tách khỏi Hỗn hợp B như được mô tả trong Chất trung gian 167. Hỗn hợp B, (3*R*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one và (3*S*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (2,3 g), được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (CHIRALPAKIG, 5 µm, 5 × 25 cm, pha động A: CO_2 84 %; pha động B: EtOH (2 mM NH_3-MeOH) 16 %) để thu được (3*R*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (0,5 g, 2,7 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng và (3*S*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one. Dữ liệu cho (3*R*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (Chất trung gian 170, 0,4 g, 2,2 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng: LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,65 (dqd, *J* = 8,0, 6,5, 3,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,52 (dd, *J* = 13,3, 7,9 Hz, 1H), 2,24 (dd, *J* = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Chất trung gian 170: (3*S*,5*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



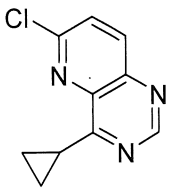
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 169 để thu được (3*S*,5*R*)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (0,4 g, 2,2 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,65 (dqd, *J* = 8,0, 6,5, 3,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,52 (dd, *J* = 13,3, 7,9 Hz, 1H), 2,24 (dd, *J* = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Chất trung gian 171: *N*-(6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit.



Lọ chứa NaH (72,0 mg, 1,79 mmol, 60 % trong dầu khoáng) được thêm vào DMF khô (6 mL) và Chất trung gian 117 [6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin (400 mg, 1,15 mmol)] trong DMF 7 mL ở nhiệt độ phòng. Sau 20 phút, metan sulfonyl clorua (0,13 mL, 1,72 mmol) được đưa vào từng giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 28 giờ. Sau thời gian đó, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (100 % DCM tăng đến 5 % MeOH-DCM) để thu được *N*-(6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit (60 mg, 12 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}DIN_4O_2S$ 426,97 m/z tìm được 428,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD, contains 5 drops $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 17,6, 8,3 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,00 (s, 1H).

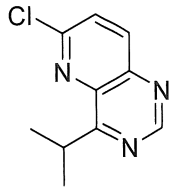
Chất trung gian 172: 6-Cloro-4-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



Xyclopropylmagie bromua (2,00 mL, 1,00 mmol, 0,50 M dung dịch trong THF) được thêm từng giọt vào hỗn hợp 4,6-điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (200 mg, 1,00 mmol), tris(((*Z*)-4-oxopent-2-en-2-yl)oxy)iron (21,0 mg, 0,06 mmol) và THF (5 mL) đã được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào nước (20 mL) và được tách chiết

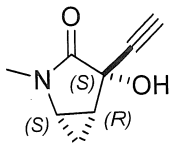
với metylen clorua (20 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Boston Prime C18 150 x 30 mm, 5 µm (dung môi rửa giải: 50 % đến 80 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 % NH_3H_2O + NH_4HCO_3 10 mM) để thu được 6-cloro-4-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (50 mg, 24 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8ClN_3$ 205,0 m/z tìm được 206,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 4,3, 8,5 Hz, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,40 - 1,32 (m, 2H).

Chất trung gian 173: 6-Cloro-4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



i-PrMgCl (0,6 mL, 1,2 mmol, 2,0 M trong THF) được thêm vào dung dịch tris(((Z)-4-oxopent-2-en-2-yl)oxy)iron (21 mg, 0,059 mmol) và THF (3 mL) được làm lạnh đến -70 °C (nước đá/axeton khô). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -70 °C trong 0,5 giờ, và sau đó được xử lý bằng dung dịch 4,6-điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (0,2 g, 1,0 mmol) và THF (2 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (5 mL) và được tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (20:1 đến 5:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được sản phẩm 6-cloro-4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (80 mg) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}ClN_3$ 207,1 m/z tìm được 208,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 174: (1*S*,4*S*,5*R*)-4-Etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



Bước A: 2-Cloro-*N*-xyclopropyl-*N*-metylaxetamit. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào MTBE (1000 mL), H_2O (1000 mL) và N-metylxyclopropanamin hyđroclorua (200 g, 1,86 mol). Sau khi làm nguội đến 10±15 °C, K_2CO_3 (642,3 g, 4,65 mol) được thêm vào từng phần trong môi trường khí N_2 ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 25 °C, sau đó nạp từng giọt cloaxetyl clorua (231 g, 2,01 mol) ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25 °C trong 0,5 giờ. Sau khi tách pha, pha nước được tách chiết với MTBE (2000 mL × 2). Hỗn hợp pha hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn còn được tinh chế bằng cách chưng cất chân không để thu được 2-cloro-*N*-xyclopropyl-*N*-metylaxetamit (240 g, 82 %) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,81±2,78 (m, 1H), 0,93±0,78 (m, 4H).

Bước B: 2-Metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one. Bình đáy tròn 4 cổ 1 L có trang bị máy khuấy từ tính được thêm vào toluen (600 mL), $Pd_2(dba)_3$ (26,0 g, 0,03 mol), 2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (56,2 g, 0,05 mol) và K_2CO_3 (24,8 g, 0,41 mol) ở 25 °C trong môi trường khí N_2. Sau khi gia nhiệt đến 100 °C, 2-cloro-*N*-xyclopropyl-*N*-metylaxetamit (20,0 g, 0,14 mol) được thêm vào từng giọt trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 25 °C, được lọc qua tấm đất điatomit, và được rửa với toluen. Dịch lọc được thu thập và cô đặc trong môi trường chân không để loại bỏ hầu hết dung môi. Phần cặn còn được tinh chế bằng cách chưng cất chân không để thu được2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one ở dạng dầu màu vàng (11 g, xét nghiệm khối lượng/khối lượng 58 % bằng Q-NMR, độ tinh khiết: 59,1 % bằng GC, sản lượng: 26 %, tạp chất chính là *N*-xyclopropyl-*N*-metylaxetamit). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,99±2,96 (ddt, J = 7,0, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 17,9, 7,3 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 1,45 (dtdd, J = 8,3, 7,3, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 0,82 (ddd, J = 8,4, 5,9, 5,0 Hz, 1H), 0,27 (ddd, J = 5,8, 4,8, 2,1 Hz, 1H).

Bước C: 2-Metyl-4,4-bis(metylthio)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one. Bình đáy tròn 4 cổ 5 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào THF (3000 mL) và 2-metyl-2-

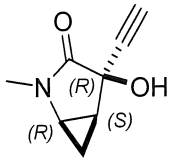
azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (60,0 g, 58 % khối lượng/khối lượng, 0,54 mol). Sau khi làm lạnh đến ±40 đến ±30 °C, LDA (810 mL, 1,62 mol, 2,0 M trong THF) được thêm vào từng giọt trong môi trường khí N_2 ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở ±40 đến ±30 °C trong 1 giờ, sau đó thêm vào *S*-metyl metansulfonothioat (204 g, 1,62 mol). Sau khi khuấy ở ±40 đến ±30 °C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa chứa nước ở 0 đến 20 °C. Sau khi tách pha, pha nước được tách chiết với EtOAc (400 mL × 3). Hỗn hợp pha hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 2:1 gradien, etyl axetat/ete dầu hỏa) để tạo ra hai lần thu hoạch2-metyl-4,4-bis(metylthio)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one ở dạng dầu màu nâu nhạt (lần thu hoạch thứ 1: 77,8 g, 52,5 % khối lượng/khối lượng; lần thu hoạch thứ 2: 17,5 g, 76,0 % khối lượng/khối lượng, sản lượng: 85 %). LC-MS (ESI, m/z): khối lượng được tính cho $C_8H_{13}N_3OS_2$, 203,0; m/z tìm được, 156,1 $[M-MeS]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,18 (ddd, *J* = 7,2, 4,9, 2,5 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,67 (ddd, *J* = 8,5, 6,9, 4,7 Hz, 1H), 1,00 (ddd, *J* = 8,5, 6,2, 4,9 Hz, 1H), 0,79 (ddd, *J* = 6,1, 4,7, 2,5 Hz, 1H).

Bước D: 2-Metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3,4-đion. Bình đáy tròn 4 cổ 2 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào axetonitril (1360 mL), H_2O (136 mL) và 2-metyl-4,4-bis(metylthio)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (24,8 g, 54,7 % khối lượng/khối lượng, 66,7 mmol). Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến ±5 đến 0 °C, sau đó nạp từng phần $(CF_3COO)_2IPh$ (57,5 g, 2,0 chứa nước) ở ±5 đến 0 °C. Sau khi khuấy ở ±5 đến 0 °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được đổ vào $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước ở 0 đến 20 °C. Sau khi loại bỏ hầu hết axetonitril bằng cách cô đặc trong chân không, dung dịch tạo thành được tách chiết với *i*-PrOH/$CHCl_3$=1:3 (100 mL × 15). Hỗn hợp pha hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù với etyl axetat (150 mL) để tạo ra hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (8,0 g, 96 %). LC-MS (ESI, m/z): khối lượng được tính cho $C_6H_7NO_2$, 125,0; m/z tìm được, 126,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,70 (ddd, *J* = 5,3, 4,5, 2,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,33 (ddd, *J* = 9,7, 5,3, 4,4 Hz, 1H), 1,61 (ddd, *J* = 9,9, 5,8, 4,4 Hz, 1H), 1,53 (ddd, *J* = 5,8, 4,4, 2,7 Hz, 1H).

Bước E: 4-Etynyl-4-hydroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one. Bình đáy tròn 4 cổ 3 L có trang bị máy khuấy đũa được thêm vào etynylmagie bromua (1391 mL, 695,3 mmol, 0,5 M trong THF). Sau khi làm nguội đến ±78 °C, dung dịch 2-metyl-2-

azabixyclo[3.1.0]hexan-3,4-đion (29,00 g, 231,8 mmol) trong THF (725 mL) được thêm vào từng giọt trong môi trường khí N_2 ở ±78 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở ±78 °C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm dần dần đến 0 °C, sau đó dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước ở 0±20 °C. Sau khi tách pha, pha nước được tách chiết với *i*-PrOH/$CHCl_3$ = 1:3 (300 mL × 3). Hỗn hợp pha hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 1:2 građien, etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được Hỗn hợp C, hỗn hợp (1*R*,4*R*,5S)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one và (1*S*,4*S*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (15,6 g) và Hỗn hợp D, hỗn hợp (1*R*,4*S*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one và (1*S*,4*R*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (3,4 g). Hỗn hợp C còn được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, 30 × 250 mm, 5 µm, pha động A: CO_2; pha động B: MeOH (NH_3 2 mM trong MeOH)) để thu được (1*S*,4*S*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (7,3 g, 21 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng và (1*S*,4*S*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (Chất trung gian 175, 7,3 g, 21 %, >97 %ee) ở dạng chất rắn màu trắng. Dữ liệu cho (1*S*,4*S*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one: LC-MS (ESI, m/z): khối lượng được tính cho $C_8H_9NO_2$, 151,0; m/z tìm được, 152,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,37 (s, 1H), 3,16 (ddd, *J* = 7,0, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 8,6, 6,8, 4,8 Hz, 1H), 0,95 (ddd, *J* = 8,6, 6,5, 4,7 Hz, 1H), 0,78 (ddd, *J* = 6,5, 4,8, 2,5 Hz, 1H). $[\alpha]_D^{25}$ = 66,4 ° (*c* = 1,02 trong EtOH).

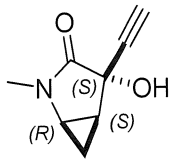
Chất trung gian 175: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-Etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 174để thu được (1*R*,4*R*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (7,3 g, 21 %, >97 %ee) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-

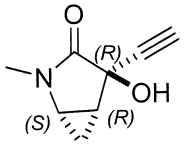
MS (ESI, m/z): khối lượng được tính cho $C_8H_9NO_2$, 151,0; m/z tìm được, 152,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,37 (s, 1H), 3,16 (ddd, *J* = 7,0, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 8,6, 6,8, 4,8 Hz, 1H), 0,95 (ddd, *J* = 8,6, 6,5, 4,7 Hz, 1H), 0,78 (ddd, *J* = 6,5, 4,8, 2,5 Hz, 1H). $[\alpha]_D^{25}$ = -65,6 ° (*c* = 1,08 trong EtOH).

Chất trung gian 176: (1*R*,4*S*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



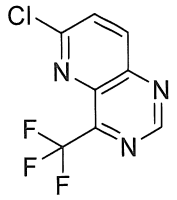
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách phân tách Hỗn hợp D, được phân lập như được mô tả trong Chất trung gian 174. Sự phân tách bằng SFC bất đối xứng (chiralpak AD-H, 30 × 250 mm,5 µm, pha động A: CO_2 pha động B: MeOH (NH_3 2 mM trong MeOH)) để thu được (1*R*,4*S*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (1,4 g, 4 %, >97 %ee) ở dạng chất rắn màu trắng và (1*S*,4*R*,5*R*)-4-Etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (Chất trung gian 177, 1,4 g, 4 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng. Dữ liệu cho (1*R*,4*S*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one: LC-MS (ESI, m/z): khối lượng được tính cho $C_8H_9NO_2$, 151,0; m/z tìm được, 152,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,69–3,57 (m, 1H), 3,11 (ddd, *J* = 7,0, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,56 (s, 1H), 1,97 (ddd, *J* = 9,1, 6,7, 4,9 Hz, 1H), 1,09 (ddd, *J* = 9,1, 6,6, 4,8 Hz, 1H), 0,67 (ddd, *J* = 6,6, 4,9, 2,4 Hz, 1H).

Chất trung gian 177: (1*S*,4*R*,5*R*)-4-Etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 176để thu được (1*S*,4*R*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (1,4 g, 4 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI, m/z): khối lượng được tính cho $C_8H_9NO_2$, 151,0; m/z tìm được, 152,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,69–3,57 (m, 1H), 3,11 (ddd, J = 7,0, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,56 (s, 1H), 1,97 (ddd, J = 9,1, 6,7, 4,9 Hz, 1H), 1,09 (ddd, J = 9,1, 6,6, 4,8 Hz, 1H), 0,67 (ddd, J = 6,6, 4,9, 2,4 Hz, 1H).

Chất trung gian 178: 6-Cloro-4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin.



Bước A: *tert*-Butyl (6-cloro-2-formylpyriđin-3-yl)carbamat. Metyllithi (64 mL, 10 mmol, 1,6 M trong hexan) được thêm vào từng giọt dung dịch *tert*-butyl (2-bromo-6-clopyriđin-3-yl)carbamat (3,0 g, 9,8 mmol) và THF (25 mL) được làm lạnh đến -72 °C (đá khô/EtOH) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -72 °C (đá khô/EtOH) trong 55 phút trước khi xử lý bằng *n*-BuLi (4,29 mL, 10,7 mmol, 2,5 M trong hexan). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -55 °C (đá khô/EtOH) trong 1 giờ, được xử lý bằng DMF (1,21 mL, 15,6 mmol) và sau đó được khuấy ở -45 °C (đá khô/EtOH) trong 0,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào H_2O (50 mL) và HOAc (8 mL) và được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 5:1, građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được *tert*-butyl (6-cloro-2-formylpyriđin-3-yl)carbamat (900 mg, 36 %) ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,19 (br. s, 1H), 9,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

Bước B: *tert*-Butyl (6-cloro-2-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl)pyriđin-3-yl)carbamat. Tetrabutylamoni florua (6,62 mL, 6,62 mmol, 1,0 M trong THF) được thêm vào từng giọt dung dịch *tert*-butyl (6-cloro-2-formylpyriđin-3-yl)carbamat (850 mg, 3,31 mmol),

trimetyl(triflometyl)silan (4,71 g, 33,1 mmol) và THF (20 mL) đã được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào nước (30 mL) và tách chiết với etyl axetat (80 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0:1 đến 5:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được *tert*-butyl (6-cloro-2-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl)pyriđin-3-yl)carbamat (870 mg, 79 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

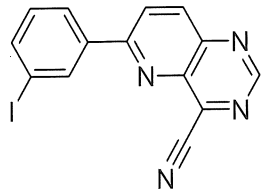
Bước C: *tert*-Butyl (6-cloro-2-(2,2,2-trifloaxetyl)pyriđin-3-yl)carbamat. 1,1,1-Tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-one (Dess-Martin periođinan, 2,26 g, 5,33 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl (6-cloro-2-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl)pyriđin-3-yl)carbamat (870 mg, 2,66 mmol) và metylen clorua (30 mL) đã được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Sau đó, metylen clorua (50 mL), $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (5 mL) và $Na_2S_2O_3$ bão hòa chứa nước (5 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 3 phút. Hai pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 5:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được *tert*-butyl (6-cloro-2-(2,2,2-trifloaxetyl)pyriđin-3-yl)carbamat (750 mg, 66 %) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 (br. s, 1H), 8,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H).

Bước D: 1-(3-Amino-6-clopyriđin-2-yl)-2,2,2-trifloetan-1-one. *tert*-Butyl (6-cloro-2-(2,2,2-trifloaxetyl)pyriđin-3-yl)carbamat (740 mg, 2,28 mmol), TFA (3 mL) và DCM (12 mL) được thêm vào bình đáy tròn 50 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô, được hòa tan lại trong etyl axetat (40 mL), rửa với $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0:1 đến 3:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 1-(3-amino-6-clopyriđin-2-yl)-2,2,2-trifloetan-1-one (510 mg, 71 %) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước E: 6-Cloro-4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin. 1-(3-Amino-6-clopyriđin-2-yl)-2,2,2-trifloetanon (510 mg, 2,27 mmol) được thêm vào hỗn hợp amoni axetat (875 mg, 11,4 mmol) và trietoxymetan (5 mL) trong ống dùng cho vi sóng 5 mL.

Hỗn hợp tạo thành được chiếu xạ vi sóng ở 140 °C trong 1 giờ. Sau khi được để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô, được tạo huyền phù trong nước (30 mL) và được tách chiết với etyl axetat (60 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 5:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 6-cloro-4-(triflometyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin (190 mg, 36 %) ở dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 179: 6-(3-Iodophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-carbonitril.



Bước A: 6-(3-Aminophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol. 6-Clopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol (1,0 g, 6,0 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,2 g, 5,5 mmol) được thêm vào dung dịch K_2CO_3 (1,9 g, 14 mmol), 1,4-đioxan (60 mL) và H_2O (15 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (0,6 g, 0,6 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó được gia nhiệt ở 105 °C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 0:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat, sau đó 1:0 đến 5:1 gradien etyl axetat: metanol) để thu được 6-(3-aminophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol (670 mg, 51 %) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI):, khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}N_4O$ 238,1 m/z tìm được 239,1 $[M+H]^+$.

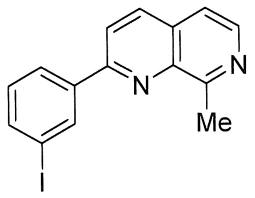
Bước B: 6-(3-Iođophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol. 6-(3-Aminophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol (670 mg, 2,81 mmol) và HCl (20 mL, 37 % khối lượng) được thêm vào bình đáy tròn 250 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm mát đến 0 °C và được xử lý bằng dung dịch $NaNO_2$ (291 mg, 4,22 mmol) và H_2O (2 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy

ở 0 °C trong 15 phút trước khi xử lý bằng dung dịch kali iođua (4,67 g, 28,1 mmol) và nước (28 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ và làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được trung hòa bằng NaOH (1 M trong H_2O) và được tách chiết với etyl axetat (80 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (20:1 đến 0:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-ol (500 mg, 51 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_8IN_3O$ 349,0 m/z tìm được 350,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 4-Cloro-6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin. Oxalyl clorua (1,82 mL, 21,5 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp 6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-ol (250 mg, 0,72 mmol), DMF (0,2 mL) và metylen clorua (6 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 40 °C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô để thu được 4-cloro-6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin (280 mg) ở dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7IN_4$ 357,97 m/z tìm được 359,0 $[M+H]^+$.

Bước D: 6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-cacbonitril. Tetrabutylamoni xyanua (409 mg, 1,52 mmol) được thêm vào dung dịch 4-cloro-6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin (280 mg), DABCO (256 mg, 2,28 mmol) và CH_3CN (15 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được dập tắt bằng H_2O (60 mL) và được tách chiết với etyl axetat (60 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (20:1 đến 0:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-cacbonitril (80 mg, 28 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7IN_4$ 358,0 m/z tìm được 359,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 180: 2-(3-Iođophenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin.

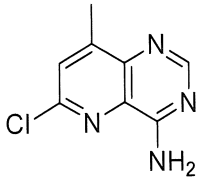


Bước A: (3-Amino-2-metylpyriđin-4-yl)metanol. Nhôm(III) lithi hyđrua (0,82 g, 21,7 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 3-amino-2-metylisonicotinat (3,00 g, 18,0 mmol) và THF (30 mL) đã được làm lạnh đến -20 °C (etanol/đá khô). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C (nước đá/nước) trong 1 giờ. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng etyl axetat (20 ml) và được lọc. Bánh lọc được rửa với etyl axetat (10 mL) và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được (3-amino-2-metylpyriđin-4-yl)metanol (3,0 g) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_{10}N_2O$ 138,1 m/z, tìm được 139,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 3-Amino-2-metylisonicotinalđehyt. 1,1,1-Tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-one (Dess–Martin periođinan, 13,8 g, 32,6 mmol) được thêm vào dung dịch (3-amino-2-metylpyriđin-4-yl)metanol (3,0 g, 21,7 mmol) và metylen clorua (50 mL) đã được làm mát đến 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite®, và tấm này được rửa với etyl etanol (100 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khi khô để thu được 3-amino-2-metylisonicotinalđehyt (1,5 g, thô) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_8N_2O$ 136,1 m/z, tìm được 137,1 $[M+H]^+$.

Bước C: 2-(3-Iođophenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin. 1-(3-Iođophenyl)etanon (2,71 g, 11,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp 3-amino-2-metylisonicotinalđehyt (1,5 g, 11,0 mmol, thô), kali hyđroxit (0,74 g,13,2 mmol) và etanol (20 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 70 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:3 gradien, ete dầu hỏa/etyl etanol) để thu được 2-(3-iođophenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin (170 mg, 3,8 %) ở dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{11}IN_2$ 346,0 m/z, tìm được 347,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 181. 6-cloro-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



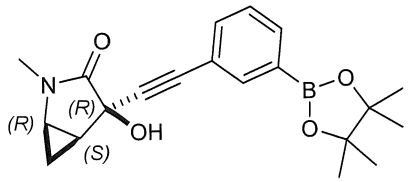
Bước A: 3-Amino-4-bromo-6-clopicolinonitril. *N*-Bromosuxinimit (3,4 g, 19 mmol) được thêm vào dung dịch 3-amino-6-clopicolinonitril (2,7 g, 18 mmol) và DMF (50 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 90 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng Na_2SO_3 bão hòa chứa nước (100 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (100 mL) và được tách chiết với etyl axetat (40 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (1,3 g, 30 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_3BrClN_3$ 230,9 m/z, tìm được 233,7 $[M+H]^+$.

Bước B: 3-Amino-6-cloro-4-metylpicolinonitril. 3-Amino-4-bromo-6-clopicolinonitril (1,2 g, 5,2 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,79 mL, 5,7 mmol), K_2CO_3 (13 mL, 26 mmol, 2,0 M trong nước) và 1,4-đioxan (30 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng [1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức hợp với điclometan (422 mg, 0,52 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 80 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với H_2O (100 mL) và được tách chiết với etyl axetat (60 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (5:1 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 3-amino-6-cloro-4-metylpicolinonitril (600 mg, 69 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6ClN_3$ 167,0 m/z, tìm được 168,1 $[M+H]^+$.

Bước C: 6-Cloro-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. 3-Amino-6-cloro-4-metylpicolinonitril (1,05 g, 6,27 mmol), formimiđamit axetat (5,22 g, 50,1 mmol), K_3PO_4 (13,3 g, 62,7 mmol) và 1,4-đioxan (30 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với H_2O (100 mL) và tách chiết với etyl axetat (60 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 1:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 6-cloro-8-metylpyriđo[3,2-

d]pyrimiđin-4-amin (1,0 g, 82 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7ClN_4$ 194,0 m/z, tìm được 195,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 182: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hyđroxy-2-metyl-4-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.

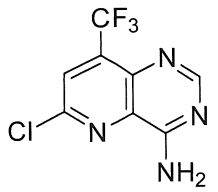


Bước A: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-Bromophenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one. Chất trung gian 175 [(1*R*,4*R*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (500 mg, 3,31 mmol)], 1-bromo-3-iođobenzen (1,03 g, 3,64 mmol), trietylamin (2,20 mL, 16,6 mmol), và DMF (6 mL) được thêm vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL. Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (232 mg, 0,33 mmol) và CuI (126 mg, 0,66 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar thêm 5 phút nữa, và sau đó được làm nóng ở 40 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (gradien 1:0 đến 0:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo thành (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-bromophenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (800 mg, 79 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{12}BrNO_2$ 305,0 m/z, tìm được 305,9 $[M+H]^+$.

Bước B: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hyđroxy-2-metyl-4-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one. (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-Bromophenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (700 mg, 2,29 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (1,16 g, 4,57 mmmol), KOAc (673 mg, 6,86 mmol), và [1,1′-bis(điphenylphosphino)ferrocen]đichloropalladium(II) (167 mg, 0,23 mmol), và 1,4-đioxan (15 mL) được kết hợp trong đèn sóng cực ngắn. Hỗn hợp thu được được sục qua Ar trong 5 phút nữa và sau đó được chiếu xạ sóng cực ngắn ở 100 °C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, huyền phù được lọc qua đệm đất điatomit, như là Celite® và đệm được rửa bằng etyl axetat (50 mL x 2). Dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được (1*R*,4*R*,5*S*)-4-hyđroxy-2-metyl-4-((3-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (25 g) dưới dạng chất rắn màu đen, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}BNO_4$ 353,2 m/z, tìm được 354,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 183: 6-Clo-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.

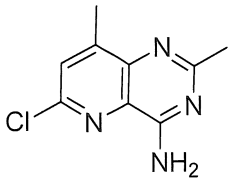


Bước A: 3-Amino-6-clo-4-(triflometyl)picolinonitril. Hỗn hợp 3-amino-4-bromo-6-chloropicolinonitril (1,00 g, 4,30 mmol), (1,10-phenanthrolin)(triflometyl)đồng(I) (1,61 mg, 5,16 mmol), and DMF (30 mL) được sục qua Ar trong 5 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đun nóng ở 100 °C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được trộn với etyl axetat (200 mL), được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được 3-amino-6-clo-4-(triflometyl)picolinonitril (200 mg, 20 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_3ClF_3N_3$ 221,0 m/z, tìm được 222,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 6-Clo-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. 3-Amino-6-clo-4-(triflometyl) picolinonitril (200 mg, 0,90 mmol), formimiđamit axetat (0,752 g, 7,22 mmol), K_3PO_4 (1,916 g, 9,027 mmol) và 1,4-đioxan (10 mL) được thêm vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với H_2O (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 1:0 đến 1:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo thành 6-clo-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_4ClF_3N_4$ 248,0 m/z, tìm được 249,1 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,32 (br. s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (br. s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -61,29 (s, 3F).

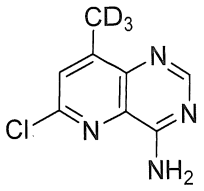
Chất trung gian 184: 6-Clo-2,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bước A: 3-Amino-6-clo-4-metylpicolinonitril. Dung dịch 3-amino-4-bromo-6-clopicolinonitril (600 mg, 2,58 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,44 mL, 3,1 mmol), K_2CO_3 (6,4 mL, 2,0 M trong H_2O, 13 mmol), và 1,4-đioxan (5 mL) được sục qua Ar trong 5 phút [1,1′-bis(điphenylphosphino)ferrocen]đichloropalladium(II), phức chất với điclometan (211 mg, 0,258 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Sau đó, hỗn hợp thu được được sục qua Ar trong 5 phút nữa và hỗn hợp này sau đó được chiếu xạ sóng cực ngắn ở 80 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 1:0 đến 1:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo thành 3-amino-6-clo-4-metylpicolinonitril (226 mg, 46 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6ClN_3$ 167,0 m/z, tìm được 167,9 $[M+H]^+$.

Bước B: 6-Clo-2,8-(đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. 3-Amino-6-clo-4-metylpicolinonitril (310 mg, 1,85 mmol), axetimiđamit hyđroclorua (525 mg, 5,55 mmol), K_3PO_4 (2,35 g, 11,1 mmol) và THF (25 mL) được thêm vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 1:0 đến 0:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo thành 6-clo-2,8-đimetylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (191 mg, 45 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9ClN_4$ 208,1 m/z, tìm được 209,1 $[M+H]^+$.

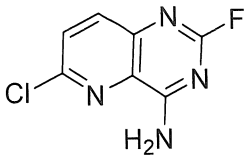
Chất trung gian 185: 6-Clo-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bước A: 8-Bromo-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. Thêm K_3PO_4 (3,66 g, 17,2 mmol) vào dung dịch gồm 3-amino-4-bromo-6-clopicolinonitril (1,0 g, 4,3 mmol), formamiđin axetat (900 mg, 8,65 mmol) và 1,4-đioxan (12 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng nước (40 mL). Huyền phù thu được được lọc. Dịch lọc được trộn trong etyl axetat (20 mL) ở 75 °C trong 1 giờ. Sau đó, huyền phù được lọc, bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (3 mL), và làm khô trong môi trường áp suất giảm để thu được 8-bromo-6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (950 mg, 85 %) có dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (br. s., 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Bước B: 6-Clo-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. Thêm dung dịch CD_3MgI (6,4 mL, 6,4 mmol, 1,0 M trong Et_2O) vào dung dịch tris(((Z)-4-oxopent-2-en-2-yl)oxy)sắt (77 mg, 0,22 mmol), 8-bromo-6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (550 mg, 2,12 mmol), và THF (20 mL) đã được làm nguội xuống 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được sau đó được rửa bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (20 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (20 mL x 4). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 1:0 đến 1:3, ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo thành 6-clo-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (270 mg, 63 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_4D_3ClN_4$ 197,1 m/z, tìm được 197,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,97 (br.s, 1H), 7,84 (br. s, 1H), 7,78 (s, 1H).

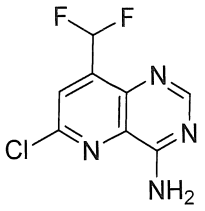
Chất trung gian 186: 6-Clo-2-flođimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bước A: 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2,4-điamin. Natri methanolat (5,3 g, 98 mmol) chứa nước và etanol (300 mL) được thêm vào bình đáy tròn 500 mL. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. 3-Amino-6-clopicolinonitril (5,0 g, 33 mmol) và guaniđin hyđroclorua (6,2 g, 65 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 80 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp sau đó được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần dư, được hòa tan trong H_2O (100 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (60 mL x 3). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 1:0 đến 92:8, etyl axetat / MeOH) để tạo thành 6[-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-2,4-điamin (4,0 g, 53 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_6ClN_5$ 195,0 m/z, tìm được 196,1 $[M+H]^+$.

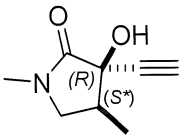
Bước B: 6-Clo-2-flopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. 6-Clopyriđo [3,2-d]pyrimiđin-2,4-điamin (500 mg, 2,56 mmol) và HF • pyriđin (7,0 mL, HF: pyriđin = 7: 3 khối lượng/khối lượng) được thêm vào chai polytetrafloetylen dung tích 50 mL và hỗn hợp được làm nguội xuống 0 °C (nước đá/nước). Natri nitrit (529 mg, 7,67 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được trung hòa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa đến độ pH = 7 và được tách chiết với etyl axetat (40 mL x 3). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 1:0 đến 10:1, etyl axetat / MeOH) để tạo thành 6- clo-2-flopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (50 mg, 8 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4ClFN_4$ 198,0 m/z, tìm được 199,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (br. s, 1H), 8,53 (br. s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,86 (m, J = 8,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 187: 6-Clo-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Axit trifloaxetic (123 µL, 1,66 mmol) được thêm vào hỗn hợp 6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (300 mg, 1,66 mmol), kẽm điflometansulfinat (DFMS) (982 mg, 3,32 mmol) và điclometan (6 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó thêm từ từ tert-butylhyđroperoxit (dung dịch 70 % trong nước, 683 µL, 4,99 mmol) và khuấy mạnh. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần dư được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Venusil ASB Phenyl 150 x 30 mm, cột 5 µm (dung môi rửa giải: 30 % đến 60 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với Hcl 0,05 %) để tạo thành 6-clo-8- (điflometyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (50 mg, 13 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_5ClF_2N_4$ 230,0 m/z, tìm được 231,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 - 7,30 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -119,83 (s, 2F).

Chất trung gian 188: (3*R*,4*S**)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Bước A: *tert*-Butyl 2-oxo-4-(trietylsilyl)but-3-ynoat. Huyền phù CuI (0,35 g, 1,84 mmol) trong THF (175 mL) và trietylamin (6,52 g, 64,4 mmol) được xử lý bằng etynyltrietylsilan (5,20 g, 37,1 mmol) và tert-butyl 2-clo-2-oxoaxetat (10,0 g, 60,8 mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng, nước được thêm vào (50 mL), và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Sau đó, các pha được tách ra, và lớp chứa nước được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (100 % ete dầu hỏa) để tạo thành *tert*-Butyl 2-oxo-4-(trietylsilyl)but-3-ynoat (10,8 g) dưới dạng dầu được sử dụng

trực tiếp trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (s, 9H), 1,04 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,8–0,62 (m, 6H).

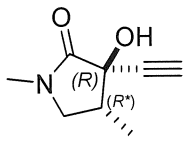
Bước B: *tert*-Butyl 2-hyđroxy-2-(1-oxopropan-2-yl)-4-(trietylsilyl)but-3-ynoat. Hỗn hợp tert-butyl 2-oxo-4-(trietylsilyl)but-3-ynoat (10 g, 37,3 mmol), THF (125 mL) và DL-prolin (0,26 g, 2,26 mmol) được làm nguội xuống 0 °C và được xử lý bằng propionalđehyt (8,6 g, 148 mmol). Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm ấm đến 45 °C và ủ trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và thêm nước (60 mL). Sau khi khuấy trong 20 phút, etyl axetat (60 mL x 3) được sử dụng để tách chiết hỗn hợp. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc đến khô và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo (Ultimate XB-C18 10 µm, Pha động A: H2O+ 0,05 %TFA; Pha động B: ACN, Lưu lượng: 500 mL/phút, Phát hiện UV ở 210 nm & 254 nm) để tạo thành *tert*-Butyl 2-hyđroxy-2-(1-oxopropan-2-yl)-4-(trietylsilyl)but-3-ynoat dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang (56:44) (4,85 g, 40 %) như dầu, không thích hợp cho việc lưu trữ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (s, 0,44 H), 9,88 (s, 0,56 H), 2,92-2,79 (m, 1H), 1,52 (s, 3,96 H), 1,50 (s, 5,04 H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 1,68 H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 1,32 H), 1,01 (m, 9H), 0. 64 (m, 6H).

Bước C: 3-Hydroxy-1,4-đimetyl-3-((trietylsilyl)etynyl)pyroliđin-2-one. Hỗn hợp tert-butyl 2-hydroxy-2-(1-oxopropan-2-yl)-4-(trietylsilyl)but-3-ynoat (9,0 g, 28 mmol), MeNH2 (21 ml, 41 mmol, 2 N. trong MeOH) và 2-picolin-boran (2,9 g, 28 mmol) trong metanol (45 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo (Ultimate XB-C18 10 µm, Pha động A: H2O+ 0,05 %TFA; Pha động B: ACN, Lưu lượng: 500 mL/phút, Phát hiện UV ở 210 nm & 254 nm) để tạo thành 3-hyđroxy-1,4-đimetyl-3-((trietylsilyl)etynyl)pyroliđin-2-one dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang (1,4 g) (40 %) như dầu, không thích hợp cho việc lưu trữ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{25}NO_2Si$, 267,2; m/z tìm được, 268,2 $[M+H]^+$.

Bước D: 3-Etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one. Hỗn hợp 3-hyđroxy-1,4-đimetyl-3-((trietylsilyl)etynyl)pyroliđin-2-one (1,4 g, 5,2 mmol) và K_2CO_3 (1,5 g, 11 mmol) trong methanol (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 0 % đến 50 %, etyl axetat/ete dầu hỏa) và SFC bất đối xứng điều chế (Chiral Art Cellulose-SC 20 mm x 250 mm, 5 µm, CO_2 siêu tới hạn với 30 % IPA (2 mM amoniac

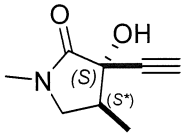
trong MeOH), phát hiện UV ở bước sóng 220 nm) để cung cấp (3*R*,4*S**)-3-etynyl-3-hydroxy-1,4- đimetylpyroliđin-2-one (Chất trung gian 188), (3*R*,4*R**)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (Chất trung gian 189), (3*S*,4*S**)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (Chất trung gian 190), và (3*S*,4*R**)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (Chất trung gian 191). Sự phân bổ hóa học lập thể ở vị trí 4 (4R* hoặc 4S*) được phân bổ trong mỗi đồng phân. (3*R*,4*S**)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (90 mg, 24 %, >97 %ee). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,42 (br s, 1H), 3,29 (dd, *J* = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Chất trung gian 189: (3*R*,4*R**)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 188 để thu được (3R, 4R *) - 3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (80 mg, 10 %,> 97 % ee). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,51 (dd, *J* = 9,7, 6,6 Hz, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,99 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,70–2,58 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H),

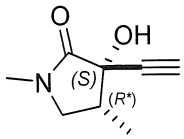
Chất trung gian 190: (3S 4*S**)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 188 để thu được (3S, 4S*) - 3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-

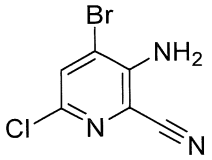
đimetylpyroliđin-2-one (150 mg, 19 %,> 97 % ee). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,51 (dd, J = 9,7, 6,6 Hz, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,99 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,70–2,58 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H),

Chất trung gian 191: (3S 4*R**)-3-Etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 188 để thu được (3S, 4R *) - 3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (80 mg, 10 %,> 97 % ee). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}NO_2$, 153,1; m/z tìm được, 154,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,42 (br s, 1H), 3,29 (dd, J = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

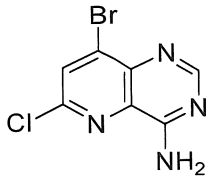
Chất trung gian 192: 3-Amino-4-bromo-6-clopicolinonitril.



Thêm DMF (125 ml) vào bình chứa 3-amino-6-clopyriđin-2-carbonitril (2,50 g, 16,3 mmol). Dung dịch này được thêm N-bromosuccinimit (3,76 g, 21,2 mmol) Hỗn hợp thu được được đậy kín và khuấy trong 90 phút ở 90 °C. Sau thời gian đó, 75 % DMF được làm bay hơi và phần còn lại được khuấy với natri thiosulfat trong nước (25 mL) ở nhiệt độ phòng trong 25 phút, sau đó được pha loãng thêm với nước (50 mL) và natri bicacbonat bão hòa chứa nước (25 mL). Hỗn hợp thu được sau đó được tách chiết bằng EtOAc (75 mL x 5). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương

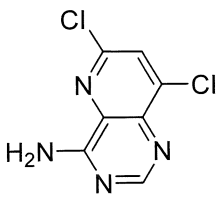
pháp FCC (100 % DCM tăng lên 50 % etyl axetat trong DCM) để tạo thành 3-amino-4-bromo-6-clopicolinonitrile (2,8 g, 74 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_3BrClN_3O$, 230,9; m/z tìm được, 231,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 4,93 (s, 2H).

Chất trung gian 193: 8-Bromo-6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Thêm K_3PO_4 (1,1 g, 5,2 mmol) vào dung dịch gồm 3-amino-4-bromo-6-clopicolinonitril (0,3 g, 1,3 mmol) và formamiđin axetat (0,3 mg, 2,6 mmol) trong 1,4-đioxan (4 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô và pha loãng với nước (20 mL). Huyền phù thu được được lọc, bánh lọc được phân tách, và trộn trong etyl axetat (10 mL) ở 75 °C. Sau 2 giờ, huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (3 mL). Chất rắn thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (100 % DCM tăng lên 50 % etyl axetat trong DCM) để tạo thành 3-amino-4-bromo-6-clopicolinonitril (2,8 g, 74 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4BrClN_4$, 257,9; m/z tìm được, 258,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H).

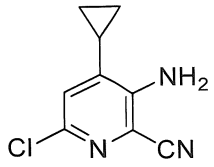
Chất trung gian 194: 6,8-Điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bình được thêm dung dịch 3-amino-4,6-điclopicolinonitril (1,21 g, 6,34 mmol), K_3PO_4 (13,6 g, 64,0 mmol) và 1,4-đioxan (50 mL) sau đó là formimiđamit axetat (3,87 g, 37,1 mmol). Hỗn hợp thu được phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô.

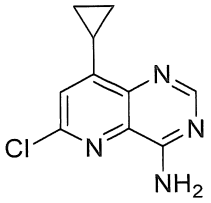
Phần dư được pha loãng bằng H_2O (50 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, bánh lọc được rửa bằng nước (200 mL), và thu được chất rắn. Chất rắn thu được được thêm vào DCM (50 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Chất rắn tạo thành được thu bằng cách lọc và làm khô để thu được 6,8-điclopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (1,35 g, 97,5 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4Cl_2N_4$, 214,0; m/z tìm được, 215,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,95 – 5,48 (m, 2H).

Chất trung gian 195: 3-Amino-6-Clo-4-xyclopropylpicolinonitril.



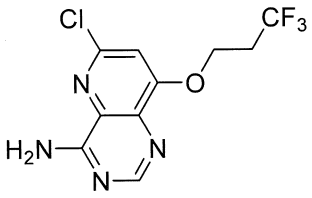
Trong lọ vi sóng 5 mL trong môi trường nitơ, 3-amino-4-bromo-6-clopicolinonitril (0,15 g, 0,58 mmol) được hòa tan trong toluen đã khử khí (2,90 mL) và H2O (0,29 ml), và sau đó hỗn hợp này được sục thêm trong môi trường nitơ. Dung dịch này được thêm kali xyclopropyltrifloborat (0,13 g, 0,87 mmol), xesi cacbonat (0,57 g, 1,74 mmol), và catacxium Pd G4 (số CAS 2230788-67-5, 0,06 g, 0,09 mmol). Hỗn hợp thu được được đậy kín và khuấy trong 24 giờ ở 95 °C trong môi trường chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đất điatomit như là, Celite®, rửa bằng axeton, và làm bay hơi đến khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo điều chế (cột XBridge Prep C18 5 µm, 50 x 250 mm sử dụng gradien từ 0 đến 100 % MeCN / 20 mM NH4OH trong H_2O trong 22 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để tạo thành 3-amino-6-Clo-4-xyclopropylpicolinonitril (62 mg, 55 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8ClN_3$, 193,0; m/z tìm được, 194,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 1,80 (ttd, J = 8,4, 5,3, 0,9 Hz, 1H), 1,13 – 1,05 (m, 2H), 0,76 – 0,68 (m, 2H).

Chất trung gian 196: 6-Clo-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Trong lọ trong môi trường nitơ, 3-amino-6-clo-4-xyclopropylpicolinonitril (0,05 g, 0,25 mmol) được hòa tan trong THF (2,53 ml). Hỗn hợp này được thêm kali phosphat tribasic (0,32 g, 1,52 mmol) và formimiđamit axetat (0,08 g, 0,76 mmol). Hỗn hợp tạo thành được đậy kín và khuấy trong 3 giờ ở 80 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được làm bay hơi đến khi khô. Thêm H_2O (5 mL) vào phần dư thu được và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80 °C trong 30 phút, tiếp theo là loại bỏ nhiệt và tiếp tục khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng H_2O (20 mL). Kết tủa được làm khô trong môi trường chân không để thu được 6-clo-8-xyclopropylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (42 mg, 75 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_9ClN_4$, 220,1; m/z tìm được, 221,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,22 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 2,91 (tt, J = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 2H), 1,04 – 0,97 (m, 2H).

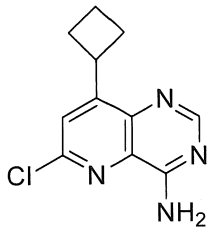
Chất trung gian 197: 6-Clo-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Bình được thêm 6-clo-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo [3,2-d]pyrimiđin-4-amin (29,5 mg, 0,15 mmol) từ Bước A của Ví dụ 303, 3-bromo-1,1,1-triflopropan (39,8 mg, 0,23 mmol), Cs_2CO_3 (147 mg, 0,45 mmol) và CH_3CN (1 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien:0 đến 5 %, MeOH / DCM) để tạo thành 6-clo-8(3,3,3-triflopropoxy)pyrido[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin

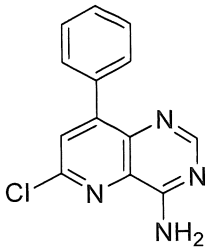
(16 mg, 36 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8CF_3N_3O$, 292,0; m/z tìm được, 293,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 198. 6-Clo-8-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



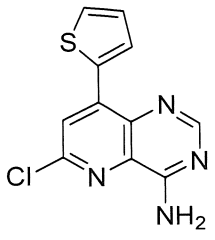
Bình được thêm 6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (1,40 g, 7,75 mmol), 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl xyclobutancarboxylat (2,852 g, 11,63 mmol) và DMSO (25 mL). Hỗn hợp được sục qua Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng [4,4′-*bis*(1,1-đimetyletyl)-2,2′-bipyriđin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-điflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyriđinyl-*N*]phenyl-C]Iriđi(III) hexaflophosphat (435 mg, 0,39 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút nữa, và sau đó được xử lý bằng TFA (2,30 mL, 31,0 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua chiếu xạ LED xanh dương (405 nm) ở 25 °C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào H_2O (100 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Huyền phù được lọc, và rửa bánh dịch lọc bằng H_2O (50 mL). Phần lọc được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước đến pH = 7-8. Kết tủa tạo thành được thu bằng cách lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 100 x 40 mm, cột 3 µm (dung môi rửa giải: 8 % đến 30 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với TFA 0,075 %) để tạo thành 6-clo-8- xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (130 mg, 4,8 %) có dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 - 8,57 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H).

Chất trung gian 199: 6-Clo-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin dưới dạng muối axit trifloaxetic.



Trong lọ trong môi trường nitơ, 8-bromo-6-clopyriđo [3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,04 g, 0,11 mmol) được hòa tan trong THF đã khử khí (3,08 mL) và H_2O (0,15 mL). Hỗn hợp thu được được sục thêm trong môi trường nitơ. Dung dịch này đã được thêm xesi cacbonat (0,150 g, 0,031 mmol), kali phenyltirfloborat (0,04 g, 0,23 mmol), paladi (II) axetat (3,00 mg, 0,02 mmol), và triphenylphosphin (8,00 mg, 0,03 mmol). Hỗn hợp tạo thành được đậy kín và khuấy trong 40 giờ ở 80 °C. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được lọc qua đất điatomit như là, Celit®, rửa bằng axeton, và làm bay hơi đến khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250x50 mm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM) để thu được 6-clo-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin dưới dạng muối axit trifluoroaxetic (50 mg, 82 %) ở dạng chất rắn màu cam nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9ClN_4$, 256,1; m/z tìm được, 257,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 5H).

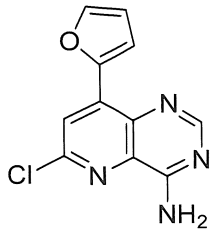
Chất trung gian 200: 6-Clo-8-(thiophen-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin dưới dạng muối axit trifloaxetic.



6-clo-8-(thiophen-2-yl)pyriđo[3,2-d] pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 199 bằng cách sử dụng axit thiophen-2-boronic và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18

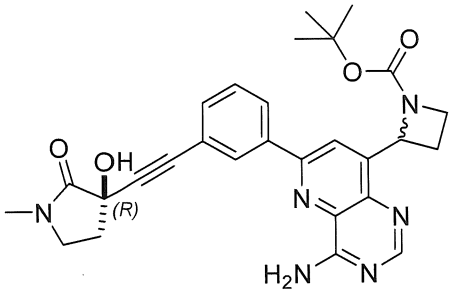
250 x 50 mm, 10 µm;pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM) để thu được 6-clo-8(thiophen-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin dưới dạng muối axit trifluoroaxetic (30 mg, 69 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7ClN_4S$, 262,0; m/z tìm được, 263,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,25 – 8,21 (m, 1H), 8,10 – 8,07 (m, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,26 (ddd, J = 4,8, 3,8, 0,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 201: 6-Clo-8-(furan-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin dưới dạng muối axit trifloaxetic.



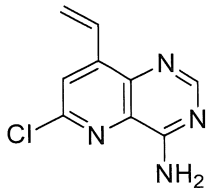
6-clo-8-(furan-2-yl)pyriđo[3,2-d] pyrimiđin-4-amin được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 199 bằng cách sử dụng axit furan-2-boronic và phân lập bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 250 x 50 mm, 10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM) để thu được 6-clo-8(furan-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin dưới dạng muối axit trifluoroaxetic (18 mg, 43 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{11}H_7ClN_4O$, 246,0; m/z tìm được, 247,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,22 – 8,18 (m, 1H), 7,94 – 7,91 (m, 1H), 7,90 – 7,87 (m, 1H), 6,76 (dt, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H).

Chất trung gian 202: *tert*-Butyl 2-(4-amino-6-(3-(((*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-8-yl-2-*d*)azetiđin-1-carboxylat.



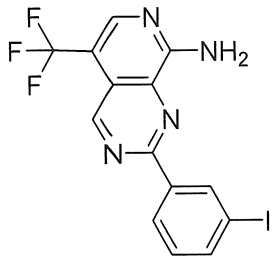
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 308 bằng cách sử dụng 1-(*tert*-butyl) 2-(1,3-đioxoisoinđolin-2-yl) azetiđin-1,2-đicarboxylat để thu được *tert*-butyl 2-(4-amino-6-(3-(((*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyrroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-8-yl-2-*d*)azetiđin-1-carboxylat dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (115 mg, 22 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_6O_4$, 515,2; m/z tìm được, 516,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,91 – 5,83 (m, 1H), 4,18 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 3,50 (dd, *J* = 7,4, 5,6 Hz, 2H), 2,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,93 – 2,90 (m, 1H), 2,61 (dt, *J* = 13,1, 5,6 Hz, 1H), 2,35 (dt, *J* = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,25 (ddt, *J* = 11,5, 9,3, 6,9 Hz, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 9H),

Chất trung gian 203: 6-Clo-8-vinylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Chất trung gian 199 sử dụng kali vinyltrifloborat để tạo thành 6-clo-8-vinylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (24 mg, 60 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_7ClN_4$, 206,0; m/z tìm được, 207,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 17,8, 11,2 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H),

Chất trung gian 204: 2-(3-Iođophenyl)-5-(triflumetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



Bước A: 2-Metoxy-3-nitro-5-(triflometyl)pyriđin. Natri metoxit (2,24 g, 13,2 mmol, 32 % trong dung dịch MeOH) được thêm vào dung dịch 2-clo-3-nitro-5-(triflometyl) pyriđin (2,00 g, 8,23 mmol) và MeOH (20 mL) đã được làm nguội xuống 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C - 5 °C trong 10 phút trong 12 giờ trước trước khi đổ vào đá và và tách chiết bằng etyl axetat (35 mL x 2). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khô để tạo 2-metoxy-3-nitro-5-(triflometyl)pyriđin(1,9 g, 97 %) có dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 - 8,68 (m, 1H), 8,54 - 8,51 (m, 1H), 4,21 (s, 3H).

Bước B: 2-Metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin. Bình được thêm 2-metoxy-3-nitro-5- (triflometyl)pyriđin (3,8 g, 17 mmol), MeOH (30 mL) và Pd/C ướt (400 mg, 0,19 mmol, 5 % khối lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H_2 (15 psi, bong bóng). Sau 1 giờ, hỗn hợp được lọc qua đệm Celit® và phần lọc được cô đặc đến khô để thu được 2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin (3,0 g, 91 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Bước C: *tert*-Butyl (2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)carbamat. Natri bis(trimetylsilyl) amit (32,0 mL, 1 M trong THF, 32,0 mmol) được thêm từng giọt trong môi trường nitơ vào dung dịch 2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin (3,00 g, 15,6 mmol) và THF khan (40 mL) được làm nguội xuống 0 °C (nước đá/nước). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng trước khi thêm từng giọt vào dung dịch $(Boc)_2O$ (3,75 g, 17,2 mmol) và THF khan (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau thời gian NH_4Cl chứa nước bão hòa (100 mL) được thêm vào hỗn hợp và được tách chiết bằng etyl exetat (50 mL x 3). Các chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (50 mL), nước muối (50 mL),

được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (15:1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo thành *tert*-butyl (2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)carbamat (3,9 g, 85 %) có dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,33 (br. s., 1H), 8,23 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Bước D: *tert*-Butyl (4-formyl-2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)carbamat. Cho vào bình trong môi trường nitơ có chứa tert-butyl(2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)cacbamat (3,8 g, 13 mmol), TMEDA (4,3 mL, 29 mmol), và THF khan (35 mL) được thêm vào từng giọt n-BuLi (11 mL, 29 mmol, 2,5 M trong THF). Hỗn hợp thu được được khuấy ở - 10 °C trong 2 giờ và sau đó làm nguội xuống -78 °C trước khi xử lý khi thêm từng giọt vào dung dịch DMF (2,85 g, 39,0 mmol) và THF khan (5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78 °C trong 3 giờ và sau đó được khuấy trong 14 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng trước khi đổ vào NH_4Cl chứa nước bão hòa (100 mL). Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (45 mL x 2). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH4Cl chứa nước bão hòa (50 mL x 2), nước muối (50 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (gradien 15: 1 đến 8: 1, ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được sản phẩm không tinh khiết được trộn với ete dầu hỏa (5 mL) và MTBE (5 mL). Chất rắn tạo thành được thu bằng cách lọc, bánh lọc được rửa bằng dung dịch ete dầu hỏa và MTBE (1: 1, 5 mL) để thu được tert-butyl (4-formyl-2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin- 3-yl)cacbamat (2,0 g, 48 %) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_{13}H_{15}F_3N_2O_4$ 320,10 m/z, tìm được 321,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 - 10,00 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Bước E: 3-Amino-2-metoxy-5-(triflometyl)isonicotinalđehyt. Thêm từ từ dung dịch TFA (2,00 mL, 27,4 mmol) và DCM khan (5 mL) vào dung dịch tert-butyl(4-formyl-2-metoxy-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)cacbamat (1,00 g, 3,12 mmol) và điclometan khan (15 mL) đã được làm nguội xuống 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 30 phút trước khi trung hòa đến pH = 7 bằng $NaHCO_3$ và được tách chiết bằng DCM (35 mL x 3). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước, bão hòa (15 mL), nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien đến 1:1,

ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo thành 3-amino-2-metoxy-5-(triflometyl)isonicotinalđehyt có dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS (ESI): khối lượng tính được Cho $C_8H_7F_3N_2O_2$ 220,05 m/z, tìm được 220,7 $[M+H]^+$.

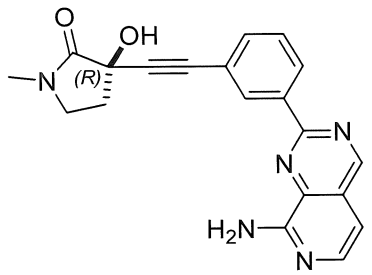
Bước F: 2-(3-Iođophenyl)-8-metoxy-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. 3-Amino-2-methoxy-5-(triflometyl)isonicotinaldehyde (600 mg, 2,72 mmol), 3-iodobenzylamine (1,91 g, 8,18 mmol), 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl (117 mg, 0,68 mmol), and o-xylene (10 mL) were added to a flask. 3-Amino-2-metoxy-5- (triflometyl) isonicotinalđehyt (600 mg, 2,72 mmol), 3-iođobenzylamin (1,91 g, 8,18 mmol), 4-hyđroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperiđin-1-oxyl (117 mg, 0,68 mmol), và o-xylen (10 mL) được thêm vào bình. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 120 °C trong 15 giờ trong môi trường khí O_2 (15 psi) trước khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Huyền phù tạo thành được lọc qua tấm làm bằng đất Celite® và sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (15:1, ete dầu hỏa: etyl axetat) để tạo thành 2-(3-iođophenyl)-8-metoxy-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin (720 mg, 61 %) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 - 9,72 (m, 1H), 8,84 - 8,79 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 4,23 (s, 3H).

Bước G: 8-Clo-2-(3-(iođophenyl)-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin. Bình được thêm 2 -(3-iođophenyl)-8-metoxy-5- (triflometyl) pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (1,00 g, 2,32 mmol) và $POCl_3$ (15,0 mL, 163 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 115 °C. Sau 5 giờ, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và đổ vào H_2O (100 mL) và pH được điều chỉnh đến 7-8 bằng $K2CO_3$ rắn. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Chiết xuất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (30 mL), nước muối (30 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 1: 0 đến 15: 1, ete dầu hỏa / etyl axetat) để thu được 8-clo-2-(3-iođophenyl)-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*] pyrimiđin (520 mg) không tinh khiết ở dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_6ClF_3IN_3$, 434,92 m/z, tìm được 436,0 $[M+H]^+$.

Bước H: 2-(3-Iođophenyl)-5-(triflumetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Bình được thêm 8-clo-2-(3-iođophenyl)-5-(triflometyl)pyriđo [3,4-d]pyrimiđin (420 mg, 0,423 mmol, độ tinh khiết 43,9 %), NH_3•H_2O (10 mL, độ tinh khiết 25 %,) và 1,4-đioxan

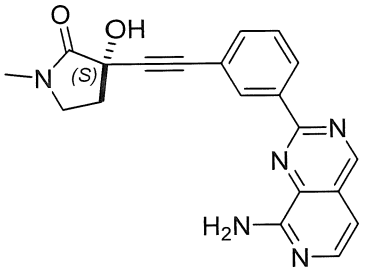
(10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C. Sau 10 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Quy trình này được lặp lại và các hỗn hợp đã kết hợp được đổ vào H_2O (10 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL). Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (15 mL x 2). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư được trộn với hỗn hợp ete dầu mỏ và etyl axetat (3:1, 10 mL). Chất rắn thu được được phân lập bằng cách lọc, bánh lọc được rửa bằng dung dịch ete dầu hỏa: etyl axetat (3: 1, 5 mL, và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(3-iođophenyl) -5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8 amin (240 mg, 99 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 - 9,47 (m, 1H), 9,13 - 9,04 (m, 1H), 8,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,53 (br, s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (br, s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H).

Ví dụ 1: (*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



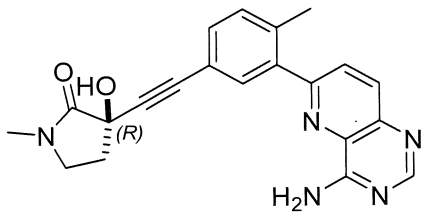
Bình cầu đáy tròn dung tích 500 mL trong môi trường nitơ được thêm vào bằng thanh khuấy, 2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d] pyrimiđin-8-amin (15 g, 43 mmol), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (3,0 g, 4,3 mmol), CuI (0,9 g, 4,3 mmol), DIPEA (11 g, 85 mol), (R) -3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (14 g, 99 mmol), và THF (300 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 60 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội xuống 20 °C. Sản phẩm được phân tách bằng cách lọc sau đó được tinh chế bằng phương pháp FCC để thu được (R) -3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl) phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (9,0 g, 58 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_2$, 359,14; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,76 – 8,71 (m, 1H), 8,70 – 8,67 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 2: (*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d] pyrimiđin-8-amin và (S)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one để tạo thành (S)-3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-d] pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl] -3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_2$, 359,14; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,76 – 8,71 (m, 1H), 8,70 – 8,67 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H).

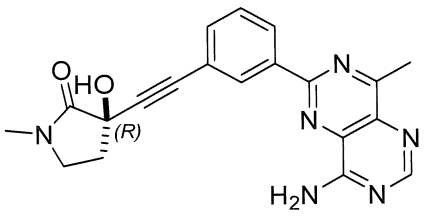
Ví dụ 3: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Lọ vi sóng 20 mL được thêm 6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (75,0 mg, 0,42 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl -3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl) pyroliđin-2-one (148 mg, 0,42 mmol), K_3PO_4 (264 mg, 1,24 mmol), 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp thu được được sục qua argon trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng [1,1′-bis (đi-tert-butylphosphino)feroxen]

điclopalađi (II) (27,0 mg, 0,04 mmol). Hỗn hợp được sục qua argon trong 5 phút nữa và hỗn hợp thu được được chiếu xạ vi sóng ở 85 °C trong 1 giờ trước khi nó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được đổ vào nước (30 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế tuần tự bằng phương pháp FCC (DCM: MeOH građien = 50: 1 đến 10: 1) và SFC điều chế (DAICEL CHIRALCEL OD 10 μm, 250 mm x 30 mm, dung môi rửa giải hấp: 45 %-45 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để thu được (*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (23,6 mg, 15 %) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 373,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,31 (s, 3H).

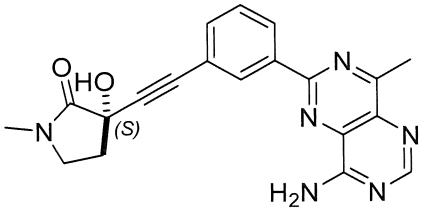
Ví dụ 4: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Trong lọ vi sóng 20 mL trong môi trường nitơ, 6-clo-8-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,30 g, 1,53 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3 -(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (0,65 g, 1,92 mmol), mesylat[(đi(1-ađamantyl) -n-butylphosphin)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi (II) (cataCXium® A Pd G3) (0,17 g, 0,23 mmol) và $NaHCO_3$ (0,52 g, 6,14 mmol) được tạo huyền phù trong H_2O đã khử khí (6,14 ml), toluen đã khử khí (10,2 mL), và EtOH đã khử khí (5,11 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được chiếu xạ trong bình phản ứng vi sóng trong 30 phút ở

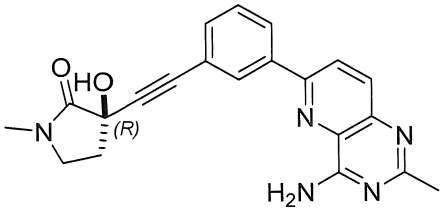
120 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội xuống nhiệt độ phòng được phân bố giữa etyl axetat (25 mL) và nước (25 mL). Các lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (2 x 20 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần còn lại thu được được tinh chế tuần tự bằng phương pháp FCC (100 % etyl axetat, trong 7 phút; 0-20 % MeOH/DCM trong 10 phút) và sau đó là HPLC điều chế (Waters XBridge Prep C18 OBD 5 µm, 50 x 250 mm; Građien, 90:10 đến 0:100 nước:CH_3CN trên 25 phút; Lưu lượng, 113 mL/phút; Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để thu được (*R*)-3-((3-(8-4-metylpyriđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (266 mg, 46 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_6O_2$, 374,15; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 – 8,60 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,34 – 3,28 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H).

Ví dụ 5: (*S*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



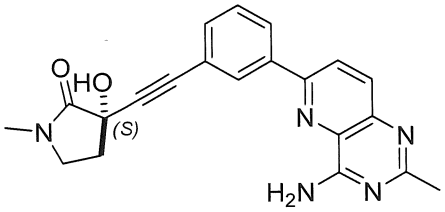
Hợp chất tiêu đề (24 mg, 9 %) được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 4 bằng cách sử dụng 6-clo-8-metylpyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-4-amin và (S)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_6O_2$, 374,15; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 – 8,60 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,34 – 3,28 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H).

Ví dụ 6: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



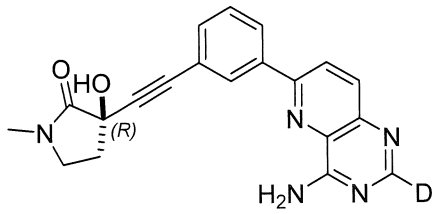
Bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL chứa 6-clo-2-metylpyriđo[3,2-d] pyrimiđin-4-amin (460 mg, 2,36 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) phenyl)etynyl)pyrroliđin-2-one (920 mg, 2,70 mmol), và Pd (PPh_3)4 (260 mg, 0,22 mmol) được thêm bằng 1,4-đioxan (35 mL) và K_2CO_3 (5 mL, 2M trong H_2O) đã được khử khí cùng với nitơ trong 20 phút trước khi sử dụng. Bình chứa hỗn hợp thu được được lắp bộ ngưng hồi lưu và được hút chân không/làm sạch bằng nitơ 3 lần trước khi gia nhiệt ở 95 °C. Sau 1,75 h, hàm lượng được làm nguội xuống nhiệt, được lọc qua đệm điatomit, như là Celite®, và đệm này được rửa bằng THF (25 mL) và etyl axetat (25 mL). Dịch lọc được cô đặc trên đất tảo cát, chẳng hạn như Celite®, (5 g) và được tinh chế bởi FCC (100 % DCM tăng lên 10 % MeOH-DCM) để tạo ra chất rắn màu vàng được kết tinh lại từ MeOH và được làm khô để thu được (R) -3 - ((3 - (4-amino-2-metylpyrido [3,2-d] pyrimidin-6-yl) phenyl) etynyl) -3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one (620 mg, 70 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (br s, 1H), 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 – 8,30 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H).

Ví dụ 7: (*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề (88 mg, 85 %) được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng (S)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (br s, 1H), 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 – 8,30 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H).

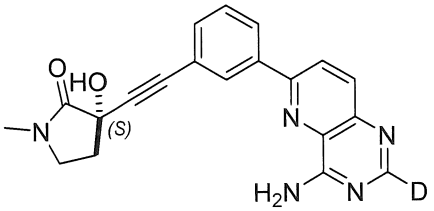
Ví dụ 8: (*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ dung tích 20 mL chứa 6-clopyriđo[3,2-*d*] pyrimiđin-2-d-4-amin (170 mg, 0,94 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (372 mg, 1,09 mmol), và Pd $(PPh_3)_4$ (104 mg, 0,09 mmol) được thêm bằng 1,4-đioxan (12 mL) và K_2CO_3 (2 mL, 2M trong H_2O) đã được khử khí cùng với argon trong 25 phút trước khi sử dụng. Lọ được đậy kín, hút chân không và làm sạch bằng nitơ 3 lần và gia nhiệt ở 90 °C trong 2 giờ, hàm lượng bên trong được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, lọc qua đất điatomit, như là Celite®, và rửa thêm bằng etyl axetat (25 mL) và THF (25 mL). Chất lọc được cô đặc trên đất điatomit như là Celite® (5 g) và được tinh chế bởi phương pháp FCC (DCM 100 % tăng lên MeOH-DCM 7 %) để ban đầu thu được (311 mg) ở dạng chất rắn màu vàng. Vật liệu thu được được hòa tan trong CH3CN (10 mL), gia nhiệt hồi lưu trong 5 phút, và làm nguội xuống

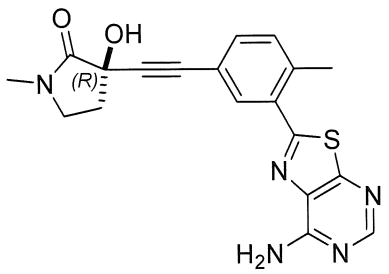
nhiệt độ phòng. Chất rắn tạo thành được thu bằng cách lọc, rửa bằng Et2O (20 mL), và làm khô để thu được (R)-3-((3- (4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl-2-d))phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (170 mg, 50 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}DN_5O_2$, 360,14; m/z tìm được, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 ± 8,26 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,58 (m, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 – 2,65 (m, 1H), 2,28 – 2,38 (m, 1H).

Ví dụ 9: (*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



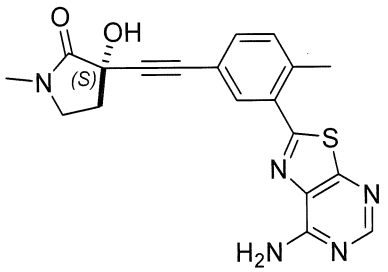
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 8 sử dụng (S)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan- 2-yl) phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one sử dụng phương pháp FCC để tạo ra (S)-3-((3 - (4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl-2-d) phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (9 mg, 9 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}DN_5O_2$, 360,14; m/z tìm được, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 ± 8,26 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,58 (m, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 – 2,65 (m, 1H), 2,28 – 2,38 (m, 1H).

Ví dụ 10: (*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



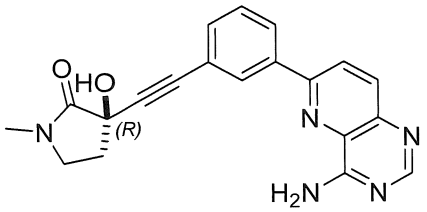
Bình cầu đáy tròn 3 L được trang bị máy khuấy phía trên trong môi trường nitơ được thêm 2-(5-iođo-2-metyl-phenyl)thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-amin (45,0 g, 122 mmol), (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (20,4 g, 147 mmol), CuI (2,32 g, 12,2 mmol), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (17,1 g, 24,4 mmol), DMF (450 mL) và DIEA (47,3 g, 366 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 90 °C trong 2 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng sau đó pha loãng với CH_3CN (1800 mL). Huyền phù được lọc và rửa bằng CH_3CN (90 mL). Chất lọc được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp FCC (DCM: MeOH = 50: 1 đến 20: 1 với 1 % TFA) để thu được (*R*)-3-((3-(7-aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (23,7,5 g, 16,2 %) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_5O_2S$, 379,1; m/z tìm được, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 11: (*S*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



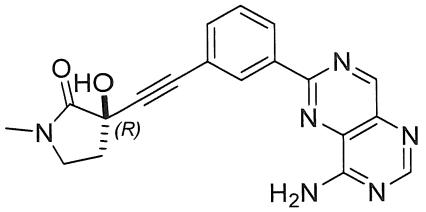
Hợp chất tiêu đề (50 mg, 53 %) được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng 2- (5-iođo-2-metylphenyl)thiazolo[5,4-d] pyrimiđin-7-amin và (S)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_5O_2S$, 379,11; m/z tìm được, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,55 – 4,31 (m, 3H), 3,51 – 3,44 (m, 3H), 2,93 – 2,99 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 12: (*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ dung tích 20 mL chứa 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (150 mg, 0,83 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (330 mg, 0,97 mmol), và Pd $(PPh_3)_4$ (95,0 mg, 0,82 mmol) được thêm bằng 1,4-đioxan (10 mL) và K_2CO_3 (2 mL, 2M trong H_2O). Hỗn hợp 1,4-đioxan và K_2CO_3 trong nước được khử khí cùng với argon trong 25 phút trước khi sử dụng. Lọ được đậy kín, hút chân không và làm sạch bằng nitơ 3 lần trước khi gia nhiệt đến 80 °C. Sau 2 giờ, hàm lượng được lọc qua đệm đất điatomit, như là Celite®, và được rửa bằng THF (25 mL) và etyl axetat (25 mL). Chất lọc được cô đặc đến khô, phần dư thu được được hòa tan trong DCM-THF (1: 1), được để lên đất điatomit, như là Celite® (4 g), và được tinh chế bằng phương pháp FCC (DCM 100 % tăng lên MeOH- DCM 10 %) để tạo thành (R)-3-((3 -(4-aminopyriđo [3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (247 mg, 82 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_2$, 359,14; m/z tìm được, 360,15 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 ± 8,26 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 – 2,65 (m, 1H), 2,28 – 2,38 (m, 1H).

Ví dụ 13: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.

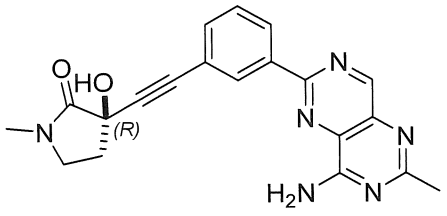


Bước A: (*R*)-3-((3-(8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. Lọ vi sóng 10 mL được thêm 6-(3-bromophenyl)-N-(2,4-đimetoxybenzyl) pyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-4-amin, (300 mg, 0,66 mmol), (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (102 mg, 0,77 mmol), TEA (2 mL) và DMF (2 mL). Hỗn hợp thu được được sục khí argon trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng điclobis(trixyclohexylphosphin) palladi (II) (85,0 mg, 0,07 mmol) ($PdCl_2$ [P (xy)$_3$]$_2$) và CuI (25 mg, 0,13 mmol). Hỗn hợp thu được được sục trong argon trong 5 phút và sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và bổ sung (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (51,0 mg, 0,37 mmol), điclobis (trixyclohexylphosphin)paladi (II) (42,0 mg, 0,03 mmol)), và CuI (12 mg, 0,06 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được sục qua Ar trong 5 phút và sau đó phải đi qua bước chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua đệm đất điatomit, như là Celite® và đệm được rửa bằng etyl axetat (10 mL). Phần lọc được hòa tan bằng nước (10 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1: 0 đến 0: 1) để thu được (R)-3-((3-(8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo)[5, 4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (130 mg, 34 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}N_6O_4$, 510,20 m/z tìm được 511,2 $[M+H]^+$.

Bước B: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. Bình cầu đáy tròn 10 mL được thêm xeri amoni nitrat (344 mg, 0,63 mmol), (R)-3-((3-(8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)pyrimiđo)[5,4-d] pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (80,0 mg, 0,16 mmol), CH_3CN (1 mL) và H_2O (1 mL) Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trước khi hòa tan bằng $NaHCO_3$ (1 mL) và được tách chiết bằng

etyl axetat: metanol (10: 1, 10 mL x 5). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Xtimate C18, 5 µm, 150 mm x 25 m m, dung môi rửa giải hấp: 13 % đến 43 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với HCOOH 0,225 %). Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM)để thu được (*R*)-3-[2-[3-(4-aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one ở dạng chất rắn màu xám (16,6 mg, 25 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}N_6O_2$, 360,1; m/z tìm được, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,40 (s, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,26 - 8,09 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 6,16 (br, s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H).

Ví dụ 14: (*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.

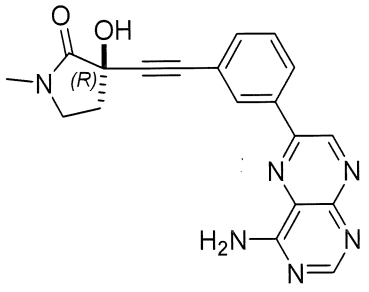


Bước A: (*R*)-3-((3-(8-((2,4-Đimetoxybenzyl)amino)-6-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. Lọ vi sóng 20 mL được thêm 6-clo-N-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-metylpyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-4-amin, (Chất trung gian 25, 200 mg, 0,578 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl -3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl) pyroliđin-2-one (217 mg, 0,64 mmol), K_3PO_4 (368 mg, 1,73 mmol), 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp thu được được sục qua nitơ trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng [1,1′-bis (đi-tert-butylphosphino)feroxen] điclopalađi (II) ($PdCl_2$ (dtbpf)) (41,0 mg, 0,06 mmol). Hỗn hợp được sục qua nitơ trong 5 phút nữa và hỗn hợp thu được sau đó được chiếu xạ vi sóng ở 90 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, cô đặc đến khô, và được tinh chế bằng phương pháp FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat = 1: 0 đến 0: 1) để thu được (R)-3-((3-(8-((2, 4-đimetoxybenzyl) amino)-6-metylpyrimiđo[5,4-d] pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (120 mg) ở dạng

chất rắn màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}N_6O_4$ 524,22, m/z tìm được 525,2 $[M+H]^+$.

Bước B: (*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. Bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL được thêm (R)-3-((3-(8-((2,4-đimetoxybenzyl)amino)-6-metylpyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)) phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (110 mg, 0,21 mmol), DCM (10 mL), H2O (2 mL) và 2,3-điclo-5,6-đixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) (57 mg, 0,25 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, trước khi được đổ vào $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (50 mL) và chiết tách bằng DCM (50 mL x 3). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O (30 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư tạo thành được tinh chế bằng phương pháp FCC tuần tự (ete dầu hỏa: etyl axetat = 1: 0 đến 0: 1, sau đó, DCM: MeOH = 1: 0 đến 10: 1) và được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Boston Prime C18, 150 mm x cột 30 mm x 5 µm (dung môi rửa giải hấp: 20 % đến 50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_3 0,04 % +10 mM NH^4HCO_3). Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để thu được (*R*)-3-((3-(8-6-metylpyriđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (31,5 mg, 40 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_6O_2$ 374,15 m/z tìm được 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 2H), 8,46 (br s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 15: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Bước A: 2-(3-Bromophenyl)-2-oxoaxetalđehyt. Trong bình cầu đáy tròn 10 mL được thêm 3-bromophenaxyl bromua (5,6 g, 20 mmol), DMSO (1,4 mL) và nước (0,7 mL). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 50 °C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được chiết tiếp bằng etyl axetat (3 X 25 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô để thu được 2-(3-bromophenyl)-2-oxoaxetalđehyt. Chất rắn màu vàng nhạt thu được, 2-(3-bromophenyl)-2-oxoaxetalđehyt, (4,2 g, 99 %) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

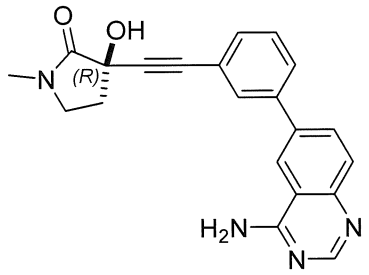
Bước B: 2-(3-Bromophenyl)-2-oxoaxetalđehyt oxim. Trong bình cầu đáy tròn 100 mL được thêm 2-(3-bromophenyl)-2-oxoaxetalđehyt (4,2 g, 20 mmol), THF (40 mL) và hyđroxylamin HCl (1,4 g, 20 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp thu được được cô đặc đến khô và được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien của etyl axetat: heptan = 0 đến 100 %) để tạo ra 2-(3-bromophenyl) -2-oxoaxetalđehyt oxim (2,7 g, 60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6BrNO_2$, 226,96: m/z tìm được, 228,0 $[M+H]^+$.

Bước C: 6-(3-Bromophenyl)pteriđin-4-amin. Lọ đậy kín được thêm pyrimiđin-4,5,6-triamin (549 mg, 4,40 mmol) và HCl (8,80 mL, 11,0 mmol, 1,25 M trong etanol). Huyền phù thu được được gia nhiệt trước đến 70 °C, sau đó thêm từng giọt dung dịch 2-(3-bromophenyl)-2-oxoaxetalđehyt oxim (1,00 g, 4,40 mmol) trong EtOH (11 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 80 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và NH_4OH (1 mL, 28 % chứa nước) được thêm vào bằng cách khuấy. Sau 30 phút, nước (50 mL) được thêm vào và chất rắn tạo thành được thu thập qua bước lọc. Chất rắn được rửa bằng nước (25 mL) và sau đó được làm khô trong môi trường chân không cao. Chất rắn thu được được trộn bằng etyl axetat (15 ml) và MeOH (2 mL) và thu bằng cách lọc chân không để tạo thành 6-(3-bromophenyl) pteriđin-4-amin (516 mg, 39 %) là chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_8BrN_5$, 301,00; m/z tìm được, 302,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,79 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 – 8,46 (m, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,74 (app ddd, J = 8,0, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Bước D: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. Lọ đậy kín dung tích 10 mL được thêm 6-(3-bromophenyl)pteriđin-4-amin

(71,0 mg, 0,24 mmol), (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (50,0 mg, 0,35 mmol), CuI (4,5 mg, 0,024 mmol) và $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$ (16,5 mg, 0,02 mmol). Bình phản ứng được hút chân không và châm argon ba lần. Sau đó, lọ được thêm bằng DMF khan đã khử khí (2 mL) và DIEA (122 µL, 0,71 mmol). Sau đó, bình được đặt trong khối gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp FCC (MeOH trong DCM 0 đến 10 % gradien) để tạo ra chất rắn được trộn với MeCN (5 mL) để thu được (R)-3-[2-[3-(4-aminopteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (31 mg, 36 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}N_6O_2$, 360,13; m/z tìm được, 361,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H).

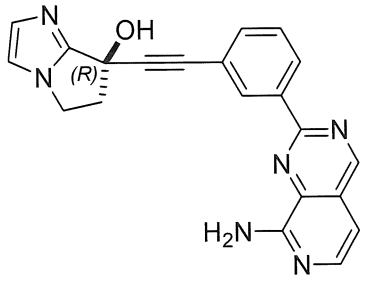
Ví dụ 16: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-.



Lọ vi sóng 20 mL được thêm 6-bromoquinazolin-4-amin (150 mg, 0,67 mmol), (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl) pyroliđin-2-one (297 mg, 0,87 mmol), Na_2CO_3 (1,3 mL, 2M trong H_2O), và THF (6,7 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được lọc bằng nitơ trong 10 phút và thêm 1,1'-bis[đi t-butylphosphino)feroxen]palladi (8 mg, 0,013 mmol). Sau đó, lọ được đậy kín và được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 16 h, hỗn hợp tạo thành được làm nguội xuống nhiệt độ phòng được phân bố giữa etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl acetate (2 x 20 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được cô đặc và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge OBD C18 5 µm, 50 x 100 mm sử dụng gradien từ 0 đến 95 % ACN / 20 mM NH_4OH trong H_2O

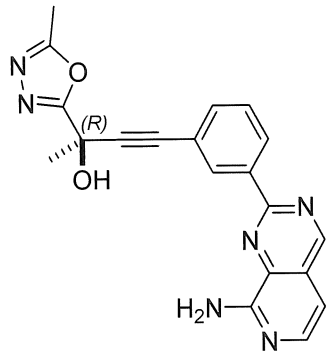
trong 16 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để tạo thành (*R*)-3-[2-[3-(4-aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (92 mg, 38 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}N_4O_2$, 358,1; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 6,22 (s, 2H), 3,46 - 3,32 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 2H).

Ví dụ 17: (*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol.



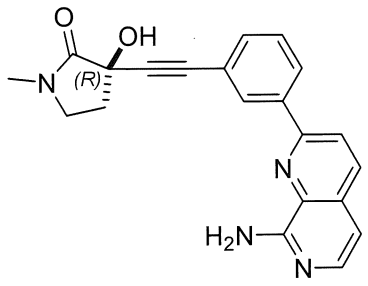
Hợp chất tiêu đề (51 mg, 48 %) được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin và (R)-7-etynyl-6, 7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol trong THF. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_6O$, 368,4; m/z tìm được, 369,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,54 - 3,22 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,24 - 1,94 (m, 1H).

Ví dụ 18: (*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề (46 mg, 36 %) được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin và (*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}N_6O_2$, 372,4; m/z tìm được, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (s, 1H), 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

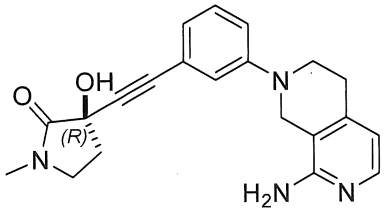
Ví dụ 19: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 2-(3-iođophenyl)pyriđo[-1,7-naphthyriđin-8-amin và (*R*)-7-etynyl-6, 7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol trong THF. Hợp chất thu được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge OBD C18 5 µm, 50 x 250 mm sử dụng građien từ 0 đến 100 % MeCN / 20 mM NH_4OH trong H_2O trên 35 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để tạo thành *R*)-3-[2-[3-(8-amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng

được tính cho $C_{21}H_{18}N_4O_2$, 358,4; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,95 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H).

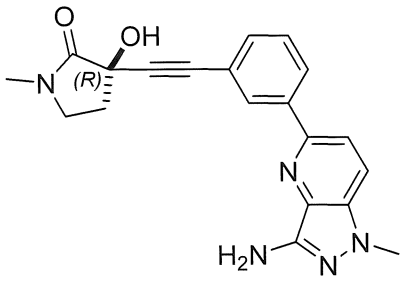
Ví dụ 20: (*R*)-3-((3-(8-Amino-3,4-đihyđro-2,7-naphtyriđin-2(1*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ vi sóng 10 mL được thêm 7-(3-iođophenyl)-5,6,7,8-tetrahyđro-2,7-naphthyriđin-1-amin, (260 mg, 0,74 mmol), (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (90,0 mg, 0,65 mmol), Et_3N (4 mL) và DMF (4 mL). Hỗn hợp được làm sạch bằng khí Argon trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (54,0 mg, 0,08 mmol), và CuI (27 mg, 0,14 mmol). Hỗn hợp được làm sạch bằng argon trong 5 phút nữa và sau đó được chiếu xạ vi sóng trong 2 giờ ở 70 °C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, đổ vào dung dịch LiCl (20 mL, chứa nước 4 %) và được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL × 4). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Boston Green ODS, cột 5 µm, 150 x 30 mm, dung môi rửa giải hấp: 25 % đến 55 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_3H_2O 0,04 %+10 mM NH_4HCO_3. Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để thu được (*R*)-3-((3(8-amino-3,4-dihydro-2,7-naphthyriđin-2(1H)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (67,2 mg, 25 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}N_4O_2$, 362,17 m/z tìm được, 363,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 - 7,59 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,47 - 6,32 (m, 2H), 5,91 (br s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,48 (t, J =

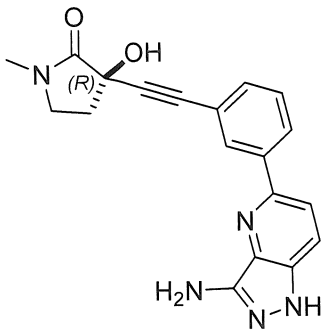
5,6 Hz, 2H), 3,39 - 3,36 (m, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 5H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H).

Ví dụ 21: (*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



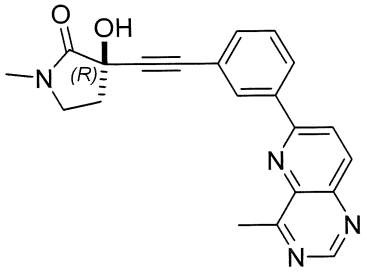
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 5- (3-Iođophenyl)-1-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-3-amin và (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-onetrong THF. Hợp chất thu được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge OBD C18 5 µm, 50 x 250 mm sử dụng građien từ 0 đến 100 % ACN / 20 mM NH_4OH trong H_2O trên 35 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để tạo thành *R*)-3-[2-[3-(3-amino-1-metyl-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one ở dạng chất rắn không màu (36 mg, 36 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}N_5O_2$, 361,4; m/z tìm được, 362,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 - 8,20 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H).

Ví dụ 22: (*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 5- (3-iođophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-3-amin và (*R)*-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-onetrong THF. Hợp chất thu được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge OBD C18 5 µm, 50 x 250 mm sử dụng građien từ 0 đến 100 % ACN / 20 mM NH_4OH trong H_2O trên 35 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để tạo thành *R*)-3-[2-[3-(3-amino-1-metyl-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (39 mg, 38 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_5O_2$, 347,4; m/z tìm được, 348,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 1H).

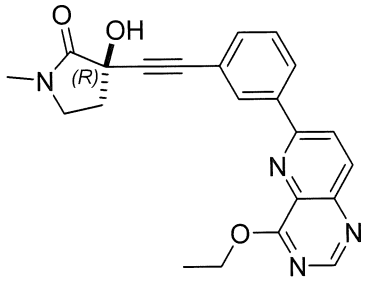
Ví dụ 23: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



Lọ vi sóng 20 mL được thêm 6-clo-4-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin (100 mg, 0,56 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl) pyroliđin-2-one (190 mg, 0,56 mmol), K_3PO_4 (350 mg, 0,17 mmol), 1,4-đioxan (8 mL) và H_2O (2 mL). Hỗn hợp thu được được sục qua argon trong 5 phút,

được xử lý bằng [1,1′-bis(đi-tert butylphosphino) feroxen]điclopalađi (II) (50 mg, 0,08 mmol) và sau đó sục qua argon trong 5 phút nữa. Hỗn hợp thu được được chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong 1 giờ trước khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Huyền phù tạo thành được lọc qua tấm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa bằng etyl axetat (10 mL). Chất lọc được cô đặc đến khô và phần dư được tinh chế tuần tự bằng phương pháp FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat = 1: 0 đến 0: 1, sau đó điclometan: metanol = 1: 0, đến 5: 1), HPLC điều chế [(YMC- Triart Prep C18 10 µm, 250 mm x 50 mm, dung dịch rửa giải hấp: 28 % đến 58 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với $NH_3•H_2O$ 0,04 %+10 mM NH_4HCO_3, Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM)] để thu được (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (45,5 mg, 23 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}N_4O_2$ 358,14, m/z tìm được 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H).

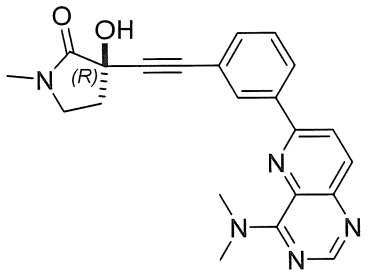
Ví dụ 24: (*R*)-3-((3-(4-Etoxypyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 23 bằng cách sử dụng 6-clo-4-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin và (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one. Hợp chất tạo thành được tinh chế bằng HPLC điều chế (Xtimate C18, 10 µm, 250 mm x 50 mm, dung môi rửa giải hấp: 31 %-61 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với $NH_3•H_2O$ 0,04 % + 10 mM NH_4HCO_3). Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để thu được (R)-3-((3-(4-ethoxypyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-

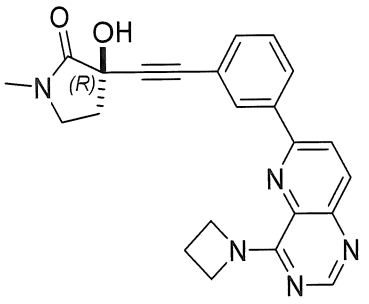
metylpyroliđin-2-one (94,6 mg, 40 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_4O_3$ 388,15 m/z tìm được 389,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,72 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 25: (*R*)-3-((3-(4-(Đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



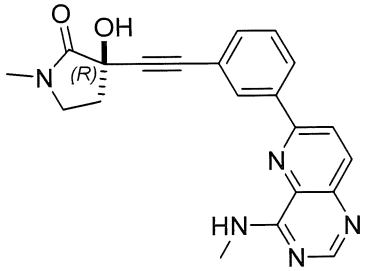
Lọ dung tích 20 mL chứa 1,4-đioxan (11 mL) và K_2CO_3 (1,3 mL, 2M trong H_2O) được khử khí bằng nitơ trong 15 phút. Dung dịch tạo thành được thêm 6-clo-N,N-đimetylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (135 mg, 0,65 mmol), (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (161 mg, 0,47 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mmol). Lọ được đậy kín, hút chân không và làm sạch bằng nitơ 3 lần trước khi gia nhiệt đến 100 °C. Sau 1,5 h, hàm lượng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được lọc qua đệm điatomit, như là Celite®, và đệm này được rửa bằng THF (25 mL) và etyl axetat (25 mL). Phần lọc được cô đặc đến khô, được đặt trên đệm đất điatomit, như là Celite® (2,5 g) sử dụng $CHCl_3$-MeOH, và được tinh chế bằng phương pháp FCC (DCM 100 % tăng lên 2M NH_3-MeOH 5 % / DCM) để thu được (R)-3-((3-(4-(đimetylamino) pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl) etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (220 mg, 87 %) ở dạng rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,44; m/z tìm được, 388,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 2H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 3,55-3,85 (m, 6H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 26: *(R)*-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 25 sử dụng 4(azeti đin-1-yl)-6-clopyri đo[3,2-*d*]pyrimiđin và (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one để tạo thành chất rắn màu vàng (220 mg, 90 %). MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,45; m/z tìm được, 400,05 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 2H), 4,88 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,30 - 2,38 (m, 1H).

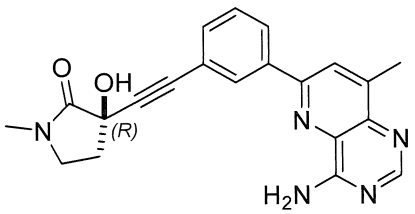
Ví dụ 27: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



Lọ vi sóng 20 mL được thêm 6-clo-*N*-4-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (100 mg, 0,51 mmol), (R)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl) pyroliđin-2-one (180 mg, 0,53 mmol), K_3PO_4

(327 mg, 1,54 mmol), 1,4-đioxan (8 mL) và H_2O (2 mL). Hỗn hợp thu được được sục qua argon trong 5 phút và sau đó thêm [1,1′-bis (đi-tert-butylphosphino)feroxen] điclopalađi (II) (33,0 mg, 0,05 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí argon trong 5 phút nữa và sau đó phải đi qua bước chiếu xạ vi sóng ở 90 °C trong 1 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua đệm đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và đệm này được rửa bằng MeOH (20 mL). Phần lọc được cô đặc và được tinh chế bằng phương pháp FCC tuần tự (ete dầu hỏa: etyl axetat = 1: 0 đến 0: 1, sau đó điclometan: metanol =1:0 đến 10:1) và được điều chế bằng HPLC điều chế (Xtimate C18 250 mm x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải hấp: 25 % đến 55 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH3•H2O 0,04 % và 10 mM NH_4HCO_3). Phát hiện, UV tại λ = 220-254 nM) để thu được (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (76,5 mg, 40 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$ 373,2; m/z được tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,52 - 8,40 (m, 4H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,50 - 2,46 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H).

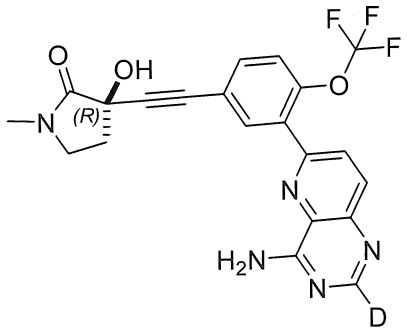
Ví dụ 28: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả ở Ví dụ 1, sử dụng 6-(3-iođophenyl)-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin và (*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. Hợp chất này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phenomenex C18 100 x 30 mm, 5 µm; Građien, 95:5 đến 5:95 nước (0,1 % TFA)/CH_3CN (0,1 % TFA) trên 15 phút; Lưu lượng, 50 mL/phút; Phát hiện, UV tại λ = 254 nM) để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one

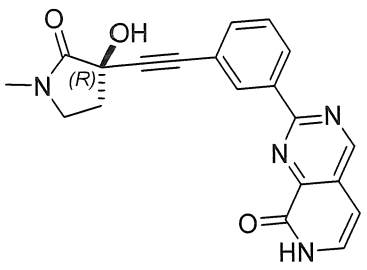
trifloaxetat (19 mg, 27 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 29: (*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



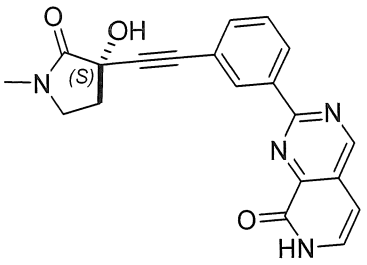
Hợp chất tiêu đề (69 mg, 47 %) được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one và 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}DF_3N_5O_3$, 444,13; m/z tìm được, 445,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H).

Ví dụ 30: (*R*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one.



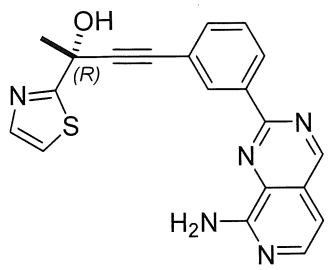
Bình được thêm 2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8(7*H*)-one (Chất trung gian 29, 1,0 g, 3,3 mmol), TEA (10 mL, 73 mmol), ACN (10 mL), DMF (20 mL), 3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (690 mg, 4,96 mmol), CuI (32 mg, 0,17 mmol), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (230 mg, 0,33 mmol). Hỗn hợp thu được được sục qua nitơ trong 10 phút và gia nhiệt đến 80 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp tạo thành được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2), Các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô đặc đến khi khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC để tạo thành raxemic 2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7H-pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-one được tinh chế thêm bằng HPLC bất đối xứng (Chirapak IC-3, 10 x 0,46 cm, 3,0 µm; pha động: 85/15 hexan (0,1 % đietylamin):EtOH) để tạo thành (*R*)-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one (209 mg, 17,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng và (*S*)-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one (Ví dụ 31, 222 mg, 19 %). Dữ liệu cho (*R*)-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}N_4O_3$, 360,1; m/z tìm được, 360,9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,98 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,58 - 8,44 (m, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,38 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H).

Ví dụ 31: (*S*)-2-[3-[2-(3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one.



Hợp chất tiêu đề (222 mg, 19 %) được điều chế như mô tả ở Ví dụ 30, dưới dạng đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}N_4O_3$, 360,1; m/z tìm được, 361,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,96 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,57 - 8,44 (m, 2H), 7,60 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,54 - 3,34 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,46 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H).

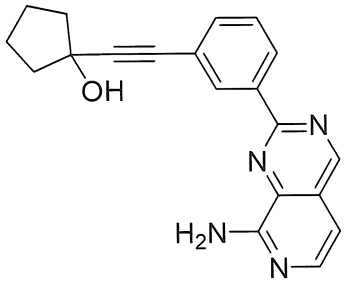
Ví dụ 32: (*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol.



Lọ đậy kín được thêm Chất trung gian 28: [2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (80 mg, 0,26 mmol)], Chất trung gian 30: [(*R*)-2-thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol (62 mg, 0,39 mmol)], CuI (5 mg, 0,026 mmol), và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (9 mg, 0,013 mmol). Sau đó, lọ được thêm DMF khan đã khử khí (1,6 mL) tiếp theo là bước bổ sung (80 µL, 5,7 mmol). Lọ được đậy kín và đuợc gia nhiệt đến 80 °C trong 16 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó được phân chia giữa DCM (10 mL) và nước (10 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien của etyl axetat: 10 % MeOHtrong hexan từ 0 đến 80 %) sau đó được tinh chế bằngHPLC điều chế (XBridge Prep C18 5 µm (100 x 50 mm); Gradien 5 to 99 % ACN/ amoni hyđroxit 20 mM hơn 12 phút; Lưu lượng,

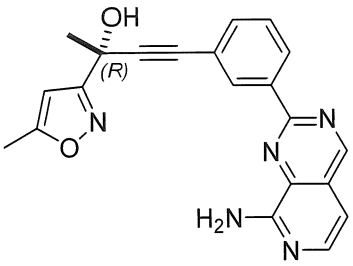
40 mL/phút; Phát hiện, UV at λ = 254 nM) để thu được (*R*)-4-[3-(8-amminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol (23 mg, 23 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}N_5OS$, 373,4; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 8,70 - 8,64 (m, 1H), 8,57 - 8,50 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (td, *J* = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 2,11 (s, 3H).

Ví dụ 33: 1-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl] xyclopentanol.



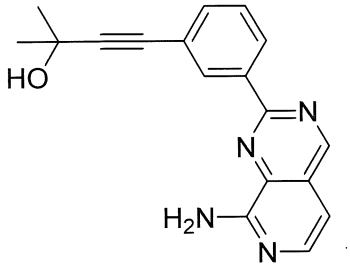
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 32 [(*R*)-4-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol sử dụng 1-etynylxyclopentan-1-ol] để thu được1-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]xyclopentanol (34 mg, 26 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_4O$, 330,4; m/z tìm được, 331,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (s, 1H), 8,66 - 8,60 (m, 1H), 8,56 - 8,44 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,58 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 5H), 1,98 - 1,79 (m, 4H).

Ví dụ 34: (*R*)-4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 [(*R*)-3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one] sử dụng Chất trung gian 1 [2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 32 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol] để tạo thành (*R*)-4-[3-(8-aminopyrido[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (68 mg, 53 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5O_2$, 371,4; m/z tìm được, 354,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,52 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,27 - 6,24 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

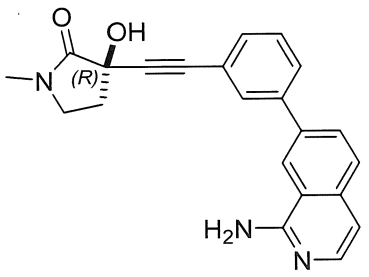
Ví dụ 35: 4-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-metyl-but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 [(*R*)-3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one] sử dụng Chất trung gian 1 [2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và 2-metylbut-3-yn-2-ol để tạo thành4-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]-2-metyl-but-3-yn-2-ol (55 mg, 52 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}N_4O$, 304,4; m/z tìm được, 306,1

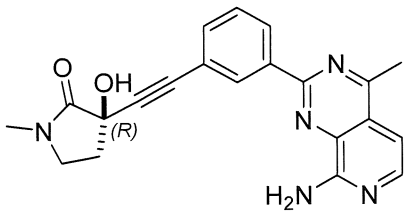
$[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (s, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,69 (s, 6H).

Ví dụ 36: (*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



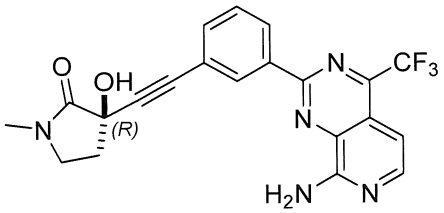
Hợp chất tiêu đề mục được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 16 [(*R*)-3-[2-[3-(4-aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one] sử dụng 7-bromoisoquinolin-1-amin tạo thành (*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (9 mg, 11 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_3O_2$, 357,4; m/z tìm được, 358,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 37: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả ở Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 34 [2-(3-iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin]. Sau đó nó được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 0 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (R)-4-(3-(8-amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 - 8,71 (m, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H).

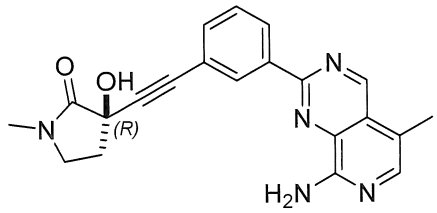
Ví dụ 38: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(trifluorometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



Lọ được thêm Chất trung gian 35 [2-(3-bromophenyl)-4- (triflometyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin (0,199 g, 0,539 mmol)], Chất trung gian 2 [(R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (0,113 g, 0,812 mmol), CuI (0,011 g, 0,058 mmol)], và bis (triphenylphosphin)paladi (II) điclorua (0,040 g, 0,057 mmol). Lọ được đậy kín bằng vách ngăn, hút chân không và sau đó được lọc bằng N_2(3x). Lọ được thêm bằng DMF khô (4 mL) sau đó là DIPEA (0,3 mL, 1,741 mmol) và được đặt trong khối gia nhiệt đã được làm nóng trước ở 100 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ, được lọc qua màng lọc PTFE (0,45 µm) để tạo thành (*R*)-3-((3-(8-amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử

dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 0 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (183 mg, 63 %). MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$, 427,13; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 - 8,79 (m, 1H), 8,72 - 8,67 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H).

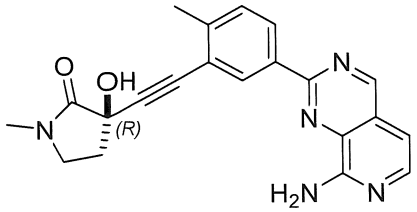
Ví dụ 39: (*R*)-3-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong

Ví dụ 38 sử dụng Chất trung gian 36 [2-(3bromophenyl)-5-metylpyriđo [3,4-d]pyrimiđin-8-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,70 (s, 1H), 8,83 - 8,77 (m, 1H), 8,72 - 8,67 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 1H).

Ví dụ 40: (*R*)-3-((5-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



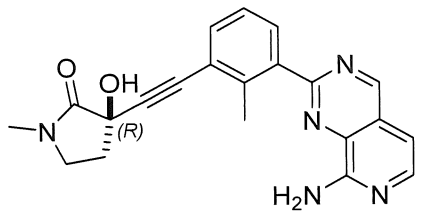
Bước A: 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-8clopyriđo[3,4-d]pyrimiđin. Một hỗn hợp không đồng nhất của 3-amino-2-cloisonicotinalđehyt (0,21 g, 1,33 mmol), (3-bromo-4-metylphenyl) metanamin (0,51 g, 2,56 mmol) và xeric amoni nitrat (0,07 g, 0,13 mmol) trong MeCN (5 mL) được xử lý bằng tert-butyl hyđroperoxit (1,1 mL, 5,9 M trong đecan). Bình phản ứng được đậy kín bằng vách ngăn và sau đó được đặt trong khối gia nhiệt đã được nung nóng trước ở 80 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng DCM (5 mL), và được lọc qua đệm đất điatomit. Phần lọc được cô đặc đến gần khô và sau đó được tinh chế qua FCC để thu được 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (130 mg, 29 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9BrClN_3$, 332,97; m/z tìm được, 334,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,52 (s, 1H), 8,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,53 - 8,47(m, 2H), 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

Bước B: 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Trong lọ vi sóng 10 mL, dung dịch đồng nhất của 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (0,13 g, 0,39 mmol) trong THF (2 mL) được xử lý bằng NH_3 trong MeOH (2 mL, 7N). Lọ được đậy kín và gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 150 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến gần khô và tiếp tục được làm khô trong môi trường chân không cao để thu được 2 -(3-bromo-4-metylphenyl) pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin (123 mg, 99 %) là được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}BrN_4$, 314,02; m/z tìm được, 315,0 $[M+H]^+$.

Bước C: (*R*)-3-((5-(aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong

Ví dụ 38 sử dụng 2-(3-bromo-4-metylphenyl)pyriđo [3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((5-(8-aminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl) 8-phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (61 mg, 32 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,55 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 1H).

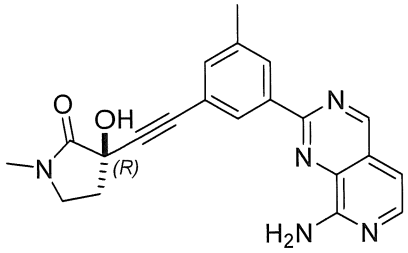
Ví dụ 41: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Ví dụ 40, sử dụng (3-bromo-2-metylphenyl)metanamin ở Bước A và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit bằng cách sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 3 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (14 mg, 17 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,64 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,9 Hz,

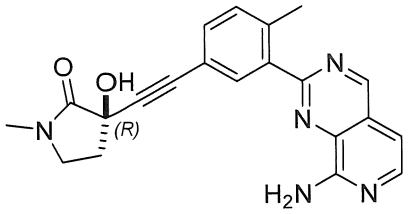
1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,37 - 2,32 (m, 1H).

Ví dụ 42: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



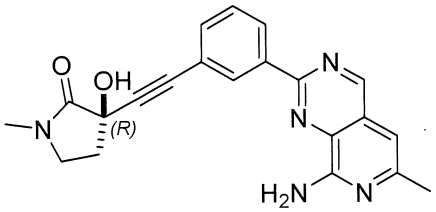
(*R*)-3-((3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Ví dụ 40, sử dụng (3-bromo-2-metylphenyl)metanamin ở Bước A và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit bằng cách sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 3 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (R)-3-((3-(8-aminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (130 mg, 55 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,55 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H).

Ví dụ 43: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Ví dụ 40, sử dụng (3-bromo-2-metylphenyl)metanamin ở Bước A và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit bằng cách sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 3 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (R)-3-((3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (76 mg, 42 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,63 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 1H).

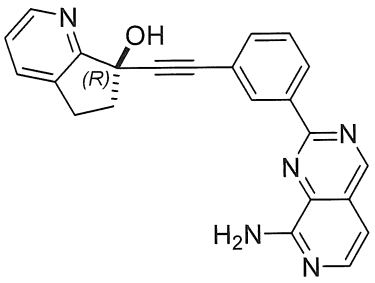
Ví dụ 44: (*R*)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(R)-3-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 37 [2-(3-iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc

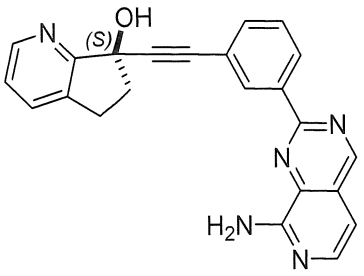
Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (92 mg, 34 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,67 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 1H).

Ví dụ 45: (*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol.



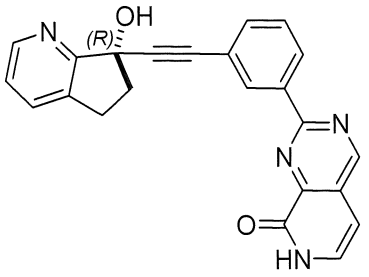
(*R*)-7-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trongVí dụ 1 sử dụng Chất trung gian 38 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol] để thu được(*R*)-7-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyridin-7-ol (59 mg, 43 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{17}N_5O$, 379,4; m/z tìm được, 380,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,52 (s, 1H), 8,71 - 8,68 (m, 1H), 8,67 - 8,65 (m, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,09 - 2,88 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H).

Ví dụ 46: (*S*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 39 [(*S*)-7-etynyl-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol] để thu được (*S*)-7-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyridin-7-ol (47 mg, 35 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{17}N_5O$, 379,4; m/z tìm được, 380,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,52 (s, 1H), 8,72 - 8,68 (m, 1H), 8,68 - 8,66 (m, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H).

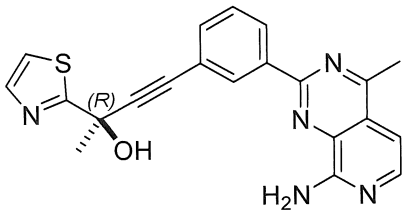
Ví dụ 47: (*R*)-2-[3-[2-(7-Hyđroxy-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-yl)etynyl]phenyl]-7*H*-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-one.



Bình cầu được thêm Chất trung gian 40 [2-(3-iođophenyl) pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8 (7H)-one (100 mg, 0,286 mmol)], Chất trung gian 38 [(R)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol (115 mg, 0,722 mmol)], Et_3N (290 mg, 2,87 mmol), đồng (I) iođua (7 mg, 0,06 mmol) và THF (2 mL). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó thêm $Pd(PPh_3)Cl_2$ (20 mg, 0,028 mmol), Hỗn hợp được sục qua khí N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy ở 50 °C trong 16 giờ. Huyền phù thu được được lọc qua đệm đất điatomit và phần lọc được cô đặc đến khô. Phần dư được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Xtimate C18, 150 x 25 mm x 5 µm, dung môi rửa giải hấp:

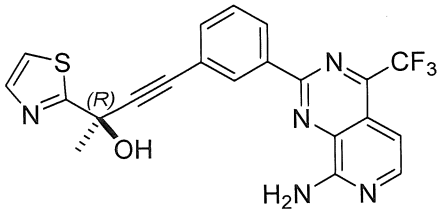
26 % đến 56 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với HCOOH) 0,225), Vật liệu này được tinh chế thêm bằng SFC (YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm x 30 mm x 10 µm) (dung môi rửa giải hấp: 50 % to 50 % (thể tích/thể tích) H2O / IPA với NH3 0,1 %)) để tạo thành (R)-2-[3-[2-(7-hyđroxy-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-yl)etynyl]phenyl]-7H-pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-one (56,9 mg, 51 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}N_4O_2$, 380,1; m/z tìm được, 381,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,99 (br, s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,41 (br, d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,33 (br, s, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H).

Ví dụ 48: (*R*)-4-(3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol, và trifloaxetat của nó.



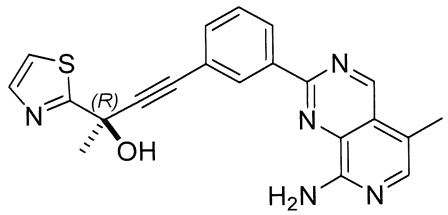
(R)-4-((3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 34 [2-(3-iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 30 [(*R*)-2-thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-4-(3-(8-amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol trifloaxetat (70 mg, 49 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,12; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,73 - 8,67 (m, 1H), 7,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Ví dụ 49: (*R*)-4-(3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol, và trifloaxetat của nó.



(*R*)-4-((3-(8-Amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 35 [2-(3-bromophenyl)-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 30 [(*R*)-2-thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol trifloaxetat (74 mg, 49 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}F_3N_5OS$, 441,09; m/z tìm được, 442,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,75 - 8,70 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 1,99 (s, 3H).

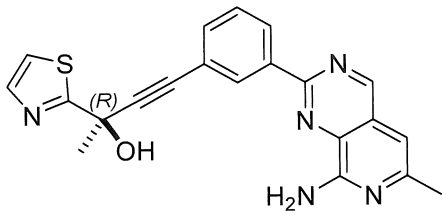
Ví dụ 50: (*R*)-4-(3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol, và trifloaxetat của nó.



(*R*)-4-(3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều

kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 36 [2-(3-bromophenyl)-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 30 [(*R*)-2-thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol trifloaxetat (59 mg, 38 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,12; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,71 (s, 1H), 8,83 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,73 - 8,68 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H).

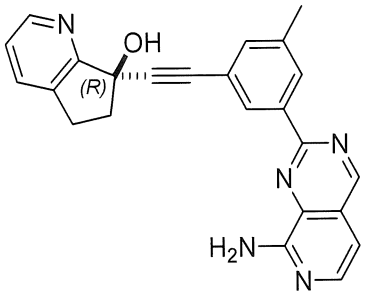
Ví dụ 51: (*R*)-4-(3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol, và trifloaxetat của nó.



(R)-4-(3-(8-Amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 37 [2-(3-iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 30 [(*R*)-2-thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-4-(3-(8-amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol trifloaxetat (75 mg, 55 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,12; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,49 (s, 1H), 8,80 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 1H), 7,80

(d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H).

Ví dụ 52: (*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol.

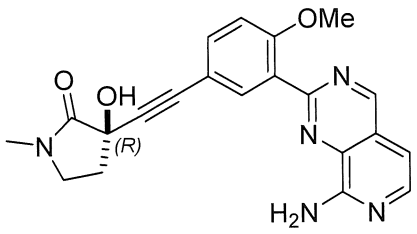


Bước A: 2-(3-bromo-5-metylphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Lọ đậy kín được thêm Chất trung gian 41 [2-metylsulfanylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin (100 mg, 0,52 mmol)], (3-bromo-5-metylphenyl)boronic axit (122 mg, 0,57 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg, 0,05 mmol), và đồng (I)thiophene-2-carboxylat (109 mg, 0,57 mmol). Lọ được hút chân không và châm argon ba lần. Sau đó, THF khan đã khử khí (4 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80 °C trong 16 giờ. Sau đó. Sau đó, tiến trình phản ứng đã được kiểm tra bằng LCMS và có thể xác định rằng không còn 2-metylsulfanylpyriđo[3,4-d] pyrimiđin-8-amin. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20 mL) và amoni hyđroxit chứa nước 10 % (20 mL). Lớp hữu cơ được tách chiết bằng amoni hyđroxit chứa nước 10 % (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien:0 đến 50 %, etyl axetat/DCM) để tạo thành 2-(3-bromo-5-metylphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin(29 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}BrN_4$, 314,02; m/z tìm được, 315,0 $[M+H]^+$.

Bước B: (*R*)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol. Lọ kín được thêm 2-(3-bromo-5-metylphenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin (39 mg, 0,12 mmol), Chất trung gian 38 [(R)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol (36 mg, 0,22 mmol)], CuI (2,4 mg, 0,01 mmol), và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8,7 mg, 0,01 mmol). Bình được hút chân không

và sau đó được châm argon (3x). Sau đó, lọ được thêm DMF khan đã khử khí (2 mL) và DIEA (64 µL, 0,37 mmol). Sau đó, bình được đặt trong khối gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội xuống đến nhiệt độ phòng, cô đặc đến khô và được tinh chế bằng phương pháp FCC sử dụng MeOH từ 0 đến 10 % trong građien DCM. Vật liệu sau đó được trộn với MeCN (5 mL), được lọc và làm khô để thu được (R)-7-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[b]pyriđin-7-ol (19 mg, 38 %) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{19}N_5O$, 393,16; m/z tìm được, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,08 - 2,98 (m, 1 H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 1H).

Ví dụ 53: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.

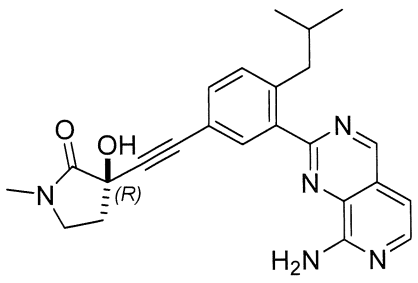


Bước A: 2-(5-Bromo-2-metoxyphenyl)-8-clopyriđo[3,4-]pyrimiđin. Hỗn hợp 3-amino-2-cloisonicotinalđehyt (1,0 g, 6,4 mmol), (5-bromo-2-metoxyphenyl)metanamin (1,5 g, 6,7 mmol), và 4-hyđroxy-tempo (0,3 g, 1,8 mmol) được gia nhiệt trong 30 phút ở 120 °C. Hỗn hợp thu được sau đó được xử lý bằng tert-butyl hyđroperoxit (3 mL, 17,67 mmol, 5,9 M trong đecan,) và khuấy thêm 90 phút ở 120 °C. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với MeCN (5 mL). Chất rắn kết tủa và được loại bỏ qua quá trình lọc. Phần lọc được cô đặc đến gần khô và sau đó được tinh chế bằng phương pháp FCC để thu được 2-(5-bromo-2-metoxyphenyl)-8-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin (0,29 g, 13 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9BrClN_3O$, 348,96; m/z tìm được, 350,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-(5-Bromo-2-metoxyphenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. 2-(5-bromo-2-methoxyphenyl)-8-clopyriđo[3,4-d]pyrimiđin (0,27 g, 0,77 mmol) NH_3 được tạo huyền phù trong IPA (3 mL, 2N). Lọ được đậy kín và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở 150 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến gần khô để thu được 2 -(5-bromo-2-metoxyphenyl) pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin (0,32 g, 99 %) là được sử dụng trực tiếp trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}BrN_4O$, 330,01; m/z tìm được, 331,0 $[M+H]^+$.

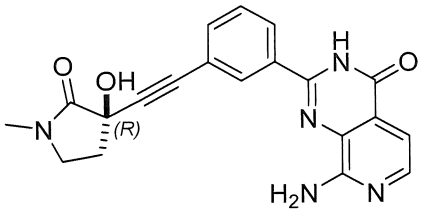
Bước C: (R)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 2 [(R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one] và 2-(5-bromo-2-metoxyphenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 3 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (R)-3-((3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (42 mg, 34 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_3$, 389,1; m/z tìm được, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,59 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 54: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-isobutylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



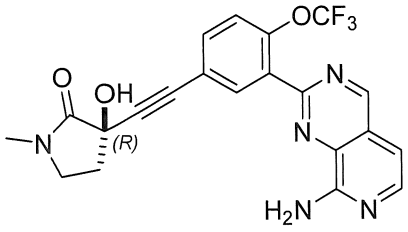
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian [(R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one] và Chất trung gian 42 [2-(5-bromo-2-isobutylphenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin]. Tinh chế theo phương pháp FCC thu được (*R*)-3-((3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-isobutylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (0,1 g, 60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}N_5O_2$, 415,20; m/z tìm được, 416,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 6H).

Ví dụ 55: (*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one.



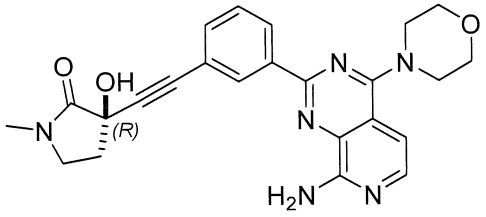
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 2 [(R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one] và Chất trung gian 43 [8-amino-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-4(3H)-one]. Tinh chế theo phương pháp FCC thu được (*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4(3*H*)-one (44 mg, 42 %); MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_3$, 375,13; m/z tìm được, 376, 2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H).

Ví dụ 56: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(R)-3-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflormetoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 40, sử dụng, sử dụng (5-bromo-2-(triflometoxy)phenyl)metanamin ở Bước A và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 3 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (R)-3-((3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (30 mg, 40 %). MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_3$, 443,12; m/z tìm được, 444,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,67 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H).

Ví dụ 57: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-morpholinopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



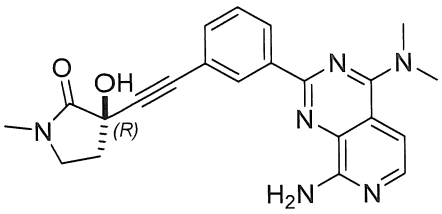
Bước A: 4-(8-Clo-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-yl)morpholin. Bình được thêm

Chất trung gian 44 [4,8-điclo-2-(3-iođophenyl) pyriđo[3,4-d]pyrimiđin (0,3 g, 0,5 mmol)] và 1,4-đioxan (5 mL), tiếp theo là DIPEA (0,4 mL, 2,3 mmol) và morpholin (0,3 mL, 3,4 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp thu được được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và được rửa nước muối (50 mL x 5). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khi khô, Phần còn lại được tinh chế qua FCC để thu được 4(8-clo-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d] pyrimiđin-4-yl)morpholin (0,23 g, 97 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}BrFN_4O$, 451,99; m/z tìm được, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 - 8,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 4H), 3,87 - 3,76 (m, 4H).

Bước B: 2-(3-Iođophenyl)-4-morpholinopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Bước B của Ví dụ 40, sử dụng 4-(8-clo-2-(3-iođophenyl)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{16}IN_5O$, 433,04; m/z tìm được, 434,1 $[M+H]^+$.

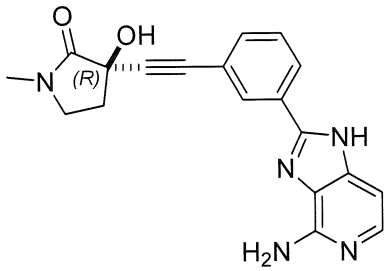
Bước C: (R)-3-((3-(8-4-morpholinopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 2 [(R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one] và 2-(3-iodophenyl)-4-morpholinopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4-morpholinopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (28 mg, 40 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{24}N_6O_3$, 444,19; m/z tìm được, 445,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 8H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 58: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(đimetylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(R)-3-((3-(8-Amino-4-(đimetylamino)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one, và trifloaxetat của nó được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 57 sử dụng đimetylamin (2M trong THF) ở Bước A để tạo ra (R)-3-((3-(8-amino-4-(đimetylamino)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifluoroaxetat (33 mg, 49 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}N_6O_2$, 402,18; m/z tìm được, 403,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,61 - 8,57 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 59: (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Bước A: 2-(3-Bromophenyl)-4-clo-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin. Thêm vào ống áp suất kín 4-amino-2-clo-3-nitropyriđin (500 mg, 2,9 mmol), 3-bromobenzalđehyt (0,35 mL, 3,0 mmol), natri hyđrosulfit (649 mg, 3,2 mmol) và etanol (5,8 mL). Dung dịch được đun nóng ở 80 °C trong 16 giờ. Sau đó, natri hyđrosulfit bổ sung (353 mg, 2,0 mmol) được thêm vào, và tiếp tục đun nóng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được pha loãng với nước (20 mL) và chiết tách bằng etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư được tinh chế bằng FCC (građien từ 0

đến 100 % sử dụng etyl axetat trong heptan) để cung cấp 2-(3-bromophenyl)-4-clo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (203 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_7BrClN_3$, 306,95; m/z tìm được, 308,0 $[M+H]^+$.

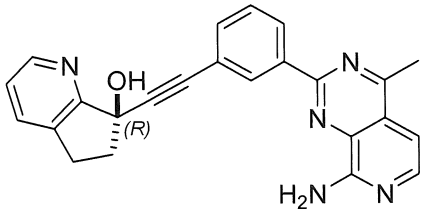
Bước B: 2-(3-Bromophenyl)-*N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin-4-amin. Thêm vào lọ đậy kín 2-(3-bromophenyl) 4-clo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (247 mg, 0,8 mmol), 2,4-đimetoxybenzylamin (1,1 mL, 7.,1 mmol), DIEA (0,6 mL, 3,2 mmol), và n-butanol (9 mL). Lọ được đậy kín và đun nóng ở nhiệt độ 190 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 30 phút. Sau đó, dung dịch được cô đặc đến khô và được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien 0 đến 10 % sử dụng MeOH trong DCM) để cung cấp 2-(3-bromophenyl)-N-(2,4-đimetoxybenzyl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-amin (70 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$, 438,07; m/z tìm được, 439,2 $[M+H]^+$.

Bước C: 2-(3-Bromophenyl)clo-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin-4-amin. Thêm vào lọ đậy kín 2-(3-bromophenyl)-N-(2,4-đimetoxybenzyl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-amin (70 mg, 0,16 mmol) và DCM (1 mL). Sau đó, thêm từng giọt TFA (2,5 mL) vào dung dịch này. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được cô đặc đến khô, sau đó được phân chia giữa etyl axetat (25 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat bổ sung (50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sunfat, được lọc, cô đặc đến khô và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để thu được 2-(3-bromophenyl) -1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin (46 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_9BrN_4$, 288,00; m/z tìm được, 289,0 $[M+H]^+$.

Bước D: (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-1*H*-imiđazo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. Lọ có thể đậy kín được thêm 2-(3-bromophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin (46 mg, 0,16 mmol), (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (45 mg, 0,32 mmol), CuI (3 mg, 0,016 mmol) và $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$ (11 mg, 0,016 mmol). Bình được hút chân không và sau đó được châm argon (3x). Sau đó, lọ được thêm DMF khan đã khử khí (2 mL), và DIEA (82 µL, 0,48 mmol) và bình phản ứng được làm nóng trong khối gia nhiệt ở 100 °C, trong 3 giờ (Khối gia nhiệt đã được làm nóng trước đến 100 °C). Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng, cô đặc đến khô, và HPLC pha đảo điều chế được tinh chế (Phenomonex Luna 5u C18 (2) 100A, AXIA, cột 100 x 30 mm sử dụng građien từ 5 đến 90 % MeCN trong

nước (cả hai pha đều chứa 0,1 % TFA)). Các phân đoạn tinh khiết chứa hợp chất ở tiêu đề được kết hợp và xử lý bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng etyl axetat (25 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khô để thu được(R)-3-[2-[3-(4-amino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrroliđin-2-one (23 mg, 42 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_5O_2$, 347,14; m/z tìm được, 348,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,62 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,55 – 3,41 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H).

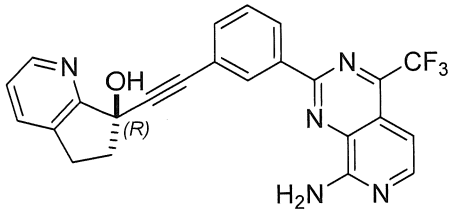
Ví dụ 60: (*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol và trifloaxetat của nó.



(*R*)-7-(3-(8-amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)ethynyl)-6,7-đihydro-5H-cyclopenta[b]pyriđin-7-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 34 [2-(3-iođophenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 38 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm *hoặc* Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-4-(3-(8-amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-7-ol trifloaxetat (67 mg, 78 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{19}N_5O$, 393,16; m/z tìm được, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H),

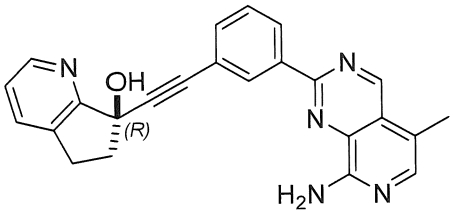
7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H).

Ví dụ 61: (*R*)-7-((3-(8-Amino-4-triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol và trifloaxetat của nó.



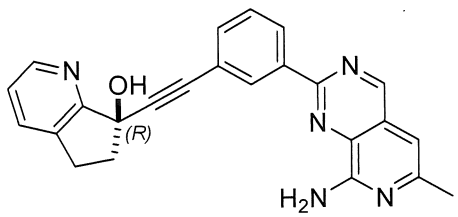
(*R*)-7-(3-(8-amino-4-triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 35 [2-(3bromophenyl)-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 38 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm *hoặc* Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[b]pyridin-7-ol trifloaxetat (52 mg, 63 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{16}F_3N_5O$, 447,13; m/z tìm được, 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H),

Ví dụ 62: (*R*)-7-((3-(8-Amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol và trifloaxetat của nó.



(*R*)-7-(3-(8-amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)ethynyl)-6,7-đihydro-5H-cyclopenta[b]pyriđin-7-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 36 [2-(3-bromophenyl)-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 38 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm *hoặc* Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-5-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-7-ol trifloaxetat (42 mg, 47 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{19}N_5O$, 393,16; m/z tìm được, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,70 (s, 1H), 8,82 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,71 - 8,66 (m, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 4H).

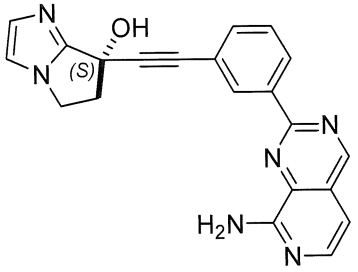
Ví dụ 63: (*R*)-7-((3-(8-amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol và trifloaxetat của nó.



(*R*)-7-(3-(8-amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)ethynyl)-6,7-đihydro-5H-cyclopenta[b]pyriđin-7-ol được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 37 [2-(3-

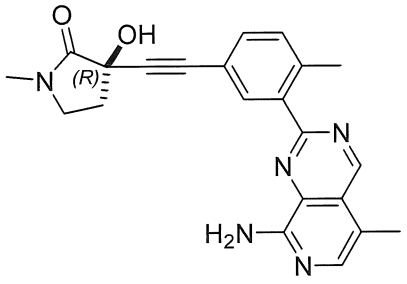
iođophenyl)-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin] và Chất trung gian 38 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm *hoặc* Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-6-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-7-ol trifloaxetat (58 mg, 79 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{19}N_5O$, 393,16; m/z tìm được, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 4H).

Ví dụ 64: (S)-7-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trongVí dụ 1 sử dụng Chất trung gian 11 [(*S*)-7-Etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol] để thu được (S)-7-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (51 mg, 48 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_6O$, 368,4; m/z tìm được, 369,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H).

Ví dụ 65: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Bước A: N-(4-Metoxybenzyl)-5-metyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Thêm vào lọ đậy kín 8-clo-5-metyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-d]pyrimidin (100 mg, 0,44 mmol), Pd(OAc)2 (5 mg, 0,02 mmol), BINAP (14 mg, 0,02 mmol), và K_2CO_3 (214 mg, 1,6 mmol). Lọ được đậy kín, hút chân không và châm argon (3x). Thêm vào lọ này toluen khan đã khử khí (2,2 mL), sau đó là 4-metoxybenzylamin (70 µL, 0,53 mmol). Phản ứng sau đó được làm nóng ở 130 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được cô đặc đến khô và được tinh chế bằng FCC (građien từ 0 đến 100 % sử dụng etyl axetat trong heptan) để thu được N-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-d]pyrimidin-8-amin (101 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{18}N_4OS$, 326,12; m/z tìm được, 327,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-(5-bromo-2-metylphenyl)-N-(4-methoxybenzyl)-5-metylyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin. Lọ đậy kín được thêm N-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-2-(metylthio)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin (105 mg, 0,32 mmol)], (5-bromo-2-metylphenylboronic axit (104 mg, 0,48 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0,03 mmol), và đồng (I)thiophene-2-carboxylat (184 mg, 0,97 mmol). Lọ được hút chân không và châm argon ba lần. Sau đó, THF khan đã khử khí (2,5 mL) được thêm vào và phản ứng được đun nóng ở 80 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và sau đó được tách chiết bằng NH_4OH 10 % trong nước (50 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được rửa bằng etyl axetat (20 mL × 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng FCC (100 % DCM trong 4 phút và sau đó gradien từ 0 đến 50 % sử dụng etyl axetat trong DCM) để thu được 2-(5-bromo-2-metylphenyl)-N-(4-methoxybenzyl)-5-metylpyrido[3,4-

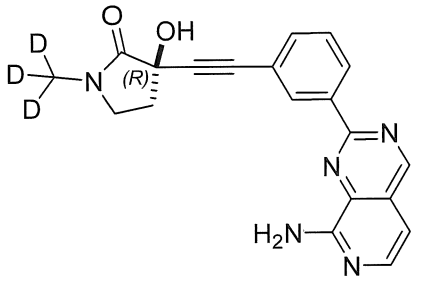
d]pyrimidin-8-amin (92 mg) dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}BrN_4O$, 448,09; m/z tìm được, 449,2 $[M+H]^+$.

Bước C: 2-(5-Bromo-2-metylphenyl)-5-metylpyrido[3,4-d]pyrimidin-8-amin. Thêm vào lọ đậy kín 2-(5-bromo-2-metylphenyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)5-metylpyrido[3,4-*d*]pyriđin-8-amin (92 mg, 0,21 mmol) và DCM (1,5 mL). Thêm TFA (1,5 mL) vào dung dịch này. Lọ được đậy kín, gia nhiệt ở 65 °C trong 16 giờ rồi cô đặc đến khô. Thêm vào phần dư thu được 50 mL NH_3 metanol 10 % 2N trong DCM. Dung dịch thu được được cô đặc đến khô và phần còn lại là FCC được tinh chế (gradien từ 0 đến 100 % sử dụng etyl axetat trong DCM) để thu được 2-(5-bromo-2-metylphenyl)-5-metylpyrido[3,4-d]pyrimidin-8-amin (55 mg) có dạng chất rắn màu trắng đục MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{13}BrN_4$, 328,03; m/z tìm được, 329,1 $[M+H]^+$.

Bước D: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. Lọ có thể đậy kín được thêm 2-5-metylpyrido[3,4-d]pyrimidin-8-amin (55 mg, 0,17 mmol), Chất trung gian 2 (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (43 mg, 0,30 mmol), CuI (3 mg, 0,017 mmol) và $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$ (11 mg, 0,017 mmol). Bình được hút chân không và sau đó được châm argon (3x). Sau đó, lọ được thêm DMF khan đã khử khí (2 mL) và DIEA (87 µL, 0,50 mmol). Sau đó, bình được đặt trong khối gia nhiệt ở 90 °C trong 16 giờ. (Khối gia nhiệt đã được làm nóng trước đến 90 °C) Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, cô đặc đến khô, và được tinh chế bằng FCC (gradien 0 đến 10 % sử dụng MeOH trong DCM) để thu được hợp chất tiêu đề được tinh chế thêm trên HPLC pha đảo điều chế (Phenomonex Luna 5 µ C18(2) 100A, cột 100 x 30 mm sử dụng građien từ 5 đến 90 % ACN trong nước (cả hai pha đều chứa 0,1 % TFA)). Các phần chứa (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5-metyl-pyrido [3,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrolidin-2-one được kết hợp và xử lý bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng etyl axetat (25 mL x 3). Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khô để thu được(R)-3-[2-[3-(8-amino-5-metyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrroliđin-2-one (13 mg, dưới dạng chất rắn vàng nhạt (12,8 mg, 20 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,17; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,59 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,51 – 3,43

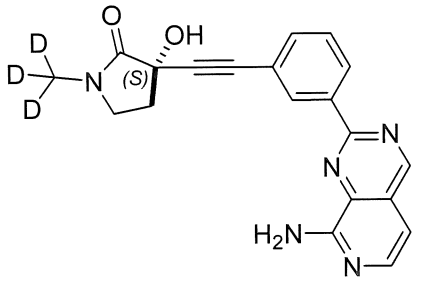
(m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H).

Ví dụ 66: (*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one.



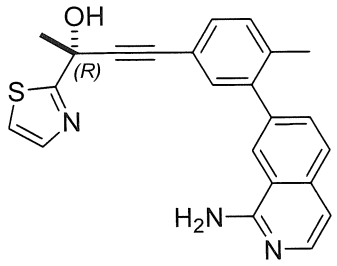
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 45 [(R)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d3)pyroliđin-2-one] để thu được (R)-3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(trideuteriometyl)pyroliđin-2-one (19 mg, 18 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}D_3N_5O_2$, 362,4; m/z tìm được, 363,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,68 - 8,64 (m, 1H), 8,64 - 8,62 (m, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 6,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H).

Ví dụ 67: (S)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one.



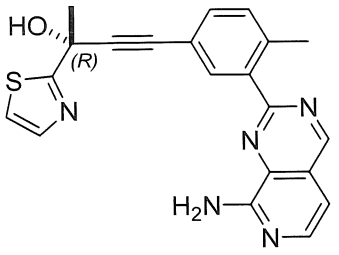
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 46 [(*S*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d3)pyrrolidin-2-one] để thu được (*S*)-3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(trideuteriometyl)pyrrolidin-2-one (36 mg, 35 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}D_3N_5O_2$, 362,4; m/z tìm được, 363,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,69 - 8,57 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 6,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,41 - 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H).

Ví dụ 68: (*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol.



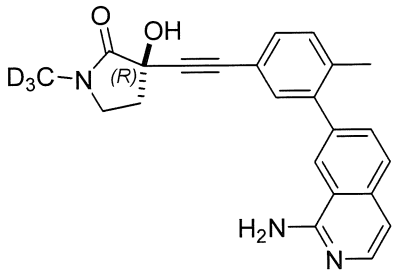
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trongVí dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-Iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amine] and Chất trung gian 30 [(*R*)-2-thiazol-2-ylbut-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol (46 mg, 53 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_3OS$, 385,5; m/z tìm được, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Ví dụ 69: (*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Cho vào lọ chứa Chất trung gian 48 [2- (5-bromo-2-metylphenyl)pyrido [3,4-d]pyrimidin-8-amin (125 mg, 0,40 mmol)] và Chất trung gian 30 [(R)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (121 mg, 0,79 mmol)] đã được thêm $PdCl_2$ (PPh3) 2 (30 mg, 0,044 mmol), CuI (8,3 mg, 0,44 mmol), tiếp theo là DMF (15 mL) và Et_3N (0,55 mL, 3,97 mmol). Lọ được đậy kín, hút chân không/làm sạch bằng nitơ 3 lần, và đặt trong lớp phủ nhôm gia nhiệt trước ở 105 °C. Sau 3,5 giờ, lượng chứa bên trong được pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua đệm đất diatomit được rửa thêm bằng etyl axetat. Phần lọc được cô đặc trên đất điatomit (2,5 g), làm khô và tinh chế bằng FCC (DCM 100 % tăng lên etyl axetat-DCM 50 %) để tạo thành (R)-4-(3-(8-aminopyrido)[3,4 -d]pyrimidin-2-yl)-4-metylphenyl) -2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (97 mg, 63 %) ở dạng chất rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,12; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

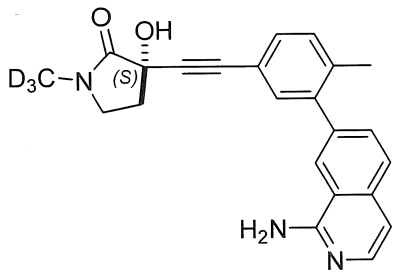
Ví dụ 70: (*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-Iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-

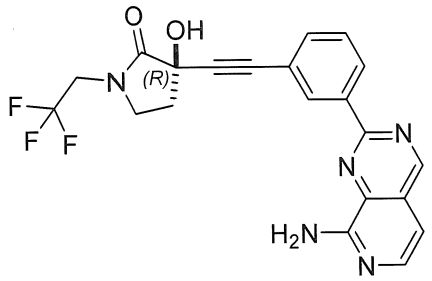
1-amine] và [(*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)pyrrolidin-2-one] để thu được (*R*)-3-[2-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]ethynyl]-3-hydroxy-1-(trideuteriometyl)pyrolidin-2-one (41 mg, 39 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{18}D_3N_3O_2$, 374,4; m/z tìm được, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,33 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 1H).

Ví dụ 71: (*S*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one.



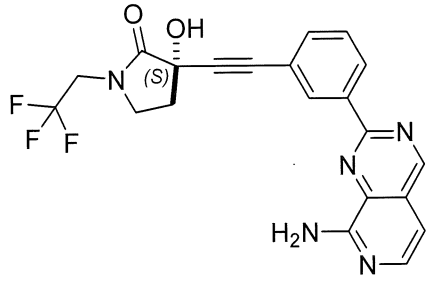
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-Iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amine] và Chất trung gian 46 [(S)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)pyrrolidin-2-one] để thu được (*S*)-3-[2-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(trideuteriometyl)pyrrolidin-2-one (33 mg, 32 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{18}D_3N_3O_2$, 374,4; m/z tìm được, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H).

Ví dụ 72: (*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 49 [(*R*)-3-ethynyl-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-2-one] và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm, cột 50 x 250 mm sử dụng gradien từ 0 đến 100 % củaACN/ 20 mM NH_4OH trong H_2O; građien 35 phút) để thu được (*R*)-3-[2-[3-(8-aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-2-one (70 mg, 57 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$, 427,4; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,71 - 8,65 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H).

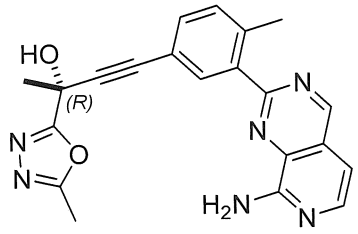
Ví dụ 73: (*S*)-3-[2-[3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 50 [(S)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifluoroetyl)pyrrolidin-2-one] và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm, cột 50 x 250 mm sử dụng gradien từ 0 đến 100 %

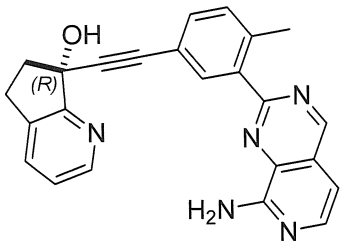
củaACN/ 20 mM NH_4OH trong H_2O; gradien 35 phút) để thu được (*S*)-3-[2-[3-(8-aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-2-one (70 mg, 57 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$, 427,4; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,80 - 8,73 (m, 1H), 8,73 - 8,67 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H).

Ví dụ 74: (*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



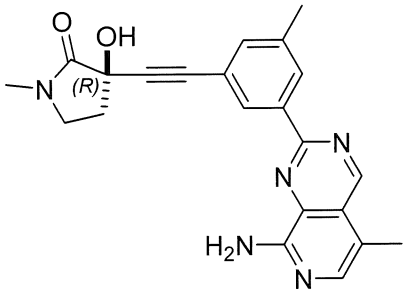
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước A sử dụng (5-bromo-2-metylphenyl) methanamin và Chất trung gian 14 [(R)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol -2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (R)-4- (3-(8-aminopyriđo[3,4-d] pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (84 mg, 70 %) là chất rắn màu hổ phách nhạt. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{18}N_6O_2$, 386,15; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,33 (br s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ví dụ 75: (*R*)-7-((3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước A sử dụng (5-bromo-2-metylphenyl) methanamin và Chất trung gian 38 [(R)-7-etynyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol] để thu được (R)-7-((3-(8-aminopyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol (81 mg, 68 %) là chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{24}H_{19}N_5O$, 393,16; m/z tìm được, 394,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 80 °C) δ 9,54 (s, 1H), 8,62 - 8,37 (m, 1H), 8,16 - 7,98 (m, 2H), 7,82 - 7,65 (m, 1H), 7,57 - 6,96 (m, 4H), 6,19 (s, 1H), 3,15 - 2,79 (m, 2H), 2,75 - 2,16 (m, 5H). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,80 - 8,20 (m, 2H), 7,73 – 7,77 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,30 – 7,33 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 2,90 – 3,15 (m, 2H), 2,35 -2,80 (m, 5H).

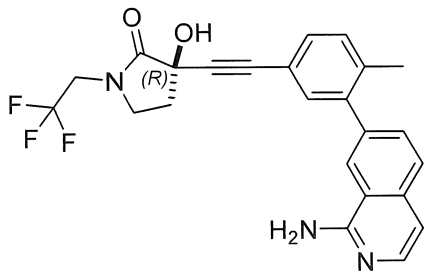
Ví dụ 76: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả cho Ví dụ 65 sử dụng 3-bromo-5-metylphenylboronic axit trong Bước B để tạo thành (R)-3- [2-[3-(8-amino-5-metyl-pyrido[3, 4-d]pyrimiđin-2-yl) -5-metyl-phenyl] etynyl] -3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (35 mg, 41 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,17; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$.

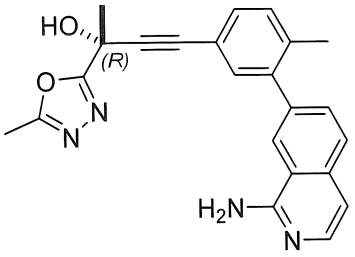
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,57 – 3,41 (m, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 – 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 77: (*R*)-3-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one.



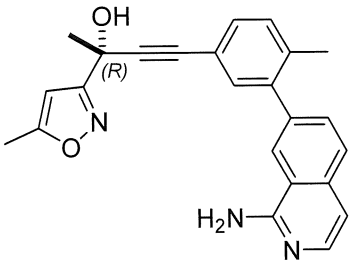
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-Iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amin] và Chất trung gian 49 [(*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifluoroetyl)pyrrolidin-2-one] để thu được (*R*)-3-[2-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-2-one. (44 mg, 45 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$, 439,4; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 5,9, 0,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H).

Ví dụ 78: (*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trongVí dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amin] và Chất trung gian 14 [(R)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (R)-4-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (30 mg, 35 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}N_4O_2$, 384,4; m/z tìm được, 385,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

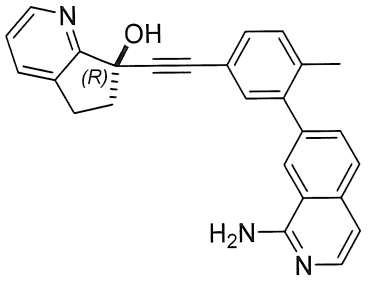
Ví dụ 79: (*R*)-4-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amine] and Chất trung gian 32 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol] để tạo thành (*R*)-4-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol
(21 mg, 25 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}N_3O_2$, 383,4; m/z tìm được, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,32

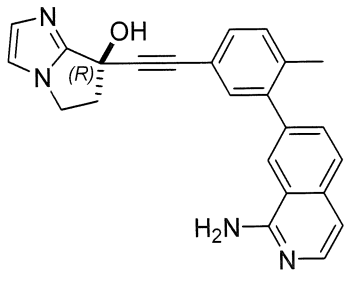
- 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 6,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 2,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

Ví dụ 80: (*R*)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol.



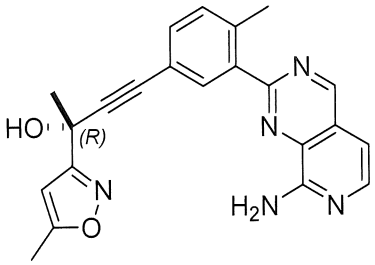
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trongVí dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amine] và Chất trung gian 38 [(*R*)-7-ethynyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridin-7-ol] để thu được (*R*)-7-[2-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyridin-7-ol (29 mg, 33 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{21}N_3O$, 391,5; m/z tìm được, 392,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 81: (R)-7-[2-[3-(1-Amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



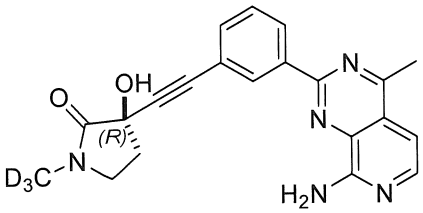
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trongVí dụ 1 sử dụng Chất trung gian 47 [7-(5-iodo-2-metylphenyl)isoquinolin-1-amine] và Chất trung gian 10 [(*R*)-7-etynyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol] để thu được (R)-7-[2-[3-(1-amino-7-isoquinolyl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-dihydropyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (29 mg, 33 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{20}N_4O$, 380,4; m/z tìm được, 381,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,) δ 9,00 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,92 - 4,76 (m, 2H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 3,11 (s, 3H).

Ví dụ 82: (*R*)-4-(3-(8-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



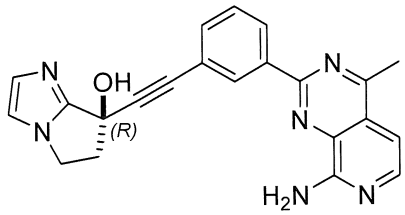
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước A sử dụng (5-bromo-2-metylphenyl) methanamin và Chất trung gian 32 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-(3-(8-aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (64 mg, 71 %) là chất rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{22}H_{19}N_5O_2$, 385,15; m/z tìm được, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

Ví dụ 83: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 34 [2-(3-iodophenyl)-4-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-8-amine] và Chất trung gian 45 [(*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)pyrrolidin-2-one] để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)pyrrolidin-2-one (68 mg, 64 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$, 376,17; m/z tìm được, 377,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 - 8,70 (m, 1H), 8,69 - 8,64 (m, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,08 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H).

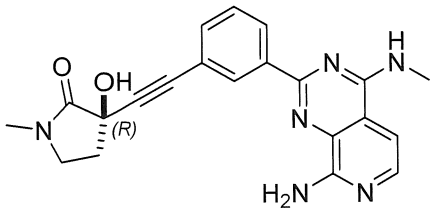
Ví dụ 84: (*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5*H*-pyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 34 [2-(3-iodophenyl)-4-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-8-amine] và Chất trung gian 10 [(R)-7-etynyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol] *để thu được* (*R*)-7-((3-(8-Amino-4-metylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (71 mg, 67 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_6O$, 382,15; m/z tìm được, 383,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 - 8,66 (m, 2H), 7,99

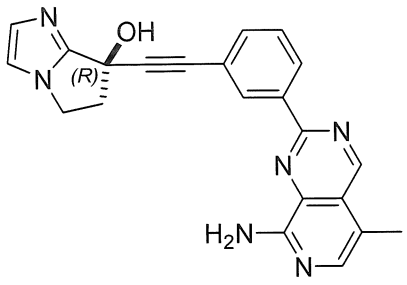
(d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 4H).

Ví dụ 85: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-(metylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



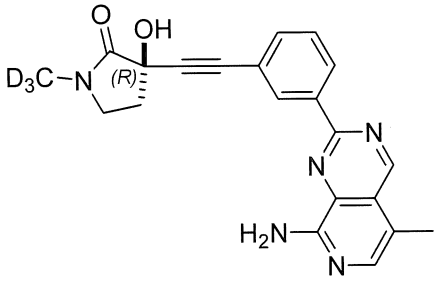
(R)-3-((3-(8-Amino-4-(metylamino)pyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-4-(triflormetoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 57, sử dụng metylamin (2M trong THF) ở Bước A và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4-(metylamino)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (19 mg, 19 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{20}N_6O_2$, 388,16; m/z tìm được, 389,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,64 - 8,60 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H).

Ví dụ 86: (*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 36 [2-(3-bromophenyl)-4-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-8-amine] và Chất trung gian 10 [(R)-7-etynyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol] *để thu được* (*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (30 mg, 25 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_6O$, 382,15; m/z tìm được, 383,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,85 – 8,65 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 – 7,49 (m, 2H), 7,24 (br s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

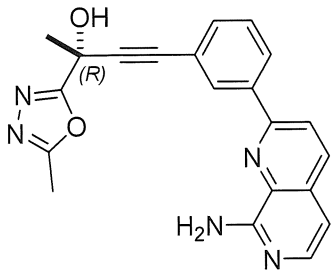
Ví dụ 87: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 36 [2-(3-bromophenyl)-5-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-8-amine] và Chất trung gian 45 [(*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)pyrrolidin-2-one] *để thu được* (R)-3-[2-[3-(8-amino-5-metyl-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-(trideuteriometyl)pyrrolidin-2-one (9 mg, 6 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$, 376,17; m/z tìm được, 377,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,71 (s, 1H), 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H),

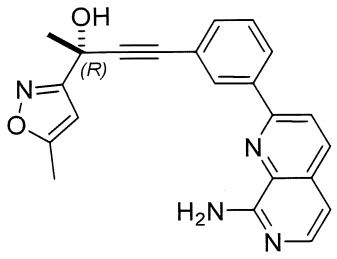
8,74 – 8,67 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,51 – 7,50 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 88: (*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



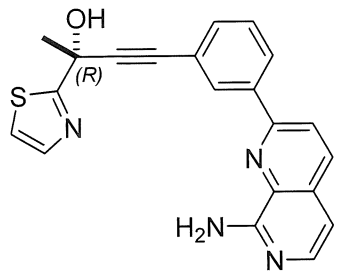
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng Chất trung gian 14 [(*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(8-amino-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (33 mg, 42 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5O_2$, 371,4; m/z tìm được, 372,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

Ví dụ 89: (*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



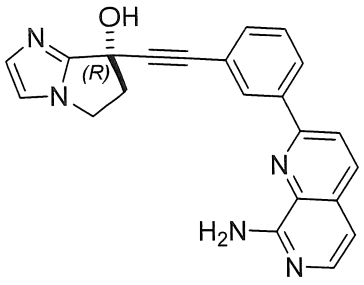
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng Chất trung gian 32 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(8-amino-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (27 mg, 34 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_4O_2$, 370,4; m/z tìm được, 371,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 - 8,34 (m, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,38 - 6,24 (m, 1H), 2,35 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,77 (s, 3H).

Ví dụ 90: (*R*)-4-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol.



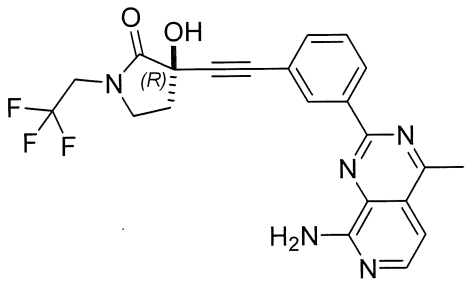
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng Chất trung gian *30* [(R)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(8-amino-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (20 mg, 25 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_4OS$, 372,5; m/z tìm được, 373,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 3H), 6,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H).

Ví dụ 91: (*R*)-7-[2-[3-(8-Amino-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 19 sử dụng Chất trung gian 10 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol] để thu được (*R*)-7-[2-[3-(8-amino-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (18 mg, 78 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{17}N_5O$, 367,4; m/z tìm được, 368,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,07 - 3,89 (m, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 1H).

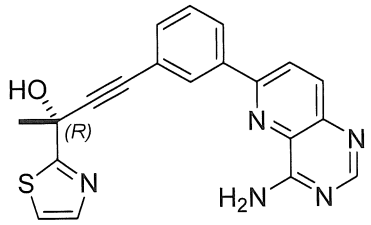
Ví dụ 92: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 34 [2-(3-iodophenyl)-4-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-8-amine] và Chất trung gian 49 [(*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrrolidin-2-one] để thu được (*R*)-3-[2[3-(8-amino-4-metyl-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrrolidin-2-one (49 mg,

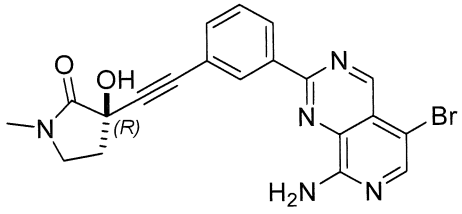
41 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$, 441,4; m/z tìm được, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 - 8,71 (m, 1H), 8,70 - 8,64 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,08 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H).

Ví dụ 93: (*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian *30* [(R)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-phenyl]-2-thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (60 mg, 23 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}N_5OS$, 373,10; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,45 - 8,33 (m, 3H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H).

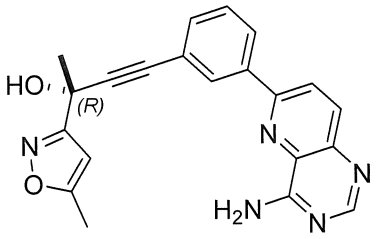
Ví dụ 94: (*R*)-3-((3-(8-Amino-5-bromopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Bình được thêm Ví dụ 1 [(R) -3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*] pyrimiđin-2-yl)phenyl] etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one] (0,20 g, 0,56 mmol) và DMF

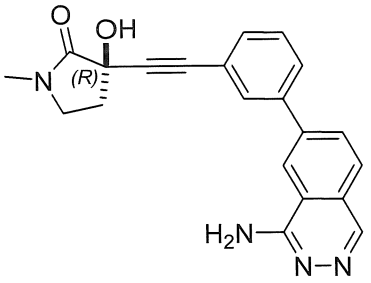
(10 mL). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 90 °C cho đến khi hỗn hợp trở nên đồng nhất. Dung dịch thu được sau đó được làm nguội đến 0 °C và xử lý bằng N-bromosuccinimit (0,11 g, 0,60 mmol) trong một phần. Hỗn hợp ngay lập tức được lấy ra khỏi bể đá và để bắt đầu ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, hỗn hợp được pha loãng với MeOH (khoảng 5 mL) và chất rắn kết tủa. Chất rắn được phân tách bằng cách lọc, rửa bằng MeCN (5 mL x 2), và làm khô để thu được (R)-3-((3- (8-amino-5-bromopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl-2-d))phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (133 mg, 55 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}BrN_5O_2$, 437,05; m/z tìm được, 438,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,80 - 8,70 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 95: (*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 32 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (R)-4-[3-4-aminopyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (111 mg, 72 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{17}N_5O_2$, 371,14; m/z tìm được, 372,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ 8,44 - 8,35 (m, 3H), 8,24 – 8,28 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

Ví dụ 96: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminophthalazin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.

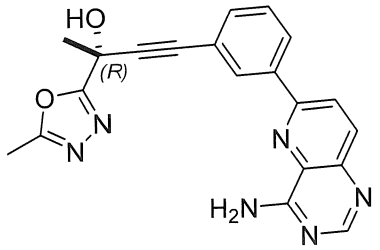


Bước A: 7-Bromophthalazin-1-amin. Thêm vào lọ vi sóng có thể đậy kín được 7-bromo-1-clorophthalazin (150 mg, 0,62 mmol), NMP (3 mL) và 28 % amoni hyđroxit trong nước (416 µL, 6,2 mmol). Bình phản ứng được đậy kín và đun nóng ở 140 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 60 phút (ở 14 bar). Sau đó, bình phản ứng được làm nóng ở 160 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 30 phút. Sau đó, bổ sung amoni hyđroxit (416 µL, 6,2 mmol) và bình phản ứng được làm nóng lại ở 160 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 30 phút. Sau khi lọ đã nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được đã được tinh chế FCC (građien từ 0 đến 10 % sử dụng MeOH trong DCM) để tạo ra 7-bromophthalazin-1-amin được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminophthalazin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. Thêm vào lọ đậy kín 7-bromophthalazin-1-amin (40 mg, 0,18 mmol), Chất trung gian 4 [(R)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl-3-(4,4, 5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (79 mg, 0,23 mmol)], đioxan (1 mL) và dung dịch Na_2CO_3 2 M (0,36 mL 7,2 mmol). Hỗn hợp được khử khí bằng cách sục qua argon trong 10 phút, sau đó thêm 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferroxen palladi điclorua. Lọ sau đó được đậy kín và được gia nhiệt đến 40 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó được phân chia giữa etyl axetat (25 mL) và nước (25 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được tách chiết thêm bằng etyl axetat (25 mL × 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô, Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien:0 đến 10 %, sử dụng MeOH trong DCM) để tạo thành (*R*)-3-[2-[3-(4-aminophthalazin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (18 mg, 27 %) có dạng chất rắn màu trắng đục. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}N_4O_2$, 358,14; m/z tìm được, 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

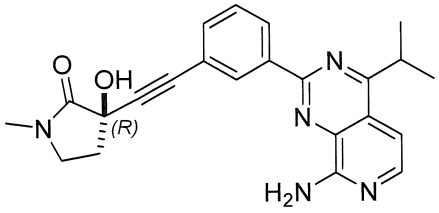
CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,91 (m, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 97: (*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 14 [(*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (R)-4-(3-(4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (91 mg, 80 %). MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{20}H_{16}N_6O_2$, 372,13; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (m, 2H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

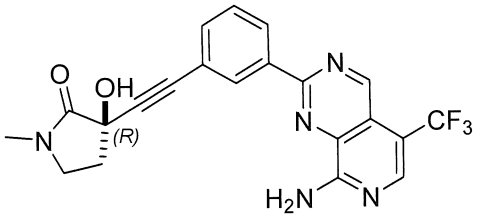
Ví dụ 98: (*R*)-3-((3-(8-Amino-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(R)-3-((3-(8-Amino-4-isopropylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương

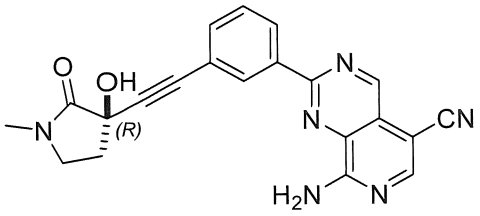
tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 51 [2-(3-iođophenyl)-4-isopropylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-8-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4-isopropylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (39 mg, 43 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{23}N_5O_2$, 401,19; m/z tìm được, 402,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 99: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



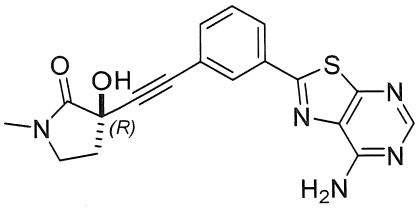
(*R*)-[2-[3-[8-Amino-5-(triflometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl]3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả ở Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 204 [2-(3-iođophenyl)-5-(trifmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin]. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$, 427,1; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,59 - 9,50 (m, 1H), 8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (br, s, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 100: (*R*)-8-Amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-cacbonitril và trifloaxetate của nó.



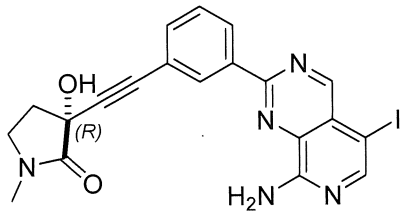
To a vial were added Example 94 [(*R*)-3-((3-(8-amino-5-bromopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (0,05 g, 0,11 mmol)], zinc cyanide (0,04 g, 0,32 mmol), zinc powder (0,04 g, 0,57 mmol), and chloro(2-dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palladium(II) (0,01 g, 0,01 mmol). Lọ được đậy kín bằng vách ngăn, môi trường được hút chân không và sau đó được làm sạch bằng nitơ (3x). Lọ sau đó được thêm DMF khô (2 mL) sau đó được đặt trong khối gia nhiệt đã được làm nóng trước ở 100 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khô để thu được ((R)-8-amino-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyrroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-5-carbonitril. Sau đó phần dư được hòa tan lại trong DCM (khoảng 2 mL) và được tinh chế qua FCC sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-2-(3-((3-hydroxy-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)etynyl)phenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-5-carbonitril trifloaxetat (9 mg, 16 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_6O_2$, 384,13; m/z tìm được, 385,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,81 - 8,71 (m, 3H), 8,52 (s, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 101: (*R*)-3-((3-7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(R)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 52 [2-(3-iođophenyl)thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(7-aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (38 mg, 25 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}N_5O_2S$, 365,09; m/z tìm được, 366,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H).

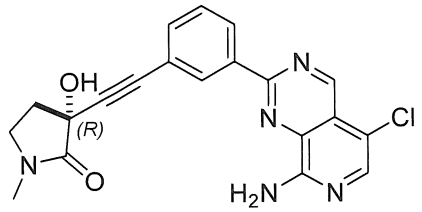
Ví dụ 102: (*R*)-3-((3-(8-Amino-5-iođopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Bình đáy tròn dung tích 50 mL được thêm Ví dụ 1 [(R) -3-[2-[3-(8-aminopyriđo[3,4-*d*] pyrimiđin-2-yl)phenyl] etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one] (784 mg, 2,18 mmol)], *N*-iodosuccinimit (523 mg, 2,32 mmol) và DMF (30 mL). Huyền phù màu vàng thu được được gia nhiệt ở 70 °C trong môi trường khí argon trong 45 phút. Sau đó, hỗn hợp này được cô đặc đến khô và được tinh chế bằng FCC để tạo

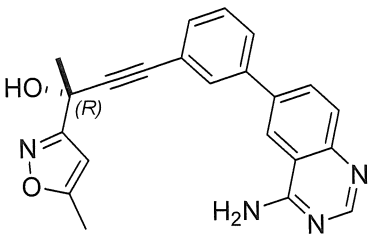
thành (R)-3-((3-(8-amino-5-iođopyriđo[3,4-d] pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3 -hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (448 mg, 42 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}N_5O_2$, 485,04; m/z tìm được, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,76 (ddd, J = 1,71, 2,69, 6,36 Hz, 1H), 8,71-8,73 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,77 (br s, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,46-2,53 (m, 3H), 2,21 (dt, J = 12,96, 6,97 Hz, 1H).

Ví dụ 103: (R)-3-((3-(8-Amino-5-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



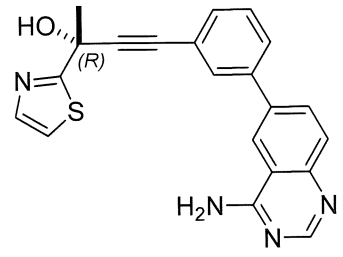
(R)-3-((3-(8-Amino-5-clopyrido[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 102, sử dụng N-closuccinimit với bước gia nhiệt ở 90 °C trong môi trường argon trong 1 giờ và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-5-clopyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (51 mg, 18 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}ClN_5O_2$, 393,099; m/z tìm được, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,78 - 8,75 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 - 7,77 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,46 (m, 1H), 2,21 (td, J=7,3, 12,7 Hz, 1H).

Ví dụ 104: (*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng 6-bromoquinazolin-4-amin và chất trung gian 53 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(4-aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (15 mg, 78 %) dưới dạng chất rắn không màu (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_4O_2$, 370,4; m/z tìm được, 371,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H).

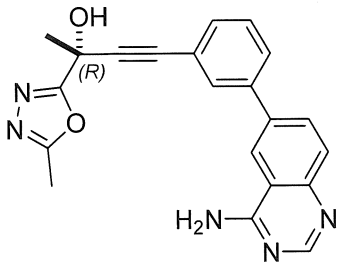
Ví dụ 105: (*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng 6-bromoquinazolin-4-amin và Chất trung gian 54 [(*R*)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(4-aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol (14 mg, 27 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_4OS$, 372,5; m/z tìm được, 373,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,72

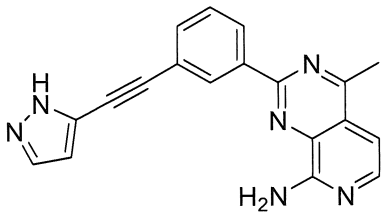
(d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 1,84 (s, 3H).

Ví dụ 106: (*R*)-4-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



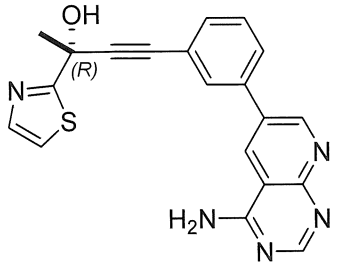
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng 6-bromoquinazolin-4-amin và chất trung gian 55 [(*R*)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(4-aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-(5-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (10 mg, 19 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5O_2$, 371,4; m/z tìm được, 372,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

Ví dụ 107: 2-(3-((1H-Pyrazol-5-yl)etynyl)phenyl)-4-metylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-8-amin.



2-(3-((1H-Pyrazol-5-yl)ethynyl)phenyl)-4-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-8-amin được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 34 [2-(3-Iodophenyl)-4-metylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-8-amine và 5-etynyl-1*H*-pyrazol]. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}N_6$, 326,13; m/z tìm được, 327,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 - 7,58 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,89 (s, 3H).

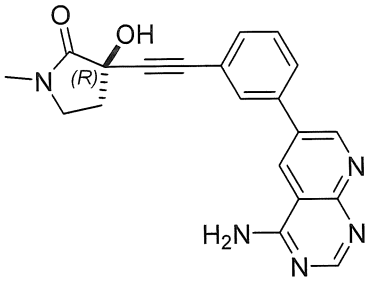
Ví dụ 108, (*R*)-4-(3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



(R)-3-((3-(4-Aminopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng

Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 2,3, sử dụng 6-bromoquinazolin-4-amin và Chất trung gian 54 [(R)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (R)-4-[3-(4-aminoquinazolin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-2-yl-but-3-yn-2-ol (86 mg, 52 %) dưới dạng chất rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}N_5OS$, 373,1 m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$. ^{1} H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,61 - 7,47 (m, 3H), 1,97 (s, 3H).

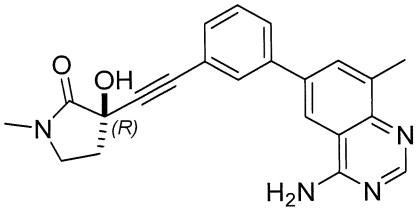
Ví dụ 109: (R)-3-((3-(4-Aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



(R)-3-((3-(4-Aminopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng

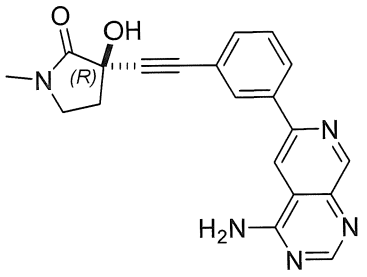
Chất trung gian 56 [6-bromopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-4-amin] để thu được (R)-3-((3-(4-aminopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (79 mg, 66 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_2$, 359,39m/z tìm được, 360,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,02 - 7,79 (m, 2H), 7,71 - 7,42 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,32 - 2,10 (m, 1H).

Ví dụ 110: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metylquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



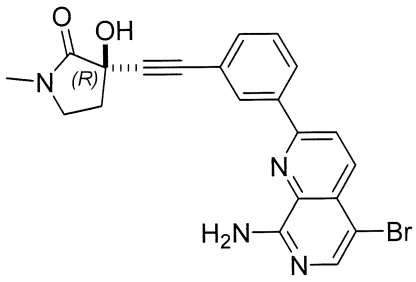
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng Chất trung gian *57*[6-bromo-8-metylquinazolin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-metylquinazolin-6-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (57 mg, 65 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_4O_2$, 372,16; m/z tìm được, 373, 2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,53 - 2,44 (m, 1H).

Ví dụ 111: (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng Chất trung gian 58 [6-clopyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin] đểthu được (*R*)-3-[2-[3-(4-aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (38 mg, 34 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_2$, 359,4; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,50 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,31 (dd, *J* = 7,5, 5,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H).

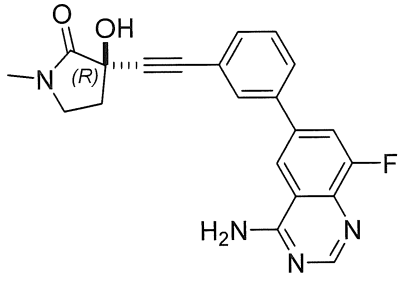
Ví dụ 112: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-bromo-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Bình được thêm Ví dụ 19 [(*R*)-3-[2-[3-(8-amino-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (5,60 g, 15,6 mmol)], và DCM (90 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0 °C và TFA (0,60 mL, 1,40 mmol) được

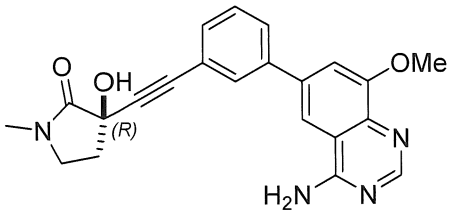
bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy cho đến khi hỗn hợp trở nên đồng nhất. Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng *N*-bromosuccinimit (2,90 g, 16,4 mmol) ở 0 °C. Sau 1 giờ, chất rắn tạo thành được thu bằng cách lọc để thu được (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5-bromo-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (4,6 g, 67 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}BrN_4O_2$, 437,3; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,45 (m, 2H), 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 1H).

Ví dụ 113: (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-fluoro-quinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



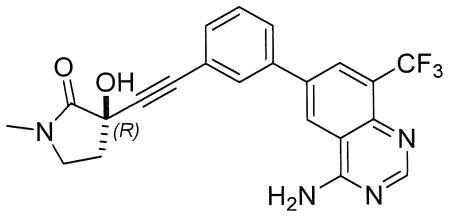
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 16, sử dụng 6-bromo-8-fluoroquinazolin-4-amine thu được (*R*)-3-[2-[3-(4-amino-8-flo-quinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (25 mg, 20 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{17}FN_4O_2$, 376,4; m/z tìm được, 377,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 - 8,44 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 12,0, 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 114: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-metoxyquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



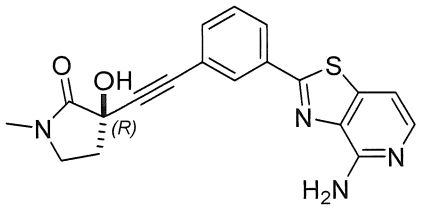
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng Chất trung gian *59*[6-bromo-8-metoxyquinazolin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-metoxyquinazolin-6-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (62 mg, 60 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_4O_3$, 388,15; m/z tìm được, 389,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 1H).

Ví dụ 115: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



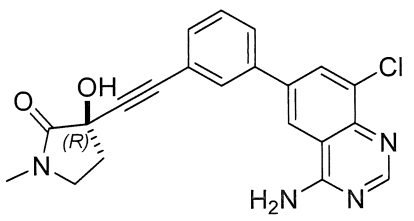
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo phương thức tương tự Ví dụ 114 và sử dụng 6-bromo-8-(triflometyl)quinazolin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-(triflometyl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one (83 mg, 46 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$, 426,13; m/z tìm được, 427,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 3,63 - 3,48 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 1H). (triflometyl quinazolin-4-amin được tạo ra theo cách tương tự với Chất trung gian 59 bằng cách sử dụng metyl 2-amino-3-(triflometyl)benzoat thay cho metyl 2-amino-3-metoxybenzoat ở Bước A.

Ví dụ 116: (*R*)-3-((3-(4-Aminothiazolo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



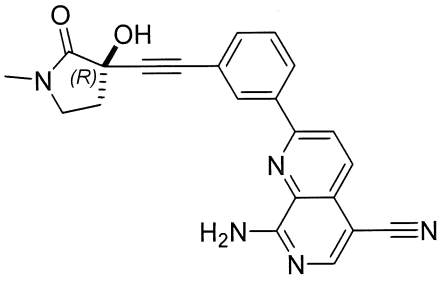
(*R*)-3-((3-(4-Aminothiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả ở Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 60 [2-(3-iođophenyl)thiazolo[4,5-*d*]pyriđin-4-amin]. (R)-3-((3-(4-aminothiazolo[4,5-c]pyridin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (R)-3-((3-(4-aminothiazolo[4,5-*c*]pyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (31 mg, 55 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}N_4O_2S$, 364,10; m/z tìm được, 365,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H).

Ví dụ 117: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-cloquinazolin-6-yl))phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-cloquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 12 sử dụng 6-bromo-8-cloquinazolin-4-amin. (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-cloquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế có tính axit sử dụng Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 5 µm hoặc Welch Xtimate C18 250 x 50 mm,10 µm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM trong Ví dụ 12 để thu được (*R*)-3-((3(4-amino-8-cloquinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (61 mg, 35 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}ClN_4O_2$, 392,10; m/z tìm được, 393,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 - 8,60 (m, 2H), 8,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H). 6-Bromo-8-cloquinazolin-4-amin được tạo ra theo cách tương tự với Chất trung gian 59 bằng cách sử dụng metyl 2-amino-3-clobenzoat thay cho metyl 2-amino-3-metoxybenzoat ở Bước A.

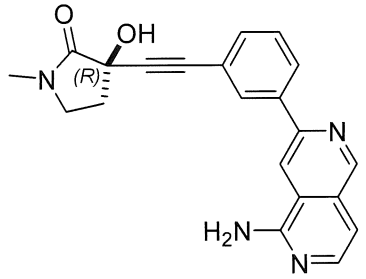
Ví dụ 118: (*R*)-8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]-1,7-naphtyriđin-5-carbonitril.



Lọ vi sóng được thêm Ví dụ 112 [(*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5-bromo-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (50 mg, 0,11 mmol)], kẽm xyanua (30 mg, 0,25 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0,028 mmol), và DMF (1 mL). Lọ được đậy nắp và gia nhiệt ở 120 °C, Sau 16 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và bổ sung kẽm xyanua (30 mg, 0,25 mmol) và Pd $(PPh_3)_4$ (32 mg, 0,028 mmol) được thêm vào. Lọ đậy kín được gia nhiệt ở 120 °C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và bổ sung kẽm

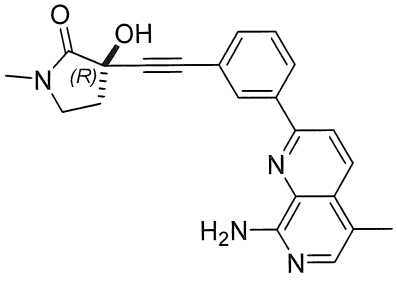
xyanua (30 mg, 0,25 mmol) và Pd (PPh_3)$_4$ (32 mg, 0,028 mmol) được thêm vào. Lọ được đậy nắp và khuấy ở 120 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ phòng được phân chia giữa etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc đến khi khô. Phần dư tạo thành được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm, cột 50 x 250 mm sử dụng građien từ 0 đến 100 % của MeCN/ 20 mM NH_4OH trong H2O hơn 35 phút) để thu được (*R*)-8-amino-2-[3-[2-(3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yl)ethynyl]phenyl]-1,7-naphtyridin-5-carbonitril (18 mg, 41 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{17}N_5O_2$, 383,4; m/z tìm được, 384,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,44 - 8,41 (m, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,42 - 2,38 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H).

Ví dụ 119: (R)-3-[2-[3-(5-Amino-2,6-naphtyriđin-3-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



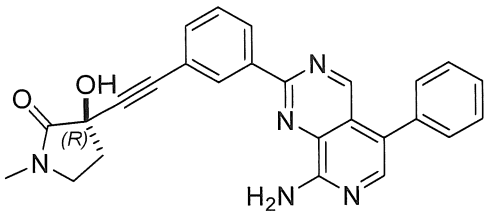
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 62 [7-(3-iođophenyl)-2,6-naphtyriđin-1-amine thu được (R)-3-[2-[3-(5-amino-2,6-naphtyriđin-3-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (17 mg, 16 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}N_4O_2$, 358,4; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,99 (dd, *J* = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,34 – 3,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H).

Ví dụ 120: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-5-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



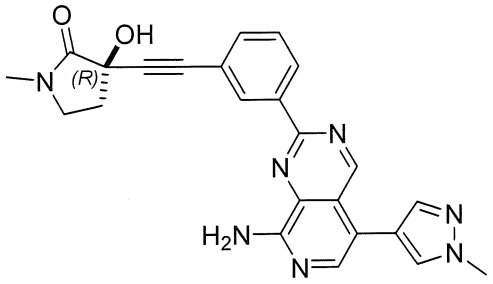
1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,33 mL, 0,23 mmol) và kali phosphat tribasic trong nước (1,1 mL, 0,57 mmol) được thêm vào huyền phù theo Ví dụ 112 [(*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5-bromo-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (50 mg, 0,11 mmol)], và (2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palladi(II) metanesulfonat (9,0 mg, 0,01 mmol) trong đioxan (1,1 mL). Phản ứng sau đó được đậy kín và được gia nhiệt đến 90 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, phân chia giữa etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, cô đặc đến khô, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm, cột 50 x 100 mm sử dụng gradien từ 5 đến 99 % của CH_3CN / 20 mM NH_4OH trong H_2O trong 12 phút) để thu được (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5-metyl-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (8,4 mg, 20 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_4O_2$, 372,4; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (dt, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,42 - 2,39 (m, 1H), 2,33 - 2,27 (m, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 1H).

Ví dụ 121: (*R*)-3-((3-(8-Amino-5-phenylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



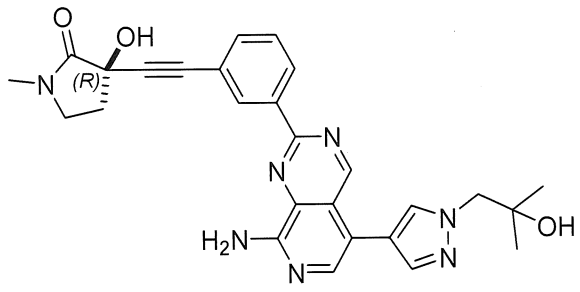
Thêm vào lọ Ví dụ 102 [(R)-3-((3 - (8-amino-5-iodopyrido[3,4-d] pyrimidin-2-yl)phenyl) etynyl)-3-hydroxy-1- metylpyrrolidin-2-one, (0,025 g, 0,052 mmol)], axit phenyl boronic (0,011 g, 0,086 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)palladi (0) (0,007 g, 0,006 mmol). Lọ được đậy kín bằng vách ngăn, môi trường được hút chân không và sau đó được làm sạch bằng N_2 (3x). Lọ được thêm 1,4-dioxan đã khử khí (1,5 mL) và dung dịch K_2CO_3 chứa nước đã khử khí (0,5 mL, 2M) và sau đó được đặt trong khối gia nhiệt đã được làm nóng trước ở 100 °C. Sau 30 phút, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khô để thu được ((R)-3(3-(8-amino-5-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one. Phần còn lại này được tinh chế thông qua HPLC pha đảo điều chế (Phenomonex Luna 5 µm C18(2) 100A, AXIA, cột 100 x 30 mm sử dụng gradien từ 5 đến 90 % MeCN trong nước (cả hai pha chứa 0,1 % TFA) trong 15 phút) để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-5-phenylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one trifloaxetat (14 mg, 49 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{21}N_5O_2$, 435,17; m/z tìm được, 436,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 - 8,69 (m, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 7H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 122: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-metylpyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



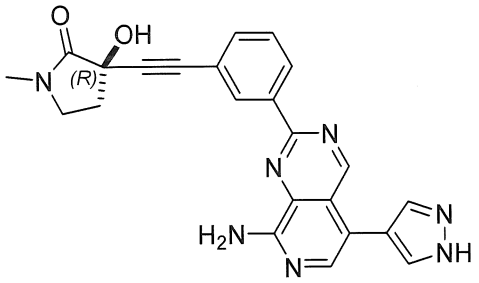
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 121 sử dụng 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol để thu được (R)-3-[2-[3-[8-amino-5-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[3,4-d]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (17 mg, 38 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}N_7O_2$, 439,18; m/z tìm được, 440,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,58 (s, 1H), 8,76 – 8,72 (m, 1H), 8,68 – 8,61 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,55 – 3,43 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,67 – 2,5 6 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H).

Ví dụ 123: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-hyđroxy-2-metyl-propyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



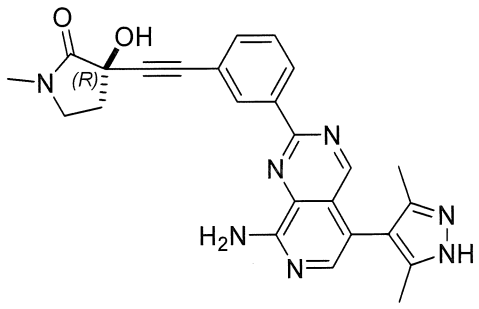
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 121 sử dụng 1-metyl -1-(-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-1-yl)propan-2-ol để thu được (*R*)-3-[2-[3-[8-amino-5-[-5-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)pyrazol-4-yl]pyrido[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (13 mg, 25 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{27}N_7O_3$, 497,22; m/z tìm được, 498,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,60 (s, 1H), 8,76 – 8,72 (m, 1H), 8,67 – 8,62 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 124: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



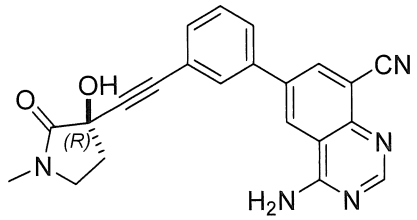
Thêm vào lọ đậy kín Ví dụ [(R)-3-((3-(8-amino-5-iodopyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (50 mg, 0,10 mmol)], 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (22 mg, 0,11 mmol), dioxan (0,9 mL), dung dịch Na_2CO_3 chứa nước (0,2 mL, 2M). Hỗn hợp được sục khí argon trong 10 phút và sau đó thêm [1,1'-bis(điphenylphoshino)ferroxen]điclopallađi(II) (7,5 mg, 0,01 mmol). Lọ được đậy nắp và gia nhiệt đến 80 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat và nước (25 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (25 mL x 3), Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng phương pháp FCC (građien:0 đến 10 %, sử dụng MeOH trong DCM) để tạo thành (*R*)-)-3-[2-[3-[8-amino-5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (12,6 mg, 24,6 %) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_7O_2$, 425,16; m/z tìm được, 426,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,61 – 8,56 (m, 1H), 8,57 – 8,48 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 1H), 3,61 – 3,44 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,40 – 2,24 (m, 1H).

Ví dụ 125: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(3,5-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



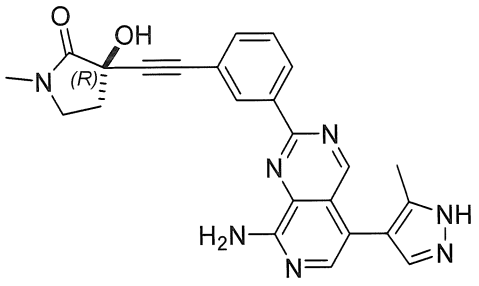
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 121 sử dụng 3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol để thu được (R)-3-[2-[3-[8-amino-5-(3,5-pyrido[3,4-d]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (10 mg, 22 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{23}N_7O_2$, 453,19; m/z tìm được, 454,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,76 – 8,70 (m, 1H), 8,67 – 8,59 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,14 (s, 6H).

Ví dụ 126: (*R*)-4-Amino-6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)quinazolin-8-carbonitril.



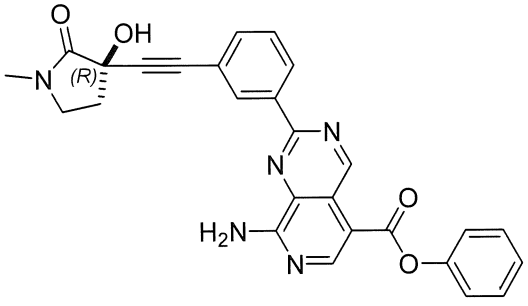
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng 4-amino-6-bromoquinazolin-8-carbonitril để thu được (*R*)-4amino-6-(3-((3-hydroxy-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)etynyl)phenyl)quinazolin-8-carbonitril (48 mg, 27 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{17}N_5O_2$, 383,14; m/z tìm được, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 127: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 121 sử dụng 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol để thu được (R)-3-[2-[3-[8-amino-5-(5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(3,5-pyrido[3,4-d]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (11 mg, 45 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}N_7O_2$, 439,18; m/z tìm được, 440,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,72 – 8,65 (m, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

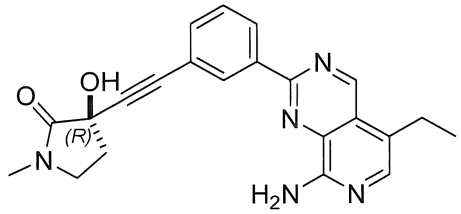
Ví dụ 128: (*R*)-Phenyl 8-amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-carboxylat.



Lọ đậy kín được thêm Ví dụ 94 [(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-bromopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (100 mg, 0,23 mmol)] và MeCN (2,3 mL). Dung dịch được khử khí bằng N_2 trong 10 phút, sau đó được thêm phenyl format (0,05 ml, 0,46 mmol), tri-*tert*-butylphosphoni tetrafluoroborat (7,9 mg, 0,03 mmol), palladi (II) acetate (1,5 mg,007 mmol), vàTEA (0,06 ml, 0,46 mmol). Lọ được đậy nắp và gia nhiệt đến 85 °C. Sau 72 h, hỗn hợp tạo thành được

làm nguội xuống nhiệt độ phòng được phân bố giữa etyl axetat (20 mL) và nước (10 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, cô đặc đến khô, và phần dư tạo thành được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm, cột 50 x 100 mm sử dụng građien từ 5 đến 99 % của MeCN/ 20 mM NH_4OH trong H2O hơn 12 phút) để thu được (*R-phenyl* 8-amino-2-[3-[2-(3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yl)ethynyl]phenyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-5-carboxylat*(*12 mg, 11 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{21}N_5O_4$, 479,5; m/z tìm được, 480,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,42 - 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H).

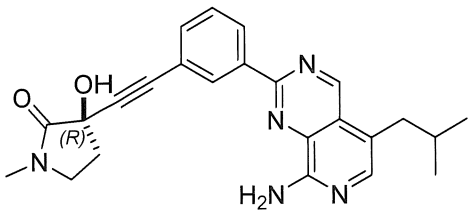
Ví dụ 129: (*R*)-3-((3-(8-Amino-5-etylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ được thêm Ví dụ 102, [(R)-3-((3-(8-amino-5-iodopyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (54,0 mg, 0,11 mmol)], palladi (II) axetat (2,60 mg, 0,01 mmol), 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxy-1,1'-biphenyl (9,50 mg, 0,02 mmol), và THF (1 mL). Lọ được đậy kín, hút chân không và châm argon ba lần. Thêm Ethylzinc bromua (0,67 mL, 0,34 mmol, 0,5 M trong THF), Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl exetat (5 mL) và nước (5 mL), Pha nước được tách chiết bằng etyl axetat (5 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được đã được tinh chế bằng FCC để thu được (*R*)-3-((3-(8-5-etylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (14 mg, 32 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,17; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,68-8,75 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,27 (br s, 2H), 6,54 (s,

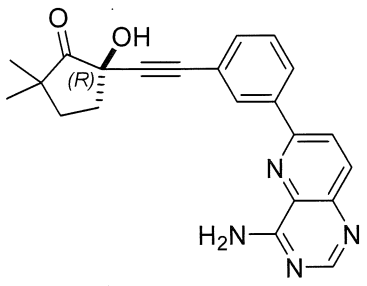
1H), 2,92 (q, *J*=7,50 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,45-2,53 (m, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,27 (t, *J*=7,58 Hz, 3H).

Ví dụ 130: (*R*)-3-((3-(8-Amino-5-isobutylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 129, sử dụng 2-metylpropylzinc bromua để thu được (*R*)-3-[3-(8-amino-5-isobutylpyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one *(8,5 mg, 25 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.* MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}N_5O_2$, 415,20; m/z tìm được, 416,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,68-8,75 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=5,38 Hz, 2H), 7,29 (br s, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (d, *J*=6,85 Hz, 2H), 2,44-2,50 (m, 3H), 2,21 (dt, *J*=12,72, 7,34 Hz, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 0,92 (d, *J*=6,85 Hz, 6H).

Ví dụ 131: (*R*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon.

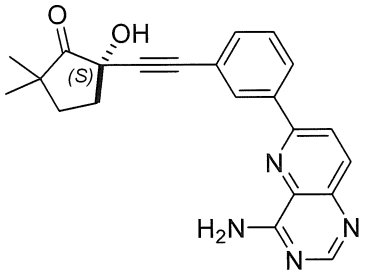


Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng Chất trung gian 66 [(R)-2-hyđroxy-5,5-

đimetyl-2 -((3 - (4,4,5,5-tetrametyl-1),3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)xyclopentan-1-one] và

Chất trung gian 56 [6-bromopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-2-[2-[3-(4-aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hydroxy-5,5-dimetyl-xyclopentanon (38 mg, 50 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_4O_2$, 372,4; m/z tìm được, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,44 (m, 2H), 8,42 - 8,36 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

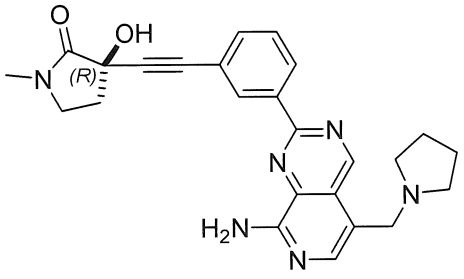
Ví dụ 132: (*S*)-2-[2-[3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-xyclopentanon.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng Chất trung gian 67 [(*S*)-2-hyđroxy-5,5-đimetyl-2 -((3 - (4,4,5,5-tetrametyl-1),3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl) xyclopentan-1-one] và

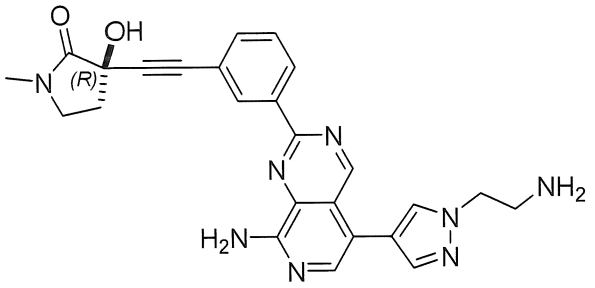
Chất trung gian 56 [6-bromopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin] để thu được (*S*)-2-[2-[3-(4-aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-2-hydroxy-5,5-dimetyl-xyclopentanon (36 mg, 47 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_4O_2$, 372,4; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 – 8,44 (m, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 – 7,90 (m, 1H), 7,98 – 7,57 (m, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 5,39 – 6,47 (m, 1H), 2,36 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,15 – 1,09 (m, 1H).

Ví dụ 133: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Lọ đậy kín được thêm Ví dụ 94 [(*R*)-3-((3-(8-amino-5-bromopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyrroliđin-2-one (50 mg, 0,11 mmol)], kali (pyrroliđin-1-yl)metyltrifloborat (24 mg, 0,13 mmol), xesi carbonat (112 mg, 0,34 mmol) vàclo(2-đicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palladi(II) (5 mg, 0,007 mmol). Lọ được đậy kín, hút chân không và làm sạch bằng nitơ ba lần. Thêm THF/ nước (0,5 mL, 10: 1) vào hỗn hợp và và lọ được làm nóng ở 80 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được phân chia giữa DCM (10 mL) và nước (10 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc đến khi khô. Phần dư được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm, cột 50 x 100 mm sử dụng građien từ 5 đến 99 % của CN / 20 mM NH*4*OH trong H_2O trong 12 phút) để thu được (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (16 mg, 32 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{26}N_6O_2$, 442,5; m/z tìm được, 443,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 4H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 4H).

Ví dụ 134: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one dưới dạng muối hyđroclorua;

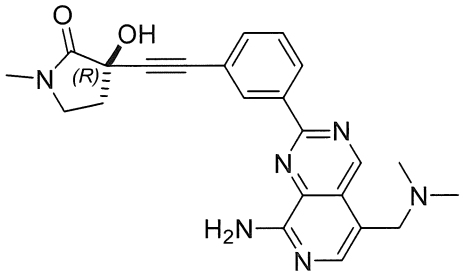


Bước A: *tert*-Butyl-(R)-(2-(4-(8-amino-2-(3-((3-hydroxy-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)etynyl)phenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)carbamat được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 121 sử dụng *tert*-butyl(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)carbamat.

Bước B: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one dưới dạng muối hyđroclorua; Thêm vào lọ đậy kín *tert*-butyl-(R)-(2-(4-(8-amino-2-(3 - ((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyrroliđin-3-yl) etynyl)phenyl) pyriđo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)carbamat (31 mg, 0,05 mmol) và DCM (1,1 mL). Thêm từng giọt HCl (0,3 mL, HCl 4N trong đioxan) vào dung dịch này. Sau 1 giờ, hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khô. Chất rắn thu được được trộn với DCM (5 mL), lọc và làm khô để tạo thành (*R*)-)-3-[2-[3-[8-amino-5[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one dưới dạng muối hyđroclorua (20 mg, 100 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{24}N_8O_2$, 468,20; m/z tìm được, 469,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,72 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,53 – 3,47 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 1H). (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one dưới dạng muối hyđroclorua có thể được chuyển đổi sang bazơ tự do tương ứng của nó bằng cách làm theo quy trình dưới đây: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one hyđroclorua được phân chia giữa etyl axetat và natri bicacbonat bão hòa chứa nước; Lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp chứa nước được tách chiết hai lần bằng etyl axetat. Các chất chiết xuất hữu

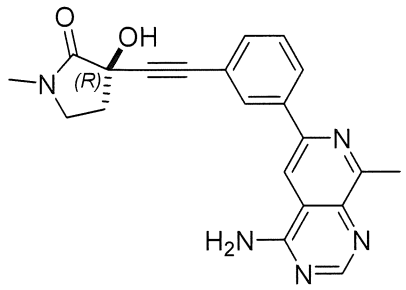
cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô đặc đến khô để cung cấp (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[1-(2-aminoetyl)pyrazol-4-yl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.

Ví dụ 135: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



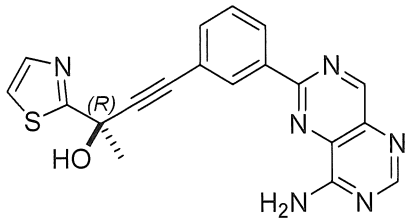
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 133, sử dụng kali((dimetylamino) metyl)trifloborat thu được (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5(đimetylaminometyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (12 mg, 17 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}N_6O_2$, 416,5; m/z tìm được, 417,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,74 - 8,68 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,46 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,18 (s, 6H).

Ví dụ 136: (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-metyl-pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 68 [6-(3-iođophenyl)-8-metylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-amin] thu được (R)-3-[2-[3-(4-amino-8-metyl-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (18 mg, 19 %) có dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,15; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H).

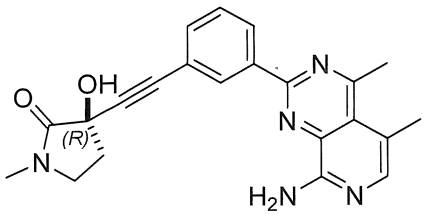
Ví dụ 137: (*R*)-4-(3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Trong một phần, DDQ (104 mg, 0,458 mmol) được thêm vào huyền phù của Chất trung gian 69 [(*R*)-4-(3-(8-((2,4-đimethoxybenzyl)amino)pyrimiđo [5,4-d]pyrimiđin-2-yl) phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (200 mg, 0,381 mmol)], điclometan (40 mL) và H_2O (8 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi xử lý bằng một mẻ DDQ khác (52 mg, 0,23 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ phòng thêm 20 phút nữa trước khi được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và pH được điều chỉnh đến pH = 8 bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, Dung dịch thu được được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O (30 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng FCC (gradient 1: 0 đến 1: 5, ete dầu hỏa / etyl axetat (chứa 10 % metanol)) để thu được (R)-4-(3-(8-aminopyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (44,9 mg, 30 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}N_6OS$, 374,1 m/z tìm được, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,72 - 8,67 (m, 2H), 8,61 (br, s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (br s,

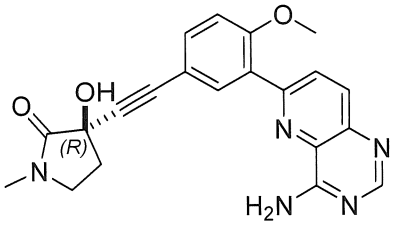
1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 1,92 (s, 3H).

Ví dụ 138: (R)-3-((3-(8-Amino-4,5-đimetylpyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



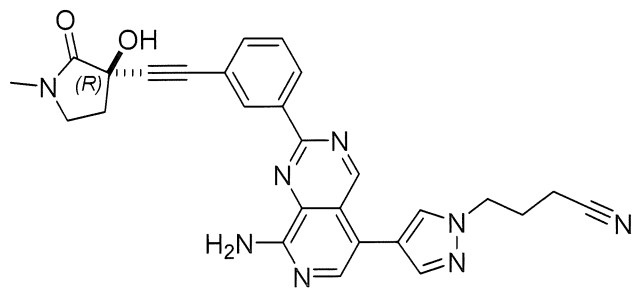
Chất trung gian 71[2- (3-bromophenyl)-4,5-đimetylpyrido [3,4-d]pyrimidin-8-amin] (230 mg, 0,699 mmol), Chất trung gian 2 [(*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (120 mg, 0,862 mmol)], TEA (2 mL), và DMF (2 mL) được kết hợp. Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,070 mmol) và CuI (27 mg, 0,14 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar thêm 5 phút nữa, và sau đó được làm nóng ở 100 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần dư tạo thành được tinh chế bằng FCC (građien 1: 0 đến 0: 1, ete dầu hỏa/etyl axetat (chứa 10 % metanol)) sau đó được tinh chế thêm bằng SFC điều chế (DAICEL CHIRAL 40 % đến 40 % (thể tích / thể tích) CO2 siêu tới hạn trong EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3) để tạo thành (*R*)-3-((3 -(8-amino-4,5-đimetylpyrido[3,4-d] pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (55 mg, 20 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2 m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 - 8,68 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 6,53 (br, s, 1H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 139: (*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl) -4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



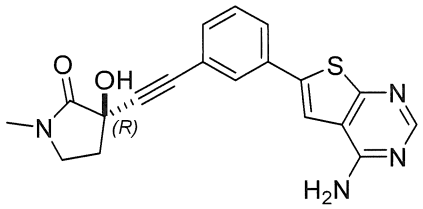
Chất trung gian 73 [6-bromopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (110 mg, 0,489 mmol), Chất trung gian 72 (*R*)-3-3-hydroxy-3-((4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl) pyroliđin-2-one (145 mg, 0,42 mmol), K_3PO_4 (259 mg, 1,22 mmol), 1,4-đioxan (3 mL) và H_2O (0,6 mL) được kết hợp. Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dtbpf)Cl_2$ (32 mg, 0,05 mmol). Hỗn hợp thu được được sục qua Ar trong 5 phút nữa và hỗn hợp thu được sau đó được chiếu xạ sóng cực ngắn ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ phòng, nước (80 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (60 mL x 3). Hỗn hợp các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô. Phần thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Xtimate C18, 250 x 50 mm x 10 µm, dung môi rửa giải hấp: 17 % đến 47 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_3 0,04 % và 10 mM NH_4HCO_3) để thu được (*R*)3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)-4-methoxyphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (36 mg, 19 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_3$, 389,2 m/z tìm được, 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 3H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H),

Ví dụ 140: (*R*)-4-[4-[8-Amino-2-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-5-yl]pyrazol-1-yl]butanenitril.



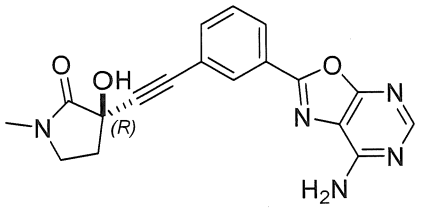
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 121 sử dụng 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H-pyrazol*-1-yl)butanenitril-2-ol để thu được (*R*)-4-[4-[8-amino-2-]3-[2(3-hydroxy-1-2-oxo-pyrrolidin-3-yl)etynyl]phenyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimiđin-5-yl]pyrazol-1-yl]butanenitril (19 mg, 38 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{24}N_8O_2$, 492,20; m/z tìm được, 493,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,60 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,39 – 2,24 (m, 3H).

Ví dụ 141: (*R*)-3-((3-(4-Aminothieno[2,3-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



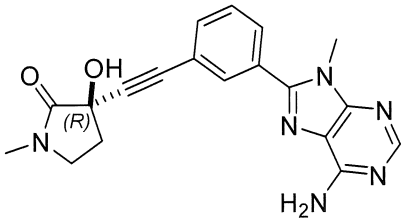
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng 6-bromothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amin để thu được (*R*)-3-((3-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one *(84 mg, 27 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.* MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}N_4O_2S$, 364,10; m/z tìm được, 365,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H).

Ví dụ 142: (*R*)-3-((3-(7-Aminooxazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng Chất trung gian 74 [2-(3-iodophenyl)oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-amin để thu được (*R*)-3-[3-(7-aminooxazol[5,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (41 mg, 44 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}N_5O_3$, 349,12; m/z tìm được, 350,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 4:1 $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8,30 - 8,23 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H).

Ví dụ 143: (*R*)-3-((3-(6-Amino-9-metyl-9*H*-purin-8-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



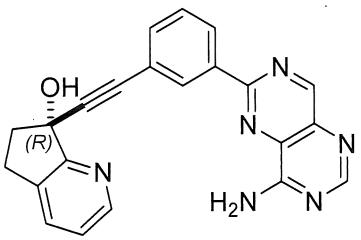
Bước A: 8-bromo-*N*-(dimethoxybenzyl)-9-metyl-9*H*-purin-6-amin. Huyền phù của 8-bromo-6-clo-9-metyl-9H-purin (0,126 g, 0,509 mmol), (2,4-đimethoxyphenyl)metanamin (0,128 g, 0,764 mmol) và DIPEA (0,2 mL, 1,161 mmol) trong EtOH (5 mL) được đun nóng trong 30 phút ở 40 °C, 30 phút ở 60 °C, và sau đó 30 phút ở 80 °C. Hỗn hợp tạo thành sau đó được đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế qua FCC để thu được 8-bromo-N-(2,4-đimethoxybenzyl)-9-metyl-9H-purin-6-amin (95 mg, 49 %) mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{16}BrN_5O_2$, 377,05; m/z tìm được, 378,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,44 - 6,39 (m, 1H), 6,10 - 6,01 (m, 1H), 4,73 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H),

3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). 6-clo-N-(2,4-đimetoxybenzyl)-9-metyl-9*H*-purin-8-amin (75 mg, 44 %) cũng được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{16}ClN_5O_2$, 333,10; m/z tìm được, 334,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 - 6,41 (m, 2H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

Bước B: 8-Bromo-9-metyl-9H-purin-6-amin. 8-Bromo-9-metyl-9H-purin-6-amin được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Bước E của Chất trung gian 42 sử dụng 8-bromo-N- (2,4-đimethoxybenzyl)-9-metyl-9H- purin-6-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_6BrN_5$, 226,98; m/z tìm được, 228,0 $[M+H]^+$.

Bước C: (*R*)-3-((3-(6-Amino-9-metyl-9H-purin-8-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one. (*R*)-3-((3-(6-Amino-9-metyl-9H-purin-8-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như những điều kiện được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng 8-bromo-9-metyl-9*H*-purin-6-amin và clo(2-dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palladi (II) để thu được (42 mg, 47 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}N_6O_2$, 362,15; m/z tìm được, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 20 % $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H).

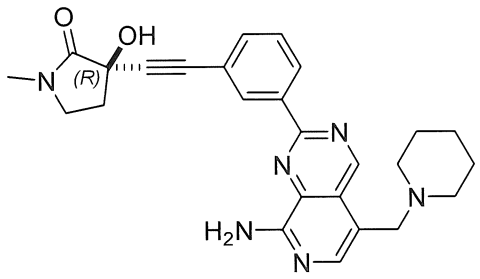
Ví dụ 144: (R)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự trong Ví dụ 137, sử dụng Chất trung gian 75 [(*R*)-7-((3-(8-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)pyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-dihydro-

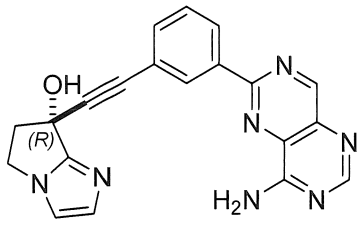
5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol] để thu được (R)-7-((3-(8-aminopyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol (27 mg, 31 %) là chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}N_6O$, 380,1 m/z tìm được, 381,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,69 - 8,64 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H).

Ví dụ 145: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(1-piperiđylmetyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



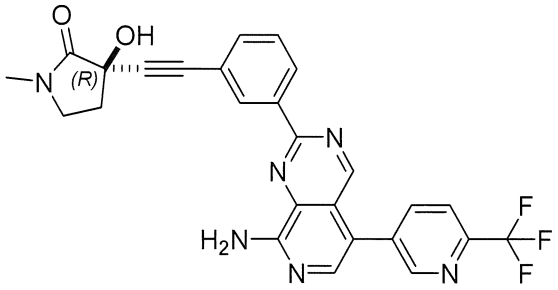
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 133, sử dụng kali(piperidin-1-yl)metyltrifloboratthu được (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5(1-piperidylmetyl))pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (13 mg, 17 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{28}N_6O_2$, 456,5; m/z tìm được, 457,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,66 - 8,58 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,43 - 2,39 (m, 1H), 2,31 (s, 4H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,43 - 1,26 (m, 6H).

Ví dụ 146: (R)-7-[2-[3-(4-Aminopyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự trong Ví dụ 137, sử dụng Chất trung gian 76 [(*R*)-7-((3-(8-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)pyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol] để thu được (*R*)-7-[2-[3-(4-aminopyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-5,6-dihydropyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (15,4 mg, 35 %) là chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}N_7O$, 369,1 m/z tìm được, 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,76 - 8,66 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,27 - 6,93 (m, 2H), 6,59 (br, s, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H).

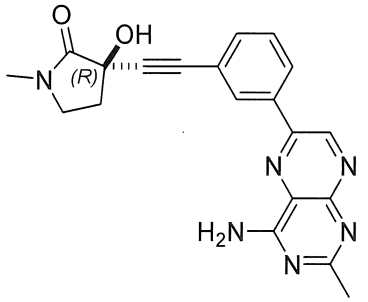
Ví dụ 147: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-[6-(triflometyl)-3-pyriđyl]pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 121 sử dụng 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin để thu được (R)-3-[2-[3-[8-amino-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrido[3,4-d]pyrimiđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (22 mg, 42 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{26}H_{19}F_3N_6O_2$, 504,15; m/z tìm được, 505,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,38 (m, 1H), 8,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H),

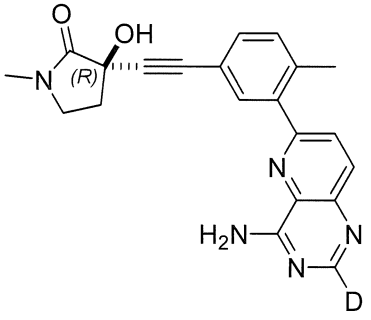
7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H).

Ví dụ 148: (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-2-metyl-pteriđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



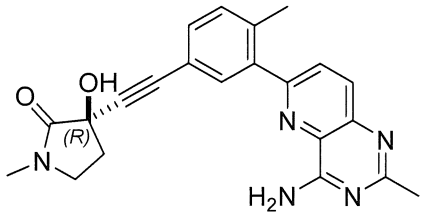
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 77 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpteriđin-*4-amin]* thu được (*R*)-3-[2-[3-(4-amino-2-metyl-pteridin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (23 mg, 14 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_6O_2$, 374,15; m/z tìm được, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,48 (m, 2H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,63 (dd, *J* = 7,6, 5,3 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 – 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 149: (*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-*d*) -4-metoylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 8 sử dụng Chất trung gian 6 (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan- 2-yl) phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one sử dụng phương pháp FCC để tạo ra (*R*)-3-((3 - (4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl-2-d) -4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (32 mg, 31 %) chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}DN_5O_2$, 374,2; m/z được tìm thấy, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (br, s, 1H), 7,87 (br, s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H). ^1H NMRcho (R)-3-((3-(4-aminopyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl-2-d) -4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyrrolidin-2-one cũng được lấy trong dung môi thay thế (CDCl3) và dữ liệu như sau: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (br s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (br, s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,52 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

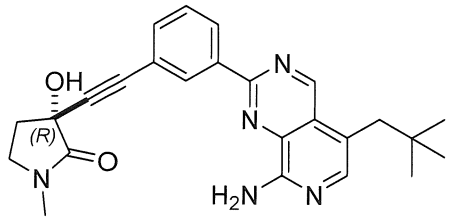
Ví dụ 150: (R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 6 (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan- 2-yl) phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one sử dụng phương pháp FCC để tạo ra (*R*)-3-((3 - (4-amino-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimiđin-6-yl-2-d) -4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (60 mg, 36 %) chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}O_2$ 387,2, m/z tìm được 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (bs, 1H), 6,72 (s,

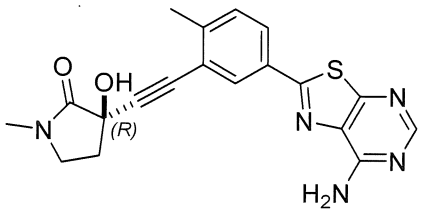
1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 151: (*R*)-3-((3-(8-Amino-5-neopentylpyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 129, sử dụng 2-metylpropylzinc bromua để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-5-neopentylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (26,5 mg, 55 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{27}N_5O_2$, 429,22; m/z tìm được, 430,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,42 (s, 1H), 8,48 (t, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,39 (td, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (br s, 2H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,67 (ddd, *J* = 9,9, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,44 (dt, *J* = 8,1, 12,7 Hz, 1H), 0,94 (s, 9H).

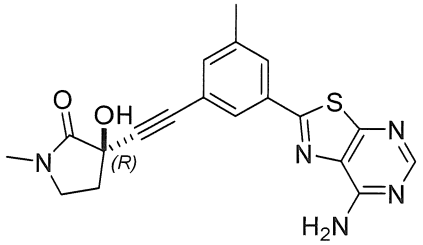
Ví dụ 152: (R)-3-((5-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng iođo-4-metylbenzoyl clorua ở Bước A của chất trung gian 52 để thu được (*R*)-3-((5-(7-aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl) -2-

metylphenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one *dưới dạng chất rắn màu trắng.* MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_5O_2S$, 379,11; m/z tìm được, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,40 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 153: (*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-5-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.

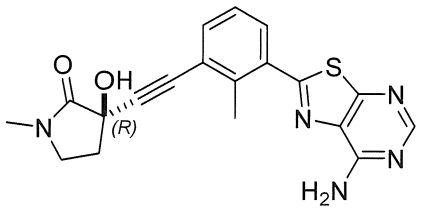


Bước A: *N*-(4-Amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)--3-bromo-5-metylbenzamit. Huyền phù 5,6-điaminopyrimiđin-4 (3H)-one (0,5 g, 3,9 mmol) và axit 3-bromo-5-metylbenzoic (0,9 g, 4,3 mmol) trong DMF (15 mL) được xử lý bằng DIPEA (2 mL, 12 mmol) tiếp theo là 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexafluorophosphat (1,6 g, 4,2 mmol) và được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp được pha loãng với MeOH (khoảng 100 mL) và trộn, đồng nhất, nhũ hóa, phân tán, tan rã và khử khí ngay sau đó. Chất rắn thu được được phân lập qua bước lọc và làm khô để thu được N-(4-amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-3-bromo-5-metylbenzamit (1,1 g, 82 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{11}BrN_4O_2$, 322,01; m/z tìm được, 323,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,02 - 7,51 (m, 4H), 6,41 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Bước B: (R)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-5-metylphenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng N-(4-amino-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-3-bromo-5-metylbenzamit trong Bước B của chất trung gian 52 để thu được (R)-3-((3-(7-aminothiazolo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)-5-

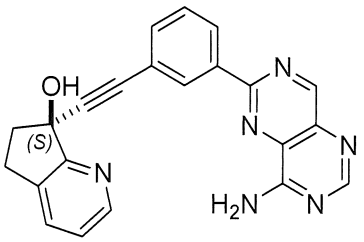
metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyrroliđin-2-one (104 mg, 58 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_9BrN_4OS$, 319,97; m/z tìm được, 321,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 154: (*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng iođo-2-metylbenzoyl clorua ở Bước A của chất trung gian 52 để thu được (*R*)-3-((3-(7-aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl) -2-metylphenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one *(85 mg, 35 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.* MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_5O_2S$, 379,11; m/z tìm được, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H).

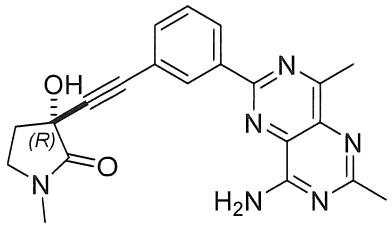
Ví dụ 155: (*S*)-7-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-đihyđro-5H-xyclopenta[b]pyriđin-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự trong Ví dụ 137 và Chất trung gian 69 sử dụng Chất trung gian 39 [(*S*)-6,7-dihydro-5H-

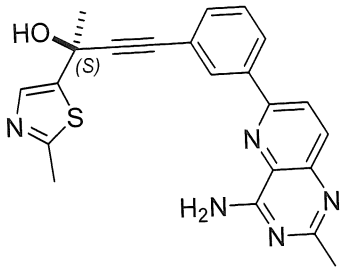
cyclopenta[b]pyridin-7-ol] để thu được (*S*)-7-((3-(8-aminopyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol (33,0 mg, 28 %) là chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}N_6O$, 380,1 m/z tìm được, 381,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,69 - 8,64 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 -7,55 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H).

Ví dụ 156: (R)-3-((3-(8-Amino-4,6-đimetylpyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



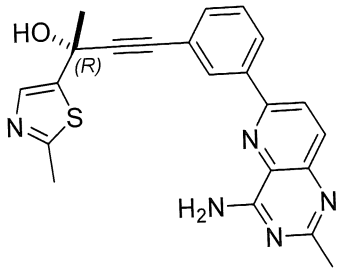
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 78 [6-clo-2,8-dimetylpyrimido[5,4-d]pyrimidin-4-amin để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4,6-dimetylpyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (52,8 mg, 18 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{20}N_6O_2$, 388,2 m/z tìm được, 389,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 - 8,27 (m, 2H), 7,82 (br, s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (br, s, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 1H).

Ví dụ 157: (S)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



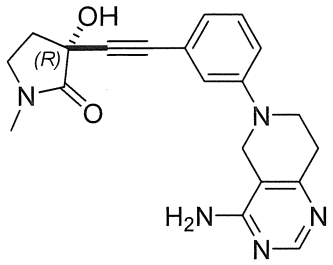
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 80 [(*S*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (S)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (184 mg, 67 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,06 - 7,90 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ví dụ 158: (*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



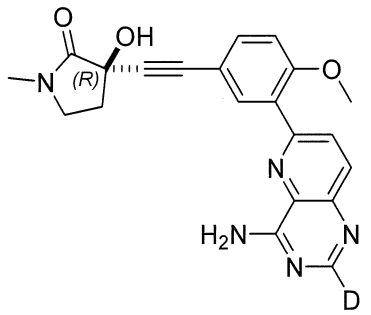
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 82 [(*R*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (162 mg, 58 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ví dụ 159: (*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-6(5H)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế tương tự như phương thức trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 83 [6-(3-iodophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin -6(-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (26 mg, 15 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_5O_2$, 363,2 m/z tìm được, 364,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (br, s, 2H), 6,06 (br s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,56 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H).

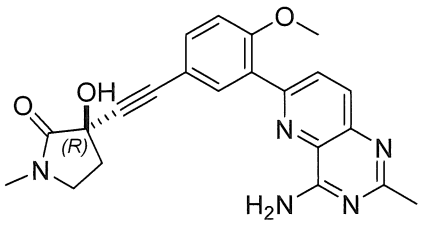
Ví dụ 160: (*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-d) -4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 8 sử dụng Chất trung gian 72 (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-

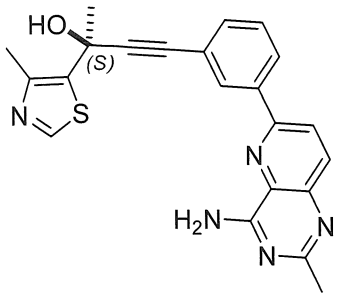
metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan- 2-yl) phenyl)etynyl)1-metylpyrrolidin-2-one để tạo ra (*R*)-3-((3 - (4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d) - 4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (31 mg, 28 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}DN_5O_3$, 390,2; m/z được tìm thấy, 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 3H), 7,53 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,33 - 3,32 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H).

Ví dụ 161: (R)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



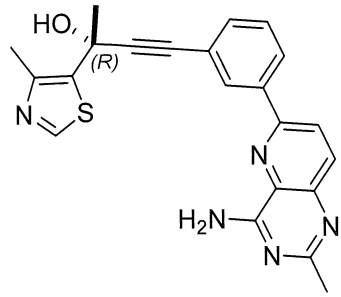
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 72 (*R*)-3-((4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan- 2-yl) phenyl)etynyl)1-metylpyrrolidin-2-one để tạo ra (*R*)-3-((3 -(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d) -4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (36 mg, 35 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_3$ 403,2, m/z tìm được 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (br s, 2H), 7,51 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,37 - 3,34 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H).

Ví dụ 162: (S)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 86 [(*S*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (S)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (251 mg, 93 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 8,26 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

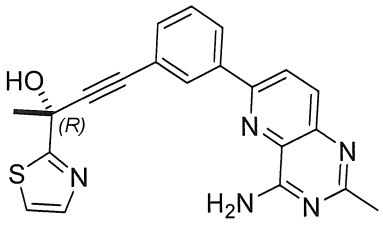
Ví dụ 163: (*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 87 [(*R*)-2-(2-metylthiazol-5-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(2-metylthiazol-5-yl)but-3-yn-2-ol (240 mg, 88 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75

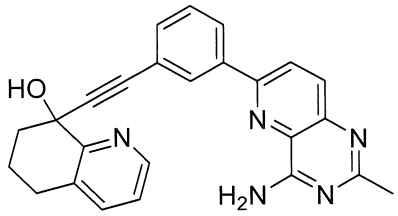
(s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 8,26 (dt, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,43 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

Ví dụ 164: (R)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 54 [(*R*)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1-3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (228 mg, 76 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5O_2$, 387,1; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,34 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 – 8,25 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,43 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

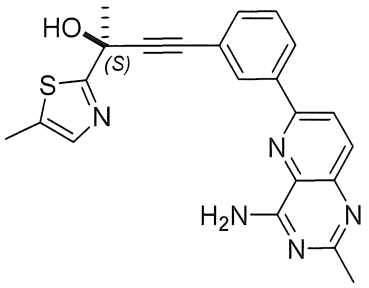
Ví dụ 165: raxemic-8-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 89 [racemic-8-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1-3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol] để thu được racemic-8((3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (11 mg, 4 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối

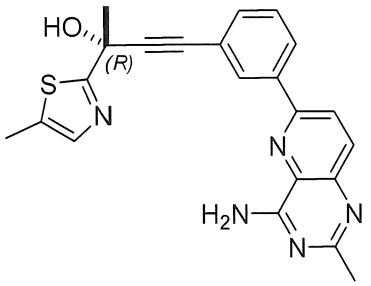
lượng được tính cho $C_{25}H_{21}N_5O$, 407,2; m/z tìm được, 408,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 - 8,41 (m, 1H), 8,36 - 8,26 (m, 2H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 2,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,08 -2,12 (m, 2H).

Ví dụ 166: (S)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



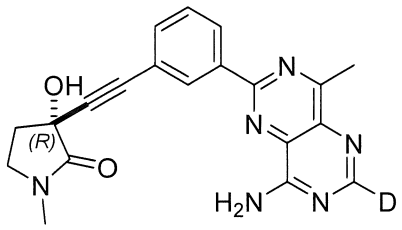
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 93 [(*S*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (S)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (448 mg, 86 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddt, *J* = 7,9, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ví dụ 167: (*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



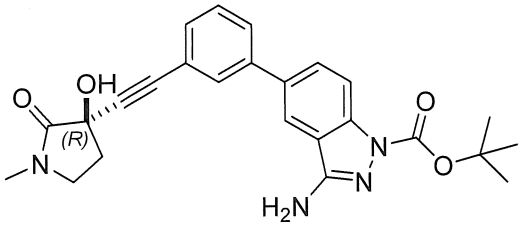
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 92 [(*R*)-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(5-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (404 mg, 78 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddt, *J* = 7,9, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ví dụ 168: (R)-3-((3-(8-Amino-4-metylpyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-2-yl-6-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



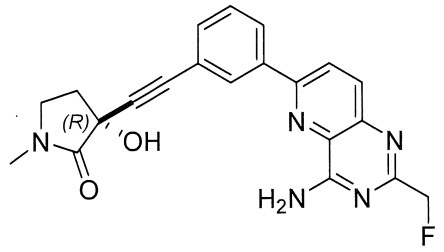
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 8, sử dụng Chất trung gian 94 [6-clo-8-metylpyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-d]min để thu được (*R*)-3-((3-(8-amino-4-metylpyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-yl-6-d)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (4,1 mg, 8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}DN_6O_2$, 375,2 m/z tìm được, 376,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 - 8,68 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s,1H), 8,27 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,47 - 2,44 (m, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 169: (R)-*tert*-Butyl 3-amino-5-[3-[2-(3-hyđroxy-1-metyl-2-oxo-pyroliđin-3-yl)etynyl]phenyl]inđazol-1-carboxylat.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng tert-Butyl 3-amino-5-(3-iodophenyl)-1H-indazol-1-carboxylat từ Bước D trong Chất trung gian 95 để thu được (R)-tert-butyl 3-amino-5-[3- [2-(3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-pyrolidin-3-yl)etynyl]phenyl] indazol-1-carboxylat(20 mg, 28 %) là chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{26}N_4O_4$, 446,5; m/z tìm được, 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,60 (s, 9H).

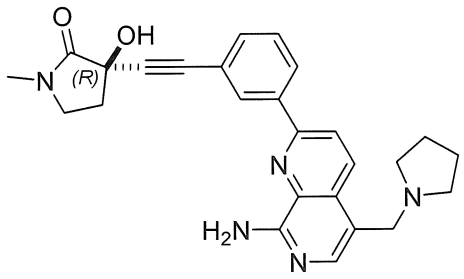
Ví dụ 170: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 96 [6-chloro-2-(flometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2-(flometyl)pyrimido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (303 mg, 73 %)

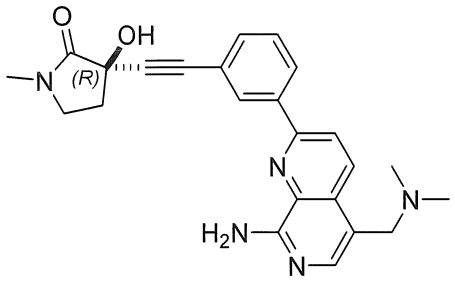
dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{18}FN_5O_2$, 391,2; m/z tìm được, 392,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,41 - 8,23 (m, 2H), 7,65 - 7,47 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,46-3,55 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,71 - 2,55 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,32.

Ví dụ 171: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(pyroliđin-1-ylmetyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



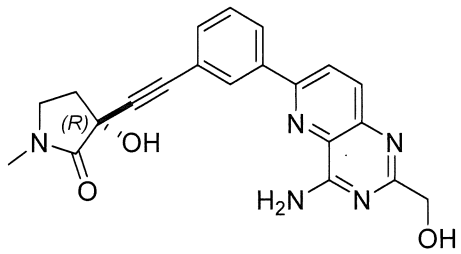
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 133 sử dụng kali (pyrrolidin-1-yl)metyltrifloborat và (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5-bromo-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one từVí dụ 112 để thu được (*R*)-3-[2-[3-[8-amino-5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1,7-naphtyridin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (20 mg, 13 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{27}N_5O_2$, 441,5; m/z tìm được, 442,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,44 – 8,40 (m, 1H), 8,38 – 8,34 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 5H), 2,24 – 2,17 (m, 1H), 1,66 (d, J = 6,1 Hz, 4H).

Ví dụ 172: (*R*)-3-[2-[3-[8-Amino-5-(đimetylaminometyl)-1,7-naphtyriđin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 133 sử dụng kali ((dimetylamino)metyl)trifloborat và (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-5-bromo-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one từVí dụ 112 để thu được (*R*)-3-[2-[3-[8-amino-5-(dimetylaminometyl)-1,7-naphtyridin-2-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (14 mg, 10 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}N_5O_2$, 415,5; m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,42 (dt, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,46 (m, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 2,17 (s, 6H).

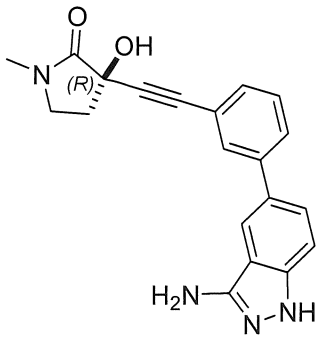
Ví dụ 173: (R)-3-((3-(4-Amino-2-(hyđroxymetyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 97 [(4-amino-6-chloropyrido[3,2-d]pyrimidin-2-yl)methanol] thu được (R)-3-((3-(4-amino-2-(hydroxymetyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one *(*136 mg, 52 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được

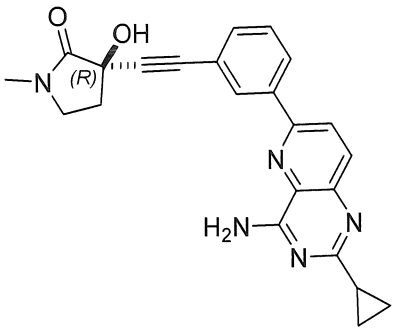
tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_3$, 389,2; m/z tìm được, 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (br s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,42 - 2,21 (m, 1H).

Ví dụ 174: (*R*)-3-[2-[3-(3-Amino-1H-inđazol-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



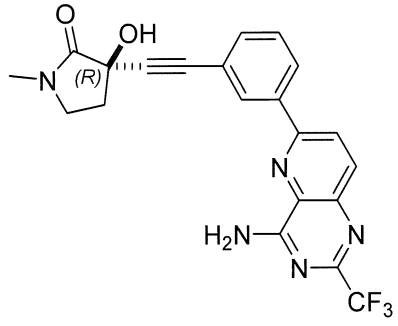
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 95 [5-(3-iođophenyl)1H-indazol-3-amin] thu được (*R*)-3-[2-[3-(3-amino-1H-indazol-5-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (40 mg, 26 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_4O_2$, 346,4; m/z tìm được, 347,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 3H), 2,45 (ddd, *J* = 12,8, 6,2, 5,1 Hz, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H).

Ví dụ 175: (R)-3-((3-(4-Amino-2-xyclopropylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 98 [6-clo-2-cyclopropylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2-cyclopropylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (212 mg, 77 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,2; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,18 - 8,22 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 1H), 2,02 - 2,10 (m, 1H), 1,14 - 1,18 (m, 2H), 1,06 - 0,94 (m, 2H).

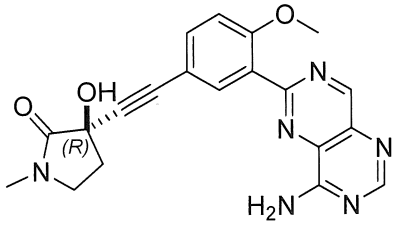
Ví dụ 176: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 99 [6-clo-2-(triflometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2-(triflometyl)pyrimido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (80 mg, 30 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$, 427,1;

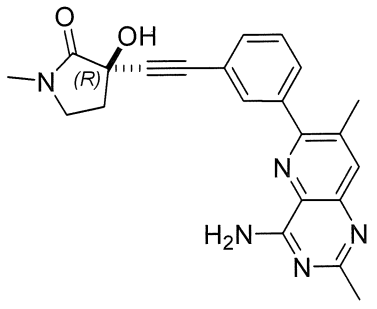
m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 - 8,35 (m, 2H), 8,35 - 8,18 (m, 2H), 7,63 - 7,44 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,58 - 2,66 (m, 1H), 2,30 - 2,37 (m, 1H).

Ví dụ 177: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl) -4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



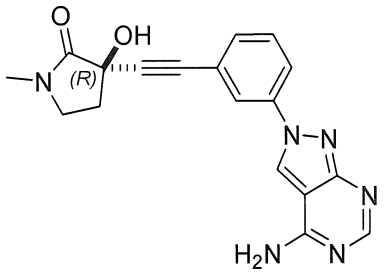
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 137 sử dụng Chất trung gian 101 [(R)-3-((3-(8-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)pyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one] để tạo ra (*R*)-3-((3-(8-aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl-2-d) -4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (8,3 mg, 6,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_6O_3$, 390,1 m/z tìm được, 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H).

Ví dụ 178: (R)-3-((3-(4-Amino-2,7-đimetylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



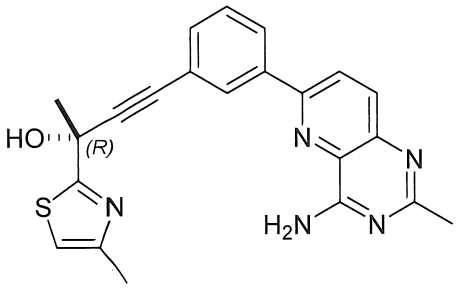
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 78 [6-clo-2,7-dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2,7-dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (66 mg, 17 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2 m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 4H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1H).

Ví dụ 179: (R)-3-((3-(4-Amino-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one;



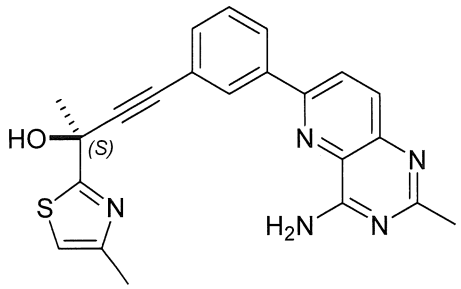
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 102 [2-(3-Bromophenyl)-2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amin để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (44,1 mg, 14 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}N_6O_2$, 348,1 m/z tìm được, 349,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H).

Ví dụ 180: (*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



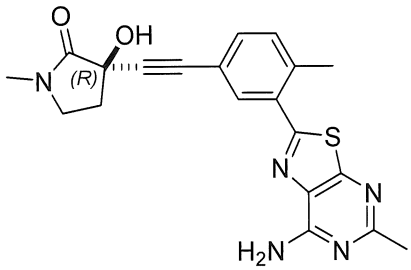
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 104 [(*R*)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol and 6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (143 mg, 86 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (br s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 2H), 7,09 (br s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (br s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Ví dụ 181: (S)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



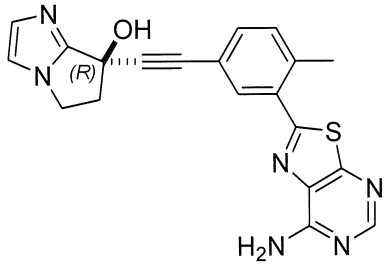
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 103 [(*S*)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol and 6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*S*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (151 mg, 90 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5OS$, 401,1; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (br s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 2H), 7,09 (br s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (br s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Ví dụ 182: (*R*)-3-[2-[3-(7-Amino-5-metyl-thiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng 2 (5-iodo-2-metylphenyl)-5-metylthiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-amin] thu được (R)-3-[2-[3-(7-amino-5-metyl-thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (30 mg, 29 %) có dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}N_5O_2S$, 393,5; m/z tìm được, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 2,23 - 2,12 (m, 1H).

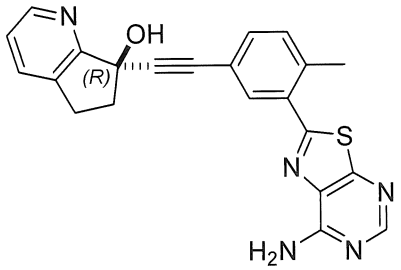
Ví dụ 183: (*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrolo[1,2-a]imiđazol-7-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng Chất trung gian 10 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol] để thu được (*R*)-7-[2-[3-(7-aminothiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđropyrrolo[1,2-*a*]imiđazol-7-ol (24 mg, 25 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho

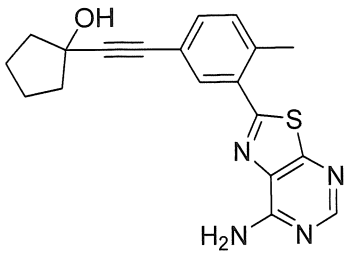
$C_{20}H_{16}N_6OS$, 388,5; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,51 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

Ví dụ 184: (*R*)-7-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-đihyđroxyclopenta[*b*]pyriđin-7-ol.



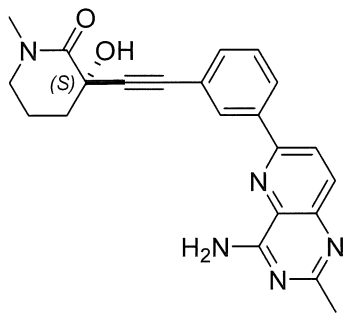
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng Chất trung gian 38 [(*R*)-7-etynyl-6,7-đihyđro-5*H*cyclopenta[b]pyridin-7-ol] *để thu được* (*R*)-7-[2-[3-(7-aminothiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-5,6-dihydrocyclopenta[b]pyridin-7-ol (52 mg, 53 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{17}N_5OS$, 399,5; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,42 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H).

Ví dụ 185: 1-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]cyclopentanol.



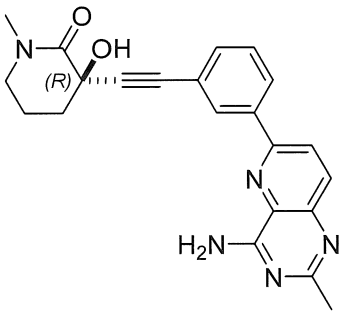
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng 1-etynylcyclopentan-1-ol để thu được1-[2-[3-(7-aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]cyclopentanol (25 mg, 29 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}N_4OS$, 350,4; m/z tìm được, 351,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,46 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 5H), 1,80 - 1,62 (m, 3H).

Ví dụ 186: (S)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one.



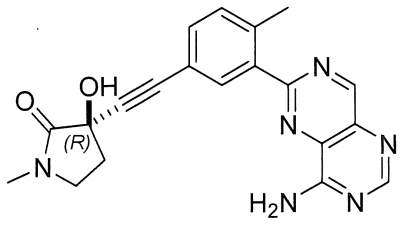
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 107 [(S)-3-etynyl-3-hydroxy-1-metylpiperidin-2-one] và 6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*S*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpiperidin-2-one (138 mg, 86 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (br s, 1H), 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,21-8,30 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H).

Ví dụ 187: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 106 [(*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1-metylpiperidin-2-one] và 6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpiperidin-2-one (136 mg, 84 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (br s 1H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,20- 8,24 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,31 - 2,38 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 2H).

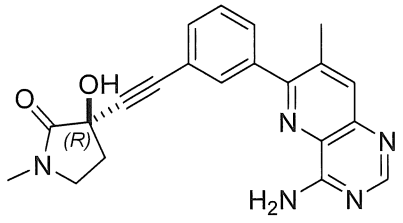
Ví dụ 188: (*R*)-3-((3-(8-Aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl) -4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 137 sử dụng Chất trung gian 109 [(R)-3-((3-(8-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)pyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-

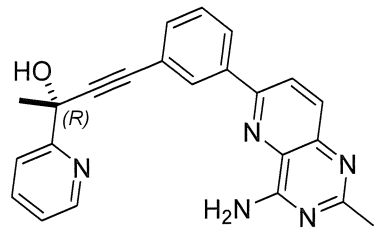
hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one] để tạo ra (*R*)-3-((3-(8-aminopyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl-2-d) -4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (41,5 mg, 25 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_6O_2$, 374,2 m/z tìm được, 375,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,34 - 3,33 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H).

Ví dụ 189: (*R*)-3-((3-(4-Amino-7-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



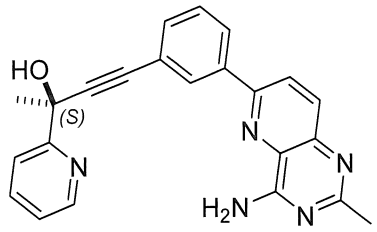
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 78 [6-clo-7-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin để thu được (*R*)-3-[3-(4-amino-7-metylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (87,3 mg, 45 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,2 m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H).

Ví dụ 190: (*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol.



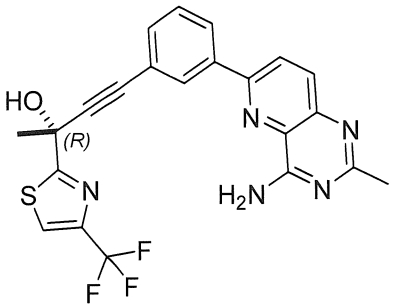
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 111 [(*R*)-2-(pyridin-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo ra (*R*)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyridyl)but-3-yn-2-ol (9 mg, 7 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_5O$, 381,4; m/z tìm được, 382,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,54 (m, 1H), 8,42 - 8,32 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Ví dụ 191: (*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyriđyl)but-3-yn-2-ol.



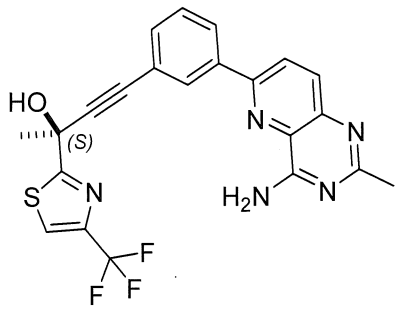
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 112 [(*S*)-2-(pyridin-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo ra (S)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-(2-pyridyl)but-3-yn-2-ol (18 mg, 14 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_5O$, 381,4; m/z tìm được, 382,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,51 (m, 1H), 8,42 - 8,29 (m, 3H), 8,08 - 7,95 (m, 2H), 7,89 - 7,77 (m, 3H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Ví dụ 192: (R)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl) -2-(4-(triflometyl)(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 113 [(*R*)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo ra (*R*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (65 mg, 34 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}F_3N_5OS$, 455,1; m/z tìm được, 456,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20- 8,24 (m, 1H), 8,14 (br s, 1H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

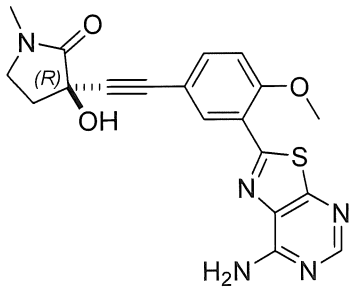
Ví dụ 193: (*S*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl) -2-(4-(triflometyl)(thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 114 [(*S*)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo ra (*S*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-(4-(trifloromethyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (83 mg, 44 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}F_3N_5OS$, 455,1; m/z tìm được, 456,1

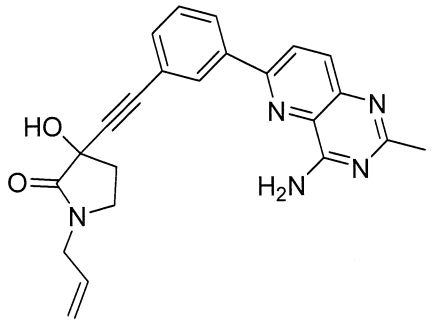
$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,14 (br s, 1H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Ví dụ 194: (*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl) -4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



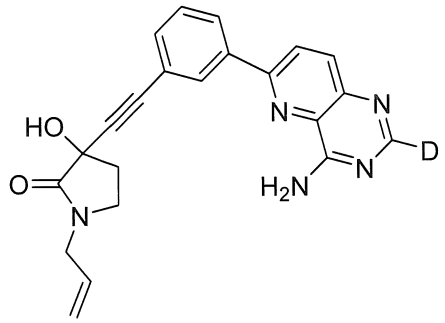
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 115 [2-(5-Iodo-2-metoxyphenyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-amin để thu được (*R*)-3-((3-(7-aminothiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metoxyphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (24,6 mg, 39 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_5O_3$, 395,1 m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H).

Ví dụ 195: raxemic-1-Allyl-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one;



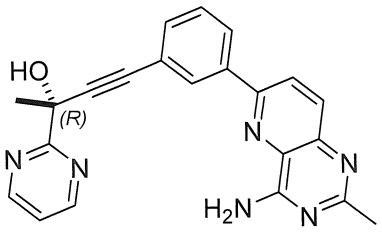
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 116 [raxemic-1-allyl-3-etynyl-3-hydroxypyrrolidin-2-one] để tạo ra raxemic-1-allyl-3-((3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxypyrrolidin-2-one (105 mg, 31 %) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,2; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 2H), 5,78-5,90 (m, 1H), 5,35 - 5,15 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 2H), 3,58 - 3,41 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,28 -2,36 (m, 1H).

Ví dụ 196: raxemic-1-Alyl-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxypyroliđin-2-one.



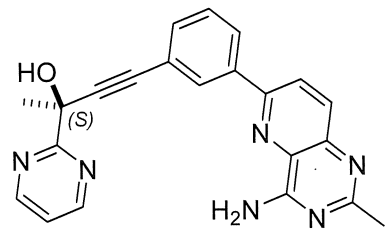
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 117 [6-(3-iodophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-d-4-amin] và Chất trung gian 116 [raxemic-1-allyl-3-etynyl-3-hydroxypyrrolidin-2-one] để tạo ra raxemic-1-allyl-3-((3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-d] pyrimidin101-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxypyrrolidin-2-one (101 mg, 30 %) dưới dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}DN_5O_2$, 386,2; m/z tìm được, 387,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (br s, 1H), 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 2H), 5,78-5,84 (m, 1H), 5,34 - 5,14 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H).

Ví dụ 197: (*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 118 [(*R*)-2-(pyrimidin-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo thành (*R*)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-2-pyrimidin)but-3-yn-2-ol (26 mg, 20 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_6O$, 382,4; m/z tìm được, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,41 - 8,36 (m, 2H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

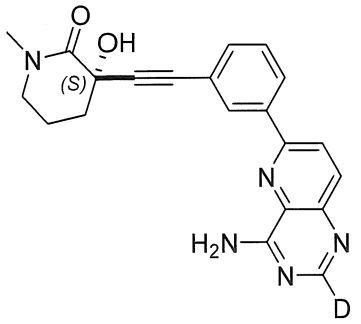
Ví dụ 198: (*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrimiđin-2-yl-but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 119 [(S)-2-(pyrimidin-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo thành (S)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-2-pyrimidin)but-3-yn-2-ol (18 mg, 14 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối

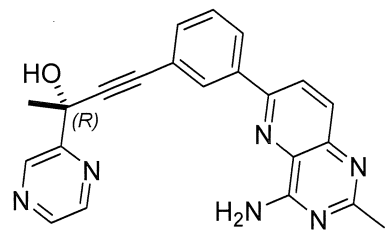
lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_6O$, 382,4; m/z tìm được, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,41 – 8,36 (m, 1H), 8,36 – 8,33 (m, 2H), 8,07 – 7,98 (m, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Ví dụ 199: (*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpiperiđin-2-one.



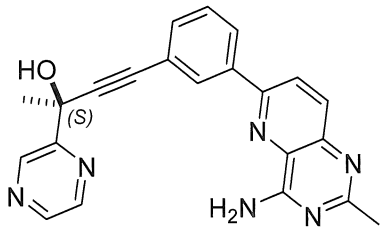
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 107 [(S)-3-etynyl-3-hydroxy-1-metylpiperidin-2-one] và Chất trung gian 117 6-(3-iodophenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-d-4-amin] để thu được (*S*)-3-((3-(4-aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpiperidin-2-one (97 mg, 59 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}DN_5O_2$, 374,2; m/z tìm được, 375,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 - 8,25 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,17 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 1H).

Ví dụ 200: (*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol.



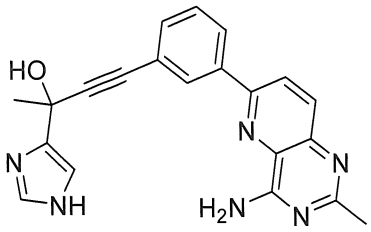
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 120 [(*R*)-2-(pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo thành (*R*)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol (18 mg, 11 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_6O$, 382,4; m/z tìm được, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 2H), 9,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,69 - 8,61 (m, 3H), 8,51 - 8,39 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Ví dụ 201: (*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol.



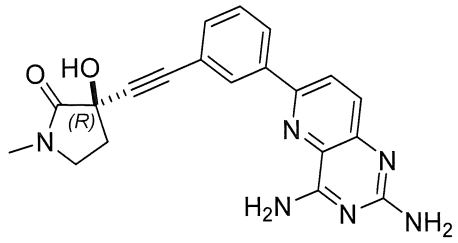
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 121 [(S)-2-(pyrazin-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo thành (S)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-pyrazin-2-yl-but-3-yn-2-ol (18 mg, 11 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_6O$, 382,4; m/z tìm được, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,69 – 8,61 (m, 1H), 8,51 – 8,39 (m, 2H), 8,15 – 7,55 (m, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Ví dụ 202: raxemic-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(1*H*-imiđazol-4-yl)but-3-yn-2-ol.



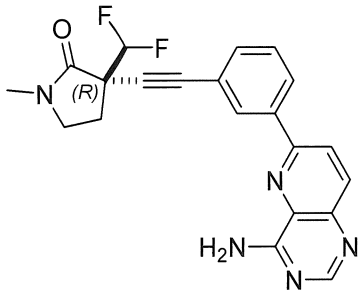
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và 2-(1*H*-imidazol-4-yl)but-3-yn-2-ol để tạo ra racemic-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-(*1H*-imidazol-4-yl)but-3-yn-2-ol (18 mg, 14 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}N_6O$, 370,4; m/z tìm được, 371,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 203: (R)-3-((3-(2,4-Diaminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 122 [6-(3-Bromophenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin] để thu được (*R*)-3-((3-(2,4-diaminopyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (16,3 mg, 6,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}N_6O_2$, 374,2 m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 7,71 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 6,37 (br s, 2H), 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,47 - 2,43 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H).

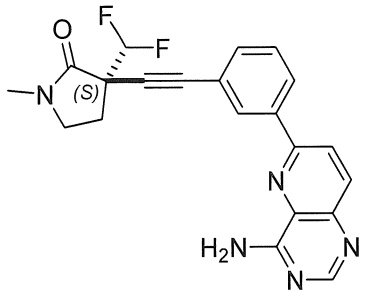
Ví dụ 204. (R)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(diflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ vi sóng được thêm chất trung gian 123[3-(điflometyl) -1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl) etynyl)pyrroliđin-2-one, (360 mg)], 6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (208 mg, 1,15 mmol), Cs_2CO_3 (936 mg, 2,87 mmol), 1,4- đioxan (8 mL) và H_2O (2 mL). Hỗn hợp thu được được làm sạch bằng Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng clo(2-đicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palladi(II) (80 mg, 0,10 mmol). Hỗn hợp tạo thành được làm sạch bằng Ar một lần nữa trong 5 phút nữa và sau đó được gia nhiệt ở 110 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 1 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được rửa bằng H_2O (30 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 4). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô. Phần dư được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Xtimate C18, 250 x 50 mm x 10 µm, dung môi rửa giải hấp: 20 % đến 50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_3H_2O 0,04 % và 10 mM NH_4HCO_3) để thu được racemic-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-methoxyphenyl)etynyl)-3-(diflometyl)-1-metylpyrrolidin-2-one (140 mg, 19 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}F_2N_5O$ 393,1, m/z tìm được 394,2 $[M+H]^+$, Các đồng phân đối quang của raxemic 3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimidin-6-yl) phenyl)etynyl)-3-(diflometyl)-1-metylpyrrolidin-2-one (140 mg) được phân tách bằng SFC điều chế không đối xứng (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250 x 30 mm x 5 µm, (dung môi rửa giải hấp: 25 % đến 25 % (thể tích/thể tích) CO2 siêu tới hạn trong EtOH và H2O với 0,1 % NH3) để thu được (R)-3-((3 -(4-aminopyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl) phenyl)etynyl)-3- (diflometyl)-1-metylpyrolidin-2-one (37,9 mg, 27 %) ở dạng chất rắn màu trắng và (S)-3-((3-(4-

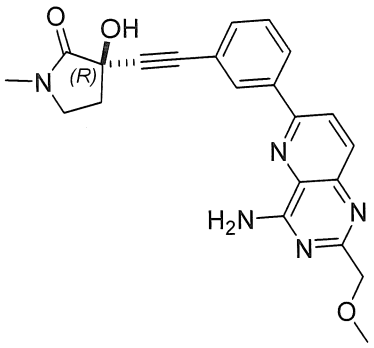
aminopyrido)[3,2-d]pyrimiđin-6-yl) phenyl)etynyl)-3-(diflometyl)-1-metylpyrolidin-2-one (Ví dụ 205, 28,3 mg, 20 %) ở dạng chất rắn màu trắng. Dữ liệu cho (R)-3-((3-(4-aminopyrido)[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(điflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one: LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}F_2N_5O$ 393,1, m/z tìm được 394,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 - 8,38 (m, 4H), 8,24 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 6,56 - 6,23 (m, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H).

Ví dụ 205: (S)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(diflometyl)-1-metylpyroliđin-2-one.



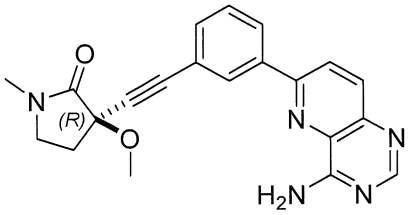
Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 204 đề xuất (S)-3-((3 - (4-aminopyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-(diflometyl)-1-metylpyrrolidin-2-one (28,3 mg, 20 %) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}F_2N_5O$ 393,1, m/z tìm được 394,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 - 8,38 (m, 4H), 8,24 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 6,56 - 6,23 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H).

Ví dụ 206: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(metoxyflometyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 124 [6-clo-2-(metoxymetyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin để thu được (*R*)-3-[3-(4-amino-2-(metoxymetyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (187 mg, 69 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_3$, 403,2; m/z tìm được, 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,38 (m, 1H).

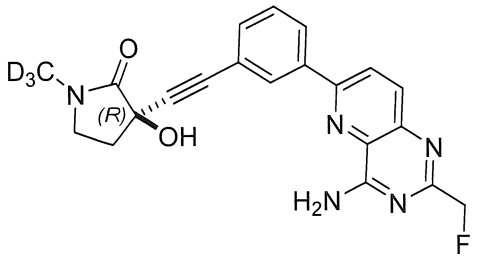
Ví dụ 207: (*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-metoxy - 1 -1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 12 sử dụng Chất trung gian 126 (*R*)-3-metoxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one] để tạo ra (*R*)-3-((3 - (4-aminopyrido[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-metoxy-1-metylpyroliđin-2-one (50,9 mg, 24 %) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,2 m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 - 8,45 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,13 (d, *J* =

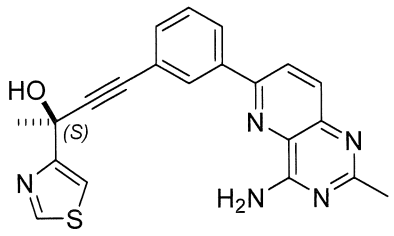
9,0 Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 208: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-(flometyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-(metyl-d_3)pyroliđin-2-one.



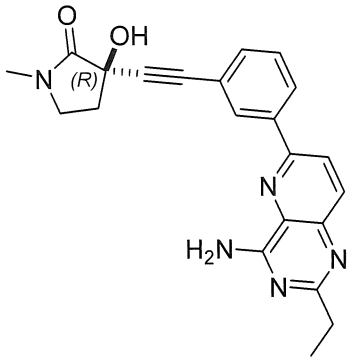
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 127 [(R)-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl)etynyl)-pyrolidin-2-one] và Chất trung gian 96 [6-clo-2- (flometyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amine] để tạo ra (R)-3-((3-(4-amino-2-(flometyl)pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-(metyl-d_3)pyrrolidin-2-one (41 mg, 18 %) có dạng chất rắn màu vàng nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}D_3FN_5O_2$, 394,2; m/z tìm được, 395,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,18 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,59 - 3,40 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 1H).

Ví dụ 209: (*S*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol.



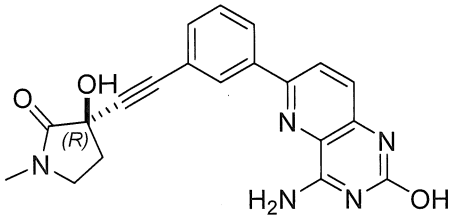
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 129 [(S)-2-(thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol để tạo thành (S)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol (24 mg, 18 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,5; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

Ví dụ 210: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-etylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



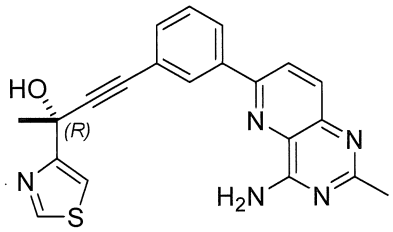
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 78 [6-clo-2-etylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin để thu được (*R*)-3-[3-(4-amino-2-etylpyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (201 mg, 97 %) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 211: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-hydroxypyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 131 [(4-amino-6-chloropyrido[3,2-d]pyrimidin-2-ol)methanol] thu được (R)-3-((3-(4-amino-2-(hydroxypyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (15,4 mg, 8 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_3$, 375,1 m/z tìm được, 376,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 2H), 8,18 - 8,01 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,39 - 3,38 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H).

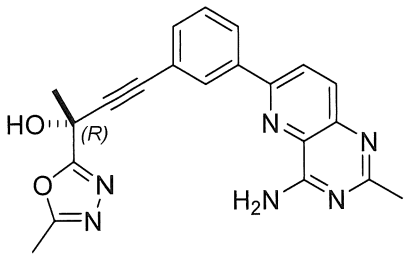
Ví dụ 212: (*R*)-4-[3-(4-Amino-2-metyl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 128 [(*R*)-2-(thiazol-4-yl)but-3-yn-2-ol để tạo thành (*R*)-4-[3-(4-amino-2-metyl-pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-thiazol-4-yl-but-3-yn-2-ol (22 mg, 16 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,5; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-

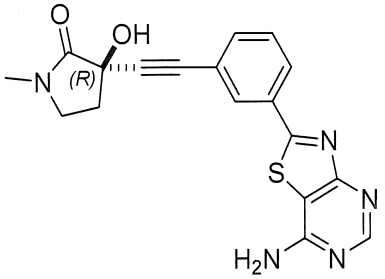
d_6) δ 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

Ví dụ 213: (*R*)-4-(3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol.



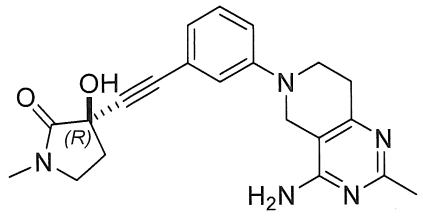
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iodophenyl)-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin] và Chất trung gian 14 [(*R*)-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol để tạo ra (*R*)-4-(3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*] pyrimidin-6-yl)phenyl]-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)but-3-yn-2-ol (75 mg, 46 %) dưới dạng chất rắn màu màu xám nhẹ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}N_6O_2$, 386,2; m/z tìm được, 387,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,26 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,02 (br s, 3H).

Ví dụ 214: (R)-3-((3-(7-aminopyriđo[4,5-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



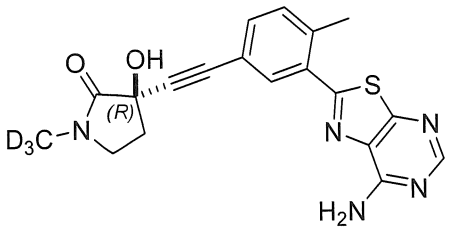
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 132 [2-(3-iodophenyl)thiazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(7-aminothiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (21,7 mg, 20,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}N_5O_2S$ 365,1 m/z tìm được 366,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H).

Ví dụ 215: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metyl-7,8-đihyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-6(5*H*)-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



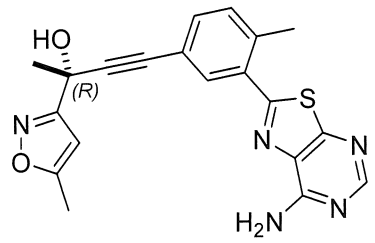
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 133 [6-(3-Iodophenyl)-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2-metyl-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (21 mg, 20 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_5O_2$, 377,2 m/z tìm được, 378,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33 - 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 1H).

Ví dụ 216: (*R*)-3-[2-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-(triđeuteriometyl)pyroliđin-2-one.



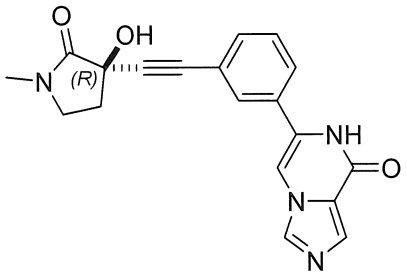
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng Chất trung gian 45 *[*(R)-3-etynyl-3-hydroxy-1-(metyl-d3)pyrrolidin-2-one] để thu được (R)-3-[2-[3-(7-aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-(trideuteriometyl)pyrrolidin-2-one (21 mg, 22 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}D_3N_5O_2S$, 382,4; m/z tìm được, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,33 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,49 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H).

Ví dụ 217: (*R*)-4-[3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol.



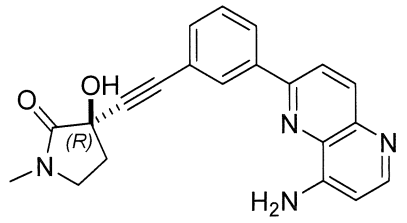
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện như được mô tả trong Ví dụ 10, sử dụng Chất trung gian 32 [(*R*)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol] để thu được (*R*)-4-[3-(7-aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metyl-phenyl]-2-(5-metylisoxazol-3-yl)but-3-yn-2-ol (54 mg, 56 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_2S$, 391,5; m/z tìm được, 392,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,50 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,41 - 6,27 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H).

Ví dụ 218: (*R*)-6-[3-[2-(3-Hydroxy-1-metyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yl)ethynyl]phenyl]-7*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 134 [5-(3-iodophenyl)-1-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin] để thu được (R)-6-[3-[2-(3-hydroxy-1-metyl-2-oxo-pyrolidin-3-yl)etynyl] phenyl]-7H-imidazo[1,5-a] pyrazin-8-one (10 mg, 10 %) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}N_4O_3$, 348,4; m/z tìm được, 349,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H).

Ví dụ 219: (*R*)-3-((3-(8-Amino-1,5-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyrroliđin-2-one.

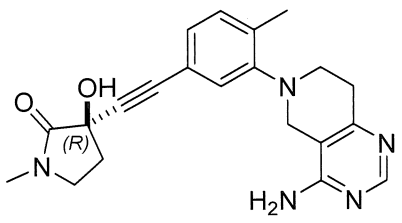


Bước A: Chất trung gian 135 tert-Butyl(6-(3-bromophenyl)-1,5-naphtyriđin-4-yl)carbamat (73 mg, 0,18 mmol) được thêm vào dung dịch (R)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (32,8 mg, 0,24 mmol), TEA (1 mL) và DMF (1 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13 mg, 0,02 mmol)

và CuI (6,9 mg, 0,04 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar một lần nữa trong 5 phút nữa và sau đó được gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua đệm làm bằng đất điatomit, như Celite® và tấm này được rửa bằng methanol (20 mL). Phần lọc được cô đặc đến khô và phần dư được tinh chế bằng FCC (gradient 1: 0 đến 0: 1, ete dầu hỏa/ etyl axetat, tiếp theo là gradien 1: 0 đến 4: 1, diclometan/metanol) để thu được tert-butyl-(R)-(6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl)etynyl)phenyl)-1,5-naphtyridin-4-yl)cacbamat (150 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{26}H_{26}N_4O_4$, 458,2 m/z tìm được, 459,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Bình được thêm HCl (0,1 mL, 4 M trong MeOH), tert-butyl (R)-(6-(3-((3-hydroxy-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)etynyl)phenyl)-1,5-naphthyridin-4-yl)cacbamat (140 mg) và HCOOH (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ cao trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Xtimate C18 250 x 50 mm, 10 µm (dung dịch rửa giải hấp: 18 % đến 48 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với $NH_3•H_2O$ 0,04 % và 10 mM NH_4HCO_3) để thu được (R)-3-((3-(8-amino-1,5-naphthyridin-2-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (2,0 mg) dưới dạng chất rắn màu màu nâu. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}N_4O_2$, 358,1 m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,41 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,30 - 8,14 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,26 (br s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 1H), 3,39 - 3,38 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H).

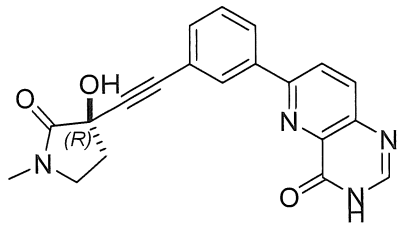
Ví dụ 220: (*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 136 (5-iodo-2-metylphenyl)-5,6,7,8-

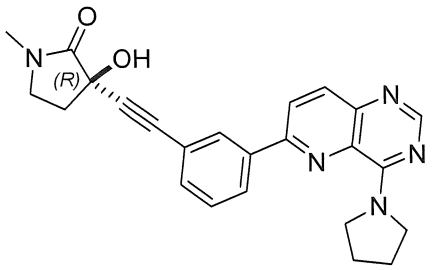
tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amine] để thu được (R)-3-((3-(4-amino-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (10,6 mg, 14 %) dưới dạng chất rắn màu xám. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_5O_2$, 377,2 m/z tìm được, 378,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,69 (br, s, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,33 - 3,32 (m, 2H), 3,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 1H).

Ví dụ 221: (*R*)-6-(3-((3-Hydroxy-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)etynyl)phenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3*H*)-one.



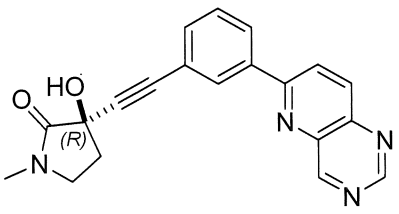
Lọ kín được nạp Chất trung gian 137 [6-bromopyrido[3,2-d]pyrimidin-4 (3H)-one (90 mg, 0,39 mmol)], Chất trung gian 4 [(R)-3-hydroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) etynyl)pyrrolidin-2-one (130 mg, 0,38 mmol)], K_3PO_4 (246 mg, 1,16 mmol), 1,4-dioxan (12 mL) và H_2O (3 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(tbpf)Cl_2$ (28 mg, 0,043 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar thêm 5 phút nữa, và sau đó phải qua bước chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc đến khi khô. Phần dư tạo thành được tinh chế bằng FCC (građien 1: 0 đến 0: 1, ete dầu hỏa/etyl axetat) sau đó được tinh chế thêm bằng HPLC (DuraShell 150 x 25 mm, 5 µm (dung môi rửa giải hấp: 9 % đến 37 % (thể tích/thể tích) CH3CN và H_2O với HCOOH) 0,2 %)) để tạo thành ((R)-6-(3-((3-hydroxy-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethynyl)phenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one (12,5 mg, 9 %) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}N_4O_3$, 360,1 m/z tìm được, 361,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (br s, 1H), 8,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,43 - 2,41 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H).

Ví dụ 222: (*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)ethynyl)pyrrolidin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 138 [6-chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine] để thu được (*R*)-3-hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one (224, 89 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}N_5O_2$, 413,2; m/z tìm được, 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 3H), 7,47 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 4,38-4,50 (m, 3H), 3,84-3,90 (m, 2H), 3,48-4,52 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,38-2,42 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H).

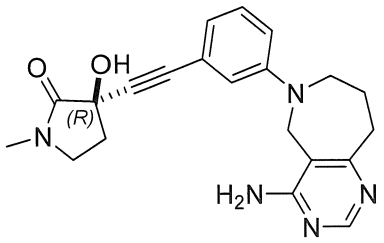
Ví dụ 223: ((*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 6-(3-Iodophenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine ể thu được ((*R*)-3-hydroxy-1-metyl-3-((3-(pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one (52,3 mg, 42 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS

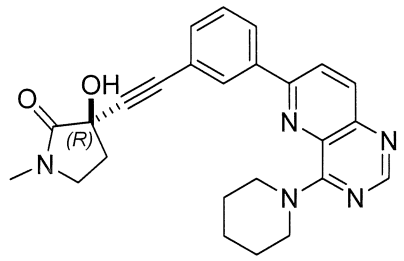
(ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}N_4O_2$ 344,1, m/z tìm được 345,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 224: (*R*)-3-((3-(4-Amino-5,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



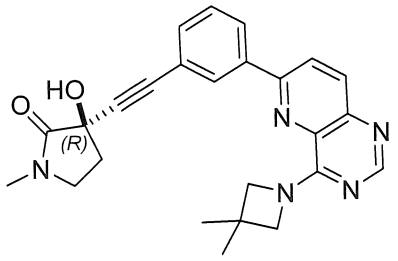
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 139 [6-(3-Iodophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-4-amine] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-5,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrimido[5,4-*c*]azepin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (27,5 mg, 43 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_5O_2$, 377,2 m/z tìm được, 378,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 2H), 6,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H).

Ví dụ 225: (R)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(piperidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one.



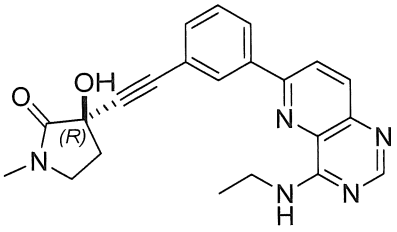
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 140 [6-clo-4-(piperidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine] để thu được (*R*)-3-hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(piperidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one (315 mg, 92 %) dưới dạng chất rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{25}N_5O_2$, 427,2; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 4,47 (br s, 4H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 1,84 (br s, 6H).

Ví dụ 226: (*R*)-3-((3-(4-(3,3-Dimetylazetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



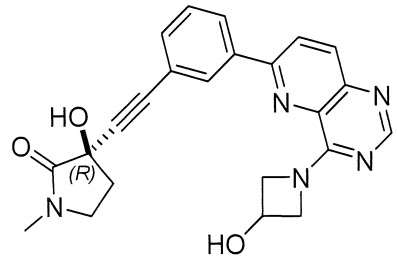
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 141 [6-clo-4-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin] để thu được (R)-3-((3-(4-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-one (128 mg, 72 %) as có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{25}N_5O_2$, 427,2; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).

Ví dụ 227: (*R*)-3-((3-(4-(Etylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 25 sử dụng Chất trung gian 142 [6-clo-N-etylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin để thu được (R)-3-[3-(4-ethylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (182 mg, 94 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 - 8,24 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 - 7,41 (m, 6H), 3,70 (s, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 6H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 1,72 - 2,94 (m, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,30 - 2 (m, 1H), 1,34 - 0,91 (m, 2H).

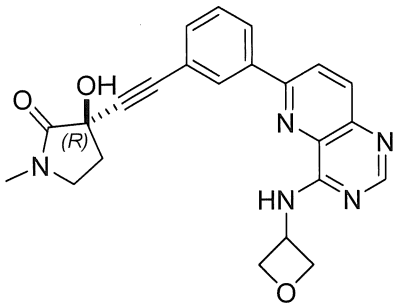
Ví dụ 228: (*R*)-3-Hydroxy-3-((3-(4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyrrolidin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 143 [1-(6-chloropyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol] để thu được (*R*)-3-hydroxy-3-((3-(4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyrrolidin-2-one (51 mg, 57 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_3$, 415,2; m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,54 - 7,42 (m,

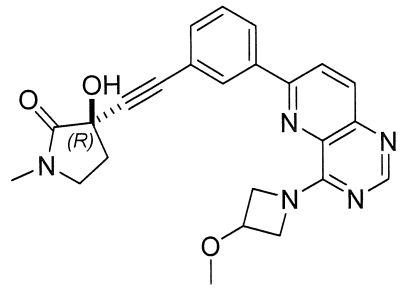
2H), 5,15 - 5,22 (m, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 2H), 4,55 - 4,60 (m, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,28 - 2,36 (m, 1H).

Ví dụ 229: (*R*)-3-Hydroxy-1-metyl-3-((3-(4-(oxetan-3-ylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one.



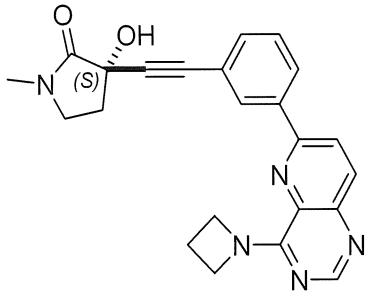
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 144 [6-chloro-*N*-(oxetan-3-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine] để thu được (*R*)-3-hydroxy-1-methyl-3-((3-(4-(oxetan-3-ylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)ethynyl)pyrrolidin-2-one (68 mg, 77 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_3$, 415,2; m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 2H), 5,29 - 5,35 (m, 1H), 5,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 1H), 2,34 (m, 1H).

Ví dụ 230: (*R*)-3-Hydroxy-3-((3-(4-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyrrolidin-2-one.



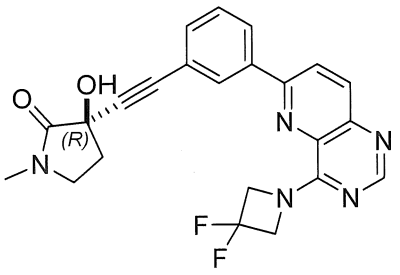
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 145 [6-clo-4-(3,3-metoxyazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin] để thu được (R)-3-((3-(4-(3,3-metoxyazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-one (111 mg, 86 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}N_5O_3$, 429,2; m/z tìm được, 430,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,10 - 8,15 (m, 1H), 8,07 - 7,93 (m, 3H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,10 (m, 1H), 4,94 - 4,78 (m, 1H), 4,52 - 4,60 (m, 1H), 4,40 - 4,45 (m, 1H), 4,25 - 4,30 (m, 1H), 4,05 – 4,10 (m, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,64 - 2,69 (m, 1H), 2,38 - 2,44 (m, 1H).

Ví dụ 231: (*S*)-3-((3-(4-(Azetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



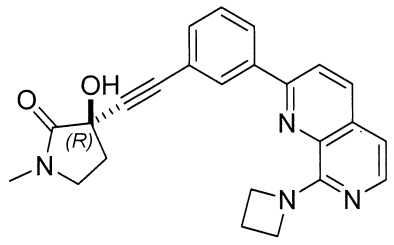
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 25 sử dụng 4-(azetidin-1-yl)-6-clopyrido[3,2-*d*]pyrimidin và (*S*)-3-hydroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethynyl)pyrrolidin-2-one để tạo ra (*S*)-3-((3-(4-(azetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (172 mg, 95 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,45; m/z tìm được, 400,05 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 2H), 4,88 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,30 - 2,38 (m, 1H).

Ví dụ 232: (*R*)-3-((3-(4-(3,3-Difluoroazetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 146 [6-clo-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin] để thu được (R)-3-((3-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-one (128 mg, 75 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{23}H_{19}F_2N_5O_2$, 435,2; m/z tìm được, 436,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 5,27 (br s, 2H), 4,72 (br s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,50 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,44 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,65 - 2,70 (m, 1H), 2,38 - 2,42 (m, 1H).

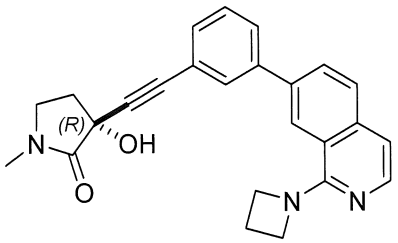
Ví dụ 233: (*R*)-3-((3-(8-(Azetidin-1-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



Lọ vi sóng được thêm Chất trung gian 148[8-(azetidin-1-yl)-2-(3-bromophenyl)-1,7-naphtyridin (100 mg, 0,29 mmol)], Chất trung gian 2 [(R)-3-ethynyl-3-hydroxy-1-methylpyrolidin-2-one (100 mg, 0,72 mmol)], Et3N (5 mL) và DMF (5 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng diclobis(tricyclohexylphosphine)palladi (II) (40,0 mg, 0,03 mmol) và CuI (20,0 mg,

0,11 mmol). Hỗn hợp thu được được sục qua Ar trong 5 phút nữa và sau đó được chiếu xạ sóng cực ngắn ở 120 °C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, huyền phù được lọc qua đệm đất điatomit, như là Celite® và đệm được rửa bằng etyl axetat (10 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc đến khô và phần dư thu được được tinh chế bằng FCC (građien 1: 0 đến 0: 1, ete dầu hỏa / etyl axetat sau đó là građien 1: 0, đến 5: 1, etyl axetat / metanol). Bước tinh chế thêm được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Xtimate C18, 250 x 50 mm x 10 µm, dung môi rửa giải hấp: 35 % đến 65 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với $NH_3•H_2O$ 0,04 % + 10 mM NH_4HCO_3) để thu được (R)-3-((3-(8-(azetidin-1-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (60,6 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{22}N_4O_2$ 398,2, m/z tìm được 399,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 3H), 7,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 6,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 1H).

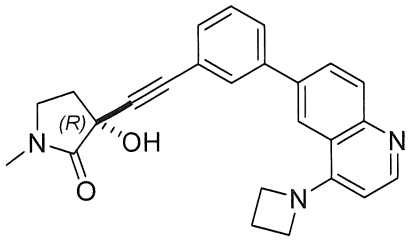
Ví dụ 234: (*R*)-3-((3-(1-(Azetidin-1-yl)isoquinolin-7-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng Chất trung gian 149 [1-(azetidin-1-yl)-7-bromoisoquinoline] để thu được (*R*)-3-((3-(1-(azetidin-1-yl)isoquinolin-7-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (65,7 mg, 43 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{23}N_3O_2$ 397,2, m/z tìm được 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H),

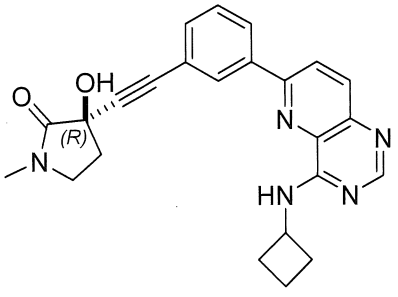
4,43 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,45 - 2,43 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,24 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 235: (*R*)-3-((3-(4-(Azetidin-1-yl)quinolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



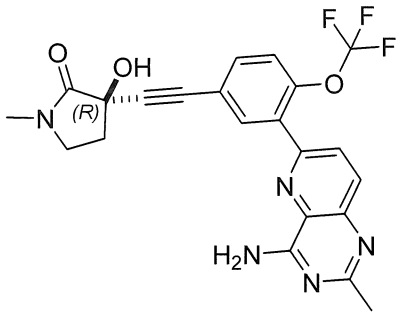
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 4 sử dụng Chất trung gian 150 [4-(azetidin-1-yl)-6-bromoquinoline] để thu được (*R*)-3-((3-(1-(azetidin-1-yl)quinolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (12,9 mg, 8 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{23}N_3O_2$ 397,2, m/z tìm được 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 - 2,47 (m, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 2H), 2,24 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 236: (*R*)-3-((3-(4-(Cyclobutylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



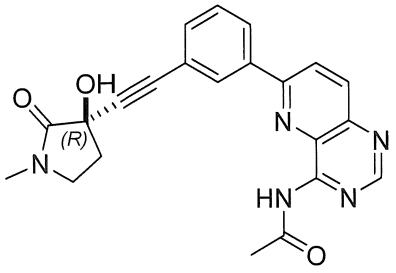
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 25 sử dụng Chất trung gian 151 [6-chloro-*N*-cyclobutylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-(cyclobutylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (178 mg, 97 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}N_5O_2$, 413,2; m/z tìm được, 414,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,41 - 8,36 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,44 -2,50 (m, 2H), 2,38 - 2,22 (m, 3H), 1,78 - 1,82 (m, 2H).

Ví dụ 237: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)-4-(triflomethoxy)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



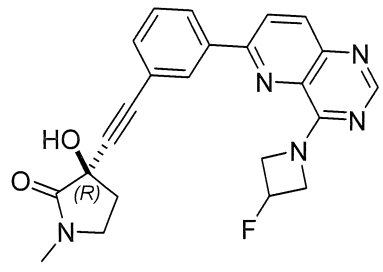
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 127 [(*R*)-3-hydroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(trifluorometoxy)phenyl)etynyl)pyrrolidin-2-one] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one (50 mg, 35 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{22}H_{18}F_3N_5O_3$, 457,4; m/z tìm được, 458,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,48 – 2,42 (m, 4H), 2,23 – 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 238: (*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hydroxy-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethynyl)phenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)axetamit.



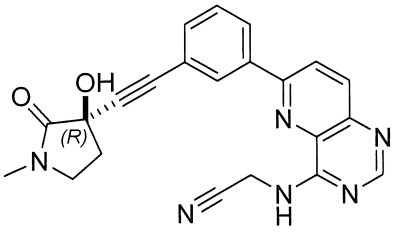
Cho vào lọ ở nhiệt độ phòng có chứa Ví dụ 12 [(R)-3-((3-(4-aminopyrido [3,2-d] pyrimidin-6-yl) phenyl) etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one (45 mg, 0,13 mmol)] được thêm 1,4-đioxan (5 mL), pyridin (25 µL, 0,5 mmol) và anhyđrit axetic (26 mg, 0,25 mmol), kế tiếp nhau. Huyền phù thu được được khuấy ở 45 °C và trở thành dung dịch đồng nhất không màu sau 2 giờ. Sau 17 giờ, anhydrit axetic bổ sung (25 µL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 85 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và phần dư thu được được FCC tinh chế để thu được (R)-N-(6-(3- ((3-hydroxy-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl) etynyl)phenyl)pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl) axetamit (43 mg, 48 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5O_3$, 401,2; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,14 - 7,99 (m, 2H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 3,62 - 3,33 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,65 - 2,72 (m, 1H), 2,39 - 2,46 (m,1H).

Ví dụ 239: (*R*)-3-((3-(4-(3-Floazetidin-1-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



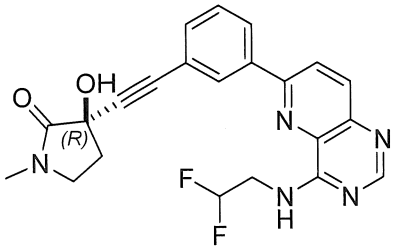
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng Chất trung gian 152 [6-clo-4-(3,3-floazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin] để thu được (R)-3-((3-(4-(3,3-floazetidin-1-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-one (135 mg, 77 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{23}H_{20}FN_5O_2$, 417,2; m/z tìm được, 418,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,50 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,58 - 5,62 (m, 1H), 5,5,44 - 5,46 (m, 1H), 5,20 - 5,26 (m, 1H), 5,16 - 4,91 (m, 1H), 4,66 - 4,72 (m, 1H), 4,48 - 4,52 (m, 1H), 4,21 - 3,96 (m, 1H), 3,50 - 3,54 (m, 1H), 3,40 - 3,44 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,62 - 2,70 (m, 1H), 2,40- 2,44 (m, 1H).

Ví dụ 240: (*R*)-2-((6-(3-((3-Hydroxy-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethynyl)phenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)acetonitril.



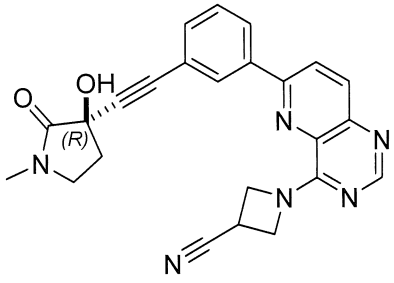
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 2 sử dụng Chất trung gian 153 [2-((6-chloropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)acetonitril] để thu được (*R*)-2-((6-(3-((3-hydroxy-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethynyl)phenyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)acetonitril (124 mg, 96 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_6O_2$, 398,2; m/z tìm được, 399,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,43 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,62 (ddd, *J* = 12,9, 6,5, 4,6 Hz, 1H), 2,41 - 2,22 (m, 1H).

Ví dụ 241: (*R*)-3-((3-(4-((2,2-Đifloetyl)amino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 25, sử dụng Chất trung gian 154 [6-clo-*N*-(2,2-đifloetyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-((2,2-đifloetyl)amino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (118 mg, 91 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$, 423,2; m/z tìm được, 424,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,01 (m, 2H), 7,95 - 8,02 (m, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 6,14 (tt, J = 56,1, 4,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,59 - 3,35 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,64 - 2,70 (m, 1H), 2,39 - 2,44 (m, 1H).

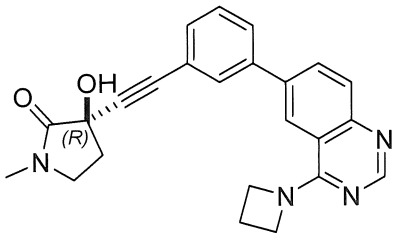
Ví dụ 242: (*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-carbonitril.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 25, sử dụng Chất trung gian 155 [1-(6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-carbonitril] để thu được (*R*)-1-(6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)azetiđin-3-carbonitril (105 mg, 81 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{20}N_6O_2$, 424,2; m/z

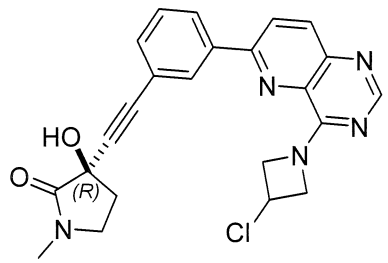
tìm được, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 3H), 7,56 - 7,35 (m, 2H), 5,24 - 5,11 (m, 1H), 5,00 - 5,04 (m, 1H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 4,45 - 4,51 (m, 1H), 3,91 - 4,01 (m, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,30 - 2,36 (m, 1H).

Ví dụ 243: (*R*)-3-((3-(4-(Azetiđin-1-yl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



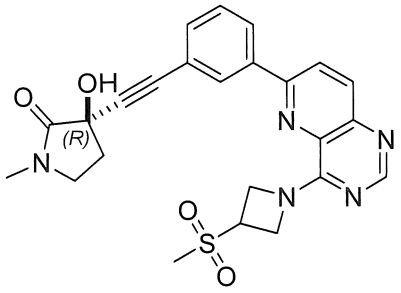
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 156 [4-(azetiđin-1-yl)-6-bromoquinazolin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-(azetiđin-1-yl)quinazolin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (27 mg, 15 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{22}N_4O_2$ 398,2 m/z tìm được 399,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,60 (br, s, 4H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 - 2,46 (m, 2H), 2,45 - 2,42 (m, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 244: (*R*)-3-((3-(4-(3-Cloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



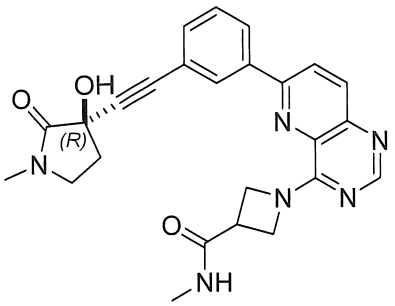
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 25, sử dụng Chất trung gian 157 [6-clo-4-(3-cloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-(3-cloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (160 mg, 94 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}ClN_5O_2$, 433,1; m/z tìm được, 434,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 30,6 Hz, 3H), 7,54 - 7,31 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,09 - 4,66 (m, 3H), 4,58 - 4,31 (m, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,44 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,64 - 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,44 (m, 1H).

Ví dụ 245: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



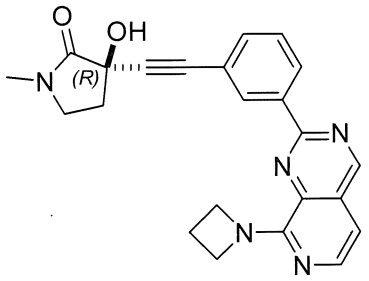
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 25, sử dụng Chất trung gian 158 [6-clo-4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(3-(metylsulfonyl)azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (138 mg, 86 %) ở dạng chất rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}N_5O_4S$, 477,2; m/z tìm được, 478,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 - 7,98 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 5,28 (d, *J* = 20,0 Hz, 2H), 4,75 - 4,60 (m, 2H), 4,54 (t, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,61 (ddd, *J* = 13,0, 7,0, 3,8 Hz, 1H), 2,32 (dt, *J* = 13,0, 7,6 Hz, 1H).

Ví dụ 246: (*R*)-1-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)-N-metylazetiđin-3-carboxamit.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 25, sử dụng Chất trung gian 159 [1-(6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)-*N*-metylazetiđin-3-carboxamit] để thu được (*R*)-1-(6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)-N-metylazetiđin-3-carboxamit (111 mg, 68 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{24}N_6O_3$, 456,2; m/z tìm được, 457,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 8,07,80 - 8,20 (m, 2H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 5,13 - 4,97 (m, 2H), 4,53 - 4,37 (m, 2H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,38 (m, 1H).

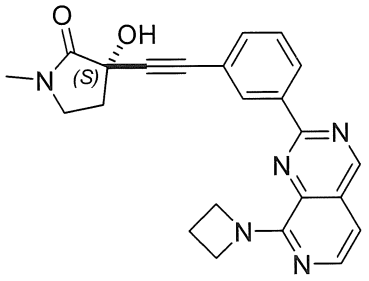
Ví dụ 247: (*R*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 160 [8-(azetiđin-1-yl)-2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-((3-(8-(azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (53 mg, 45 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho

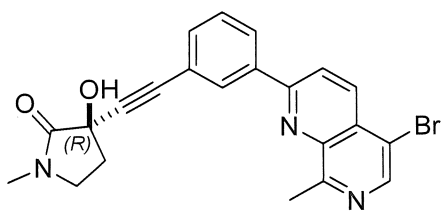
$C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,17; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,40 – 8,36 (m, 1H), 8,35 – 8,27 (m, 1H), 7,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,03 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,59 (s, 5H), 3,34 – 3,29 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H).

Ví dụ 248: (*S*)-3-((3-(8-(Azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



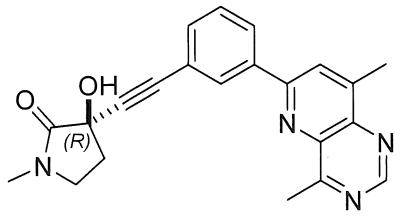
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 160 [8-(azetiđin-1-yl)-2-(3-bromophenyl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin] và Chất trung gian 3 [(*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one] để thu được (*S*)-3-((3-(8-(azetiđin-1-yl)pyriđo[3,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (24 mg, 21 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,17; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,48 – 8,44 (m, 1H), 8,43 – 8,38 (m, 1H), 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,56 (app s, 6H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 249: (*R*)-3-((3-(5-Bromo-8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



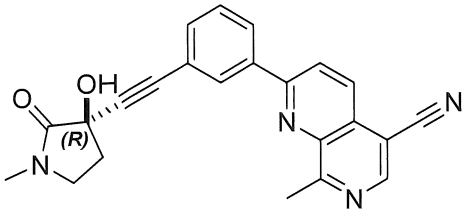
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 161 [5-bromo-2-(3-iođophenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđine] để thu được (*R*)-3-((3-(5-bromo-8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (45,3 mg, 40 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}BrN_3O_2$ 435,1 m/z, tìm được 436,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,54 - 8,50 (m, 1H), 8,40 - 8,34 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,40 - 3,38 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,47 - 2,45 (m, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 250: (*R*)-3-((3-(4,8-Đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



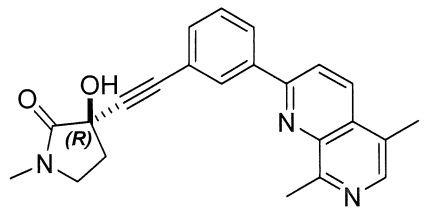
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 162 [6-clo-4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-((3-(4,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (80 mg, 33 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_4O_2$ 372,2 m/z, tìm được 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 6,54 - 6,52 (m, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H).

Ví dụ 251: (*R*)-2-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđine-5-carbonitril.



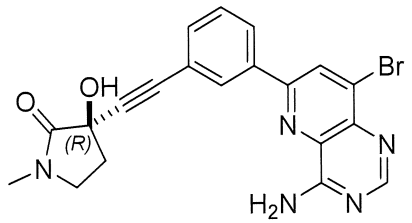
Theo Ví dụ 249, lọ được nạp [(*R*)-3-((3-(5-Bromo-8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (100 mg, 0,23 mmol)], $Zn(CN)_2$ (135 mg, 1,15 mmol), 2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (44 mg, 0,09 mmol), bụi kẽm (9,0 mg, 0,14 mmol), và DMF (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (42 mg, 0,05 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa, và sau đó được gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc, và bánh lọc được rửa với etyl axetat (20 mL). Dịch lọc được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (10:1 đến 0:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat), sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Boston Prime NX-C18 150 x 30 mm x 5 µm, dung môi rửa giải: 40 % đến 70 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,05 % NH_3H_2O+NH_4HCO_3 10 mM) để thu được (*R*)-2-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-8-metyl-1,7-naphtyriđin-5-carbonitril (25,5 mg, 29 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{18}N_4O_2$ 382,1 m/z, tìm được 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 3H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H).

Ví dụ 252, (*R*)-3-((3-(5,8-Đimetyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ được nạp Ví dụ 249 (*R*)-3-((3-(5-Bromo-8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (70,0 mg, 0,16 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,05 mL, 50 % trong THF, 0,17 mmol), K_2CO_3 (0,40 mL, 2 M trong nước, 0,80 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (13,0 mg, 0,02 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 80 °C trong 2 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (20 mL) và được tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0:1 đến 1:1 građien, ete dầu hỏa/etyl axetat), sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (cột Boston Green ODS 150 x 30 mm, 5 µm, dung môi rửa giải: 15 % đến 45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) để thu được (*R*)-3-((3-(5,8-đimetyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (12,1 mg, 20 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_3O_2$, 371,2 m/z tìm được, 372,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,47 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H).

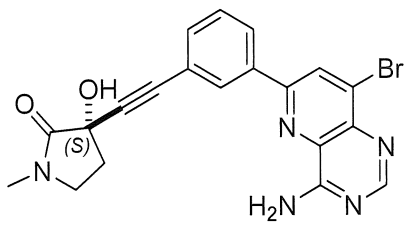
Ví dụ 253: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ được nạp Chất trung gian 163 [6,8-đibromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (600 mg, 1,97 mmol)], 3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (337 mg, 0,988 mmol), K_3PO_4 (838 mg, 3,95 mmol], 1,4-đioxan (10 mL) và H_2O (2 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar

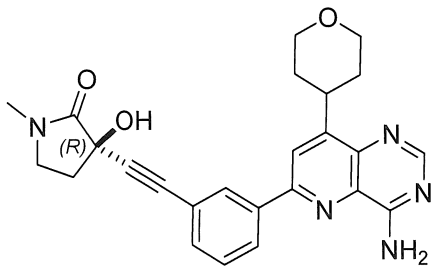
trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (161 mg, 0,197 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó, hỗn hợp tạo thành được chiếu xạ vi sóng ở 65 °C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (1:0 đến 0:1 gradien, ete dầu hỏa/etyl axetat), sau đó tinh chế thêm bằng cách sử dụng HPLC pha đảo điều chế (cột Phenomenex Gemini NX-C18 75 x 30 mm, 3 µm, dung môi rửa giải: 40 % đến 80 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,05 %NH_3H_2O) để thu được raxemic-3-((3-(4-amino-8-bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one (30 mg, 3,4 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}BrN_2O_2$, 437,1 m/z tìm được, 438,0 $[M+H]^+$. Các đồng phân đối ảnh của raxemic 3-((3-(4-Amino-8-bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one (30 mg, 0,068 mmol) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250 x 30 mm, 5 µm (rửa giải đẳng dòng: EtOH (chứa 0,1 % của 25 % NH_3 chứa nước): CO_2 siêu tới hạn, 50 %: 50 %, 50 %). 50 % (thể tích/thể tích)) để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one (9,4 mg, 31 %, >97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng và (*S*)-3-((3-(4-amino-8-bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one (Ví dụ 254, 6,0 mg, 20 %, > 97 % ee). Dữ liệu cho (*R*)-3-((3-(4-amino-8-bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}BrN_2O_2$, 437,05 m/z tìm được, 438,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 3H), 8,41 (br. s., 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,48 (br s, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H).

Ví dụ 254: (*S*)-3-((3-(4-Amino-8-bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrolidin-2-one.



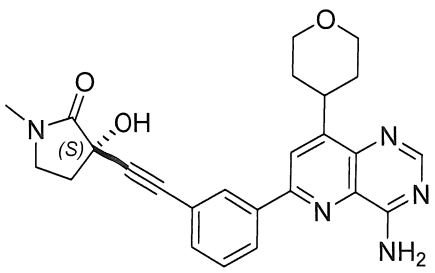
Sự phân tách bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 253 cung cấp (*S*)-3-((3-(4-amino-8-bromopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (6,0 mg, 20 %, > 97 % ee) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}BrN_2O_2$, 437,1 m/z tìm được, 438,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,53 - 8,43 (m, 3H), 8,40 (br. s., 1H), 8,20 (br. s., 1H), 7,54 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,48 (br s, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 255: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



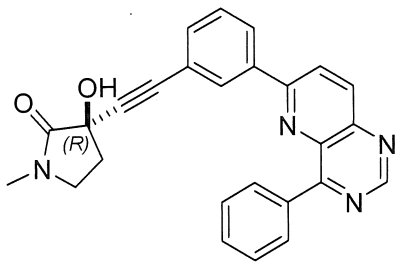
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 165 [6-clo-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (cột Phenomenex Gemini-NX C18 150 x 30 mm, 5 µm, dung môi rửa giải: 25 % đến 55 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,05 % NH_3H_2O + NH_4HCO_3 10 mM) để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (60 mg, 48 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{25}H_{25}N_5O_3$, 443,2 m/z tìm được, 444,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 - 8,43 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H).

Ví dụ 256: (*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 165 [6-clo-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 5 [(*S*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one] để thu được (*S*)-3-((3-(4-amino-8-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (10,1 mg, 16 %) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI):, khối lượng được tính cho $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 443,2 m/z, tìm được 444,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 - 8,43 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H).

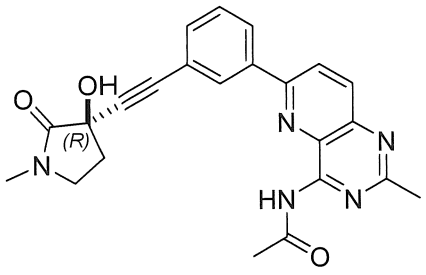
Ví dụ 257: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 166 [6-clo-4-phenylpyriđo[3,2-

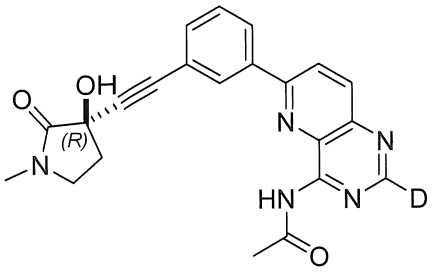
d]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (47,7 mg, 39 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{26}H_{20}N_4O_2$, 420,2 m/z tìm được, 421,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J =8,8 Hz, 1H), 8,42 - 8,37 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 3H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H).

Ví dụ 258: (*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit.



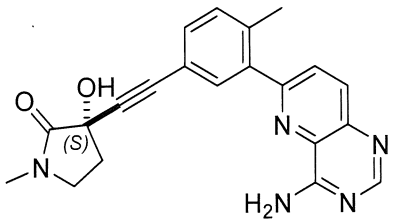
Bình được nạp Ví dụ 6 [(*R*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (200 mg, 0,54 mmol)], 1,4-đioxan (15 mL), pyriđin (0,20 mL, 2,53 mmol) và axetic anhyđrit (0,10 mL, 1,07 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, hỗn hợp được gia nhiệt ở 40 °C trong lớp phủ nhôm gia nhiệt. Sau 30 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (100 % DCM tăng đến 5 % MeOH-DCM) để thu được (*R*)-*N*-(6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl)axetamit (202 mg, 91 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_3$, 415,2; m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 2H), 8,29 (d, J = 8,8 1H), 7,68 - 7,45 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,37 - 3,42 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,19 - 2,25 (m, 1H).

Ví dụ 259: (R)-N-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-yl-2-d)axetamit.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 258, sử dụng Ví dụ 8 [(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one] để thu được (*R*)-*N*-(6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)axetamit (58 mg, 65 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5O_3$, 402,2; m/z tìm được, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,29 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 4H), 2,30 - 2,36 (m 1H).

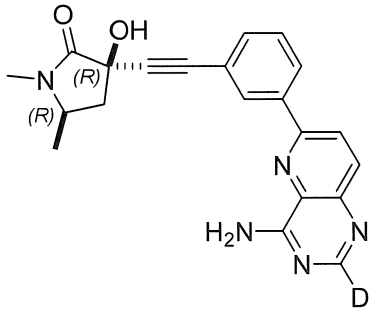
Ví dụ 260: (*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 3, sử dụng Chất trung gian 5 [(S)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one] để thu được (S)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (61,2 mg, 27 %) ở dạng chất rắn màu vàng MS (ESI)

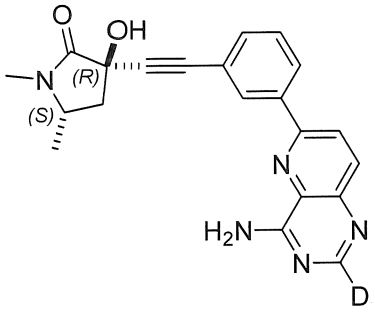
khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_2$, 373,2 m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45 - 2,38 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 1H).

Ví dụ 261: (3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



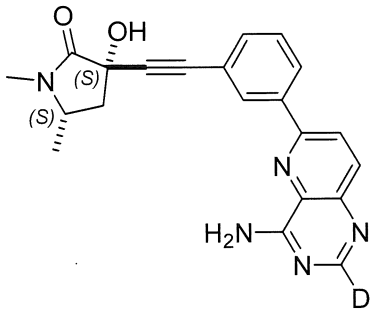
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 117 [6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin] và Chất trung gian 168 [(3*R*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*R*,5*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (600 mg, 56 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}DN_5O_2$, 374,16; m/z tìm được, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,45 – 8,41 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 1,87 – 1,65 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ 262: (3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 117 [6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin] và Chất trung gian 169 [(3*R*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*R*,5*S*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (18 mg, 17 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}DN_5O_2$, 374,16; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 – 8,38 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

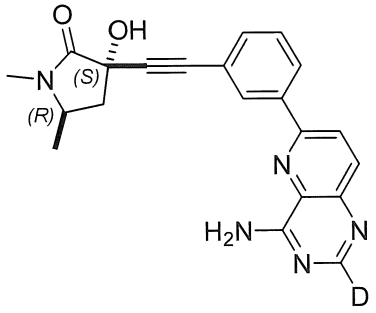
Ví dụ 263: (3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 117 [6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin] và Chất trung gian 167 [(3*S*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*S*,5*S*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (27 mg, 25 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}DN_5O_2$, 374,16; m/z

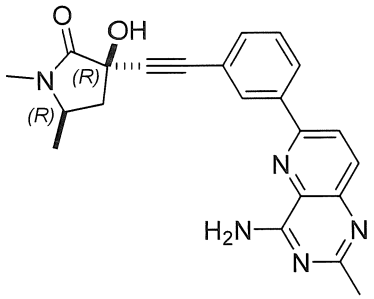
tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,45 – 8,41 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 1,87 – 1,65 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ 264: (3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



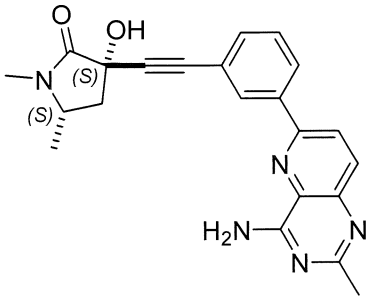
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 117 [6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin] và Chất trung gian 170 [(3*S*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*S*,5*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (23 mg, 22 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}DN_5O_2$, 374,16; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 – 8,38 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 265: (3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 168 [(3*R*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*R*,5*R*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (103 mg, 48 %) ở dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (br s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,80 (dd, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,90 (dd, *J* = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

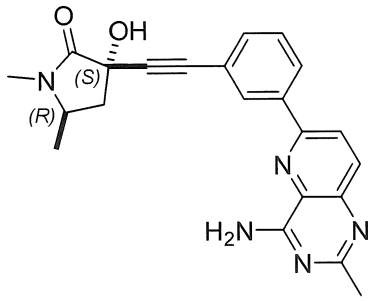
Ví dụ 266: (3*S*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 167 [(3*S*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*S*,5*S*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (190 mg,

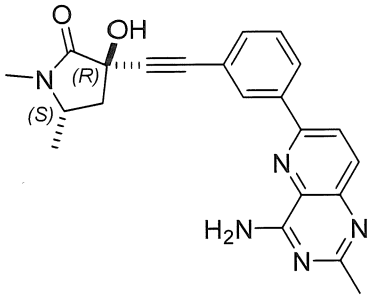
89 %) ở dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (br s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,80 (dd, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,90 (dd, *J* = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ 267: (3*S*,5*R*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



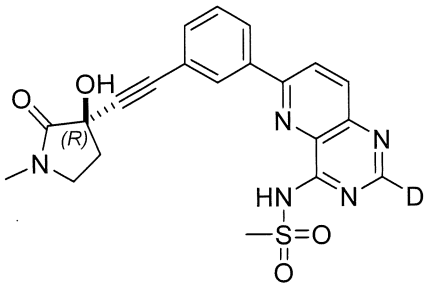
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 170 [(3*S*,5*R*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*S*,5*R*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (89 mg, 83 %) ở dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,25 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ 268: (3*R*,5*S*)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 169 [(3*R*,5*S*)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*R*,5*S*)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,5-đimetylpyroliđin-2-one (85 mg, 79 %) ở dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,25 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

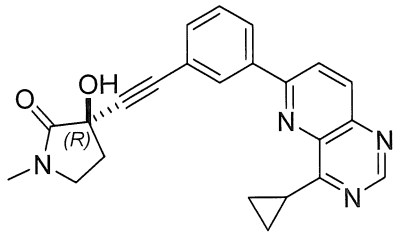
Ví dụ 269: (*R*)-*N*-(6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng để thu được Chất trung gian 171 [*N*-(6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit] để thu được (*R*)-*N*-(6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-yl-2-d)metansulfonamit(30 mg, 42 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng

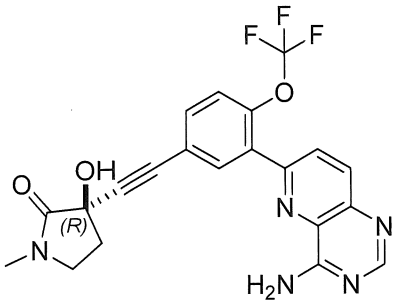
được tính cho $C_{21}H_{19}N_5O_4S$ 438,1 m/z tìm được 439,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,29 - 2,35 (m, 1H).

Ví dụ 270: (*R*)-3-((3-(4-Xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



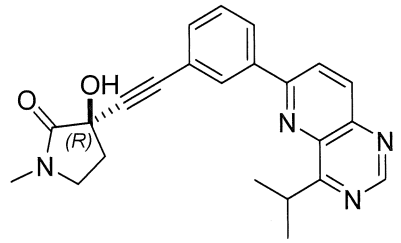
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 172 [6-clo-4-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (37,4 mg, 28 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}N_4O_2$ 384,2 m/z tìm được 385,2, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,29 (s,1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,70 (ddd, *J* = 2,4, 6,8, 12,6 Hz, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 1,50 - 1,46 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 2H).

Ví dụ 271: (*R*)-3-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng 6-clopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin và Chất trung gian 27 [(*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one] để thu được (*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (41,0 mg, 33 %) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_3$ 443,1 m/z, tìm được 444,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 8,15 - 8,00 (m, 4H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -56,35 (s, 3F).

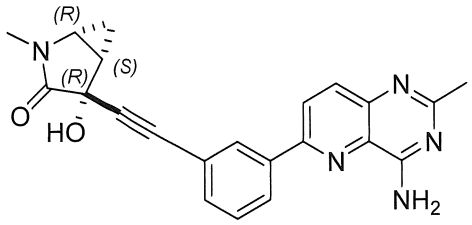
Ví dụ 272: (*R*)-3-Hyđroxy-3-((3-(4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 173 [6-clo-4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-hyđroxy-3-((3-(4-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-1-metylpyroliđin-2-one (27 mg, 20 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{23}H_{22}N_4O_2$, 386,2 m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31- 8,10 (m, 3H), 7,71 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 4,78 - 4,58 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,60 - 3,49

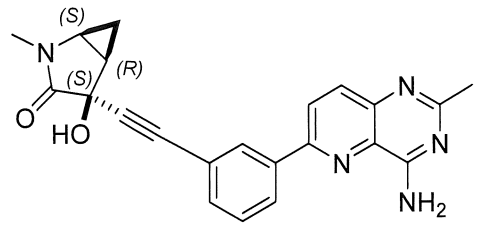
(m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 273: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



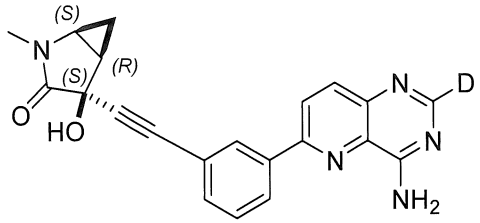
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 175 [(1*R*,4*R*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one] để thu được (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (125 mg, 59 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5O_2$, 385,2; m/z tìm được, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 10,7, 8,2, 2,1 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,22 (ddd, *J* = 7,0, 4,7, 2,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,17 (ddd, *J* = 8,6, 6,8, 4,8 Hz, 1H), 1,01 (ddd, *J* = 8,6, 6,3, 4,7 Hz, 1H), 0,92 (ddt, *J* = 7,0, 4,1, 1,4 Hz, 1H).

Ví dụ 274: (1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



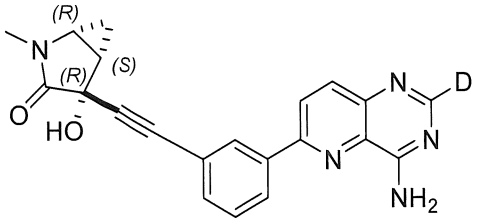
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 174 [(1*S*,4*S*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one] để thu được (1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (120 mg, 56 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5O_2$, 385,2; m/z tìm được, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 10,7, 8,2, 2,1 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,22 (ddd, *J* = 7,0, 4,7, 2,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,17 (ddd, *J* = 8,6, 6,8, 4,8 Hz, 1H), 1,01 (ddd, *J* = 8,6, 6,3, 4,7 Hz, 1H), 0,92 (ddt, *J* = 7,0, 4,1, 1,4 Hz, 1H).

Ví dụ 275: (1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



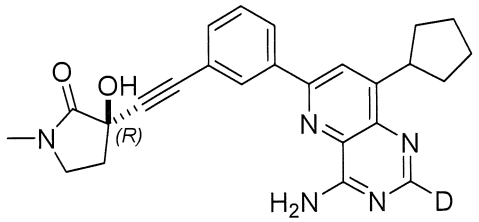
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 117 [6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin] và Chất trung gian 174 [(1*S*,4*S*,5*R*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one] để thu được (1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (97 mg, 47 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5O_2$, 372,1; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 1H), 1,09 - 0,88 (m, 2H).

Ví dụ 276: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 117 [6-(3-Iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-2-d-4-amin] và Chất trung gian 175 [(1*R*,4*R*,5*S*)-4-etynyl-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one] để thu được (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (102 mg, 50 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5O_2$, 372,1; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 1H), 1,09 - 0,88 (m, 2H).

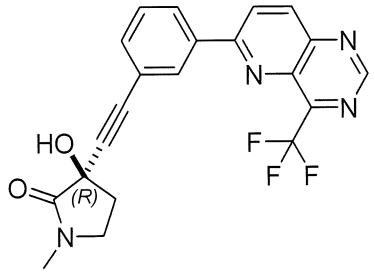
Ví dụ 277: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopentylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Lọ được xả khí nitơ và được nạp Ví dụ 8 [(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (125 mg, 0,34 mmol)], 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl xyclopentancarboxylat (0,13 g, 0,52 mmol) và [4,4′-*bis*(1,1-đimetyletyl)-2,2′-bipyriđin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-điflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyriđinyl-*N*]phenyl-C]Iriđi(III) hexaflophosphat (7,72 mg, 6,88 μmol). Sau đó,

DMSO (2,55 mL) được thêm vào, tiếp đó là axit trifloaxetic (0,106 mL, 1,38 mmol). Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng quang hóa đến 450 nm và khuấy 1000 vòng/phút, quạt 3500 vòng/phút và LCD 100 % trong 4 giờ. Sau thời gian này, 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl xyclopentancarboxylat bổ sung (44,6 mg, 0,17 mmol) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được cho phản ứng quang hóa lại đến 450 nm (khuấy 1000 vòng/phút, quạt 3500 vòng/phút và LCD 100 %) trong 2 giờ. hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo điều chế (C18, 10-100 % MeCN/H_2O) để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-xyclopentylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (25 mg, 17 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{25}H_{24}FN_5O_2$, 428,21; m/z tìm được, 429,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (dt, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 6,47 (br s, 1H), 4,00 (tt, *J* = 9,5, 7,4 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 7,2, 5,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,21 (dt, *J* = 12,8, 7,1 Hz, 1H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 4H).

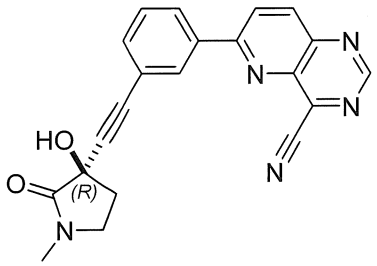
Ví dụ 278: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 178 [6-clo-4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin] để thu được (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (42,2 mg, 15 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$ 412,1 m/z tìm được 413,0, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,49 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,47

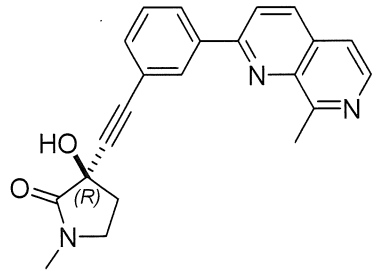
(m, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H).

Ví dụ 279: (*R*)-6-(3-((3-Hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-carbonitril.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 179 [6-(3-iođophenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-carbonitril] để thu được (*R*)-6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-carbonitril (14,4 mg, 17 %) ở dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}N_5O_2$, 369,1 m/z tìm được, 370,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,47 - 8,38 (m, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,47 - 2,43 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H).

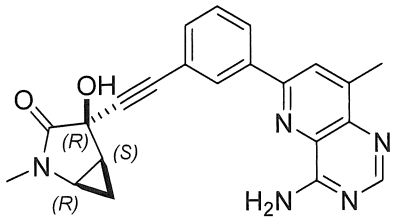
Ví dụ 280: (*R*)-3-Hyđroxy-1-metyl-3-((3-(8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 180 [2-(3-iođophenyl)-8-metyl-1,7-

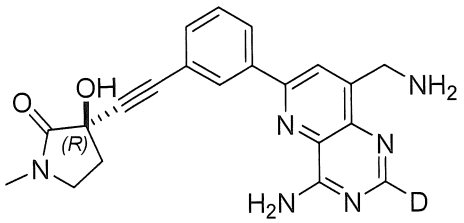
naphtyriđin] để thu được (*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(8-metyl-1,7-naphtyriđin-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (45,9 mg, 30 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_3O_2$ 357,2 m/z, tìm được 358,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 2H), 8,37 - 8,33 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 281: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 181 [6-clo-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 182 [(1*R*,4*R*,5*S*)-4-hyđroxy-2-metyl-4-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one] để thu được (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-amino-8-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-4-hyđroxy-2-metyl-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-one (15 mg, 15 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5O_2$ 385,2 m/z, tìm được 386,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 6,42 (br. s, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 1H), 0,68 - 0,61 (m, 1H).

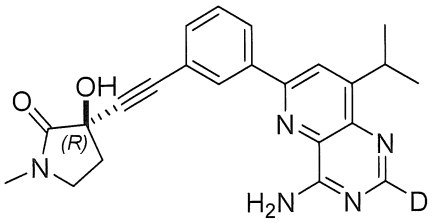
Ví dụ 282: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(aminometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Bước A: Lọ được xả khí N_2 và được nạp Ví dụ 8 [(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (200 mg, 0,551 mmol)], 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl (tert-butoxycarbonyl)glyxinat (0,826 mmol) và [4,4′-*bis*(1,1-đimetyletyl)-2,2′-bipyriđin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-điflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyriđinyl-*N*]phenyl-C]Iriđi(III) hexaflophosphat (12,4 mg, 11,0 µmol). Sau đó, DMSO (3,06 mL, 0,180 M) được thêm vào, tiếp đó là axit trifloaxetic (0,170 mL, 2,20 mmol). Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng quang hóa đến 450 nm và khuấy 1000 vòng/phút, quạt 3500 vòng/phút và 100 % LCD trong 4 giờ. Sau thời gian này, 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl (tert-butoxycarbonyl)glyxinat (0,200 mmol) bổ sung được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được cho phản ứng quang hóa đến 450 nm (khuấy 1000 vòng/phút, quạt 3500 vòng/phút, 100 % LCD) trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (C18, 10 % MeCN/H_2O trong 2 phút, 10-25 % MeCN/H_2O trong 2 phút, 25-60 % MeCN/H_2O trong 15 phút, 60-100 % MeCN/H_2O trong 4 phút) để tạo ra *tert*-butyl (*R*)-((4-amino-6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-8-yl-2-d)metyl)carbamat (15,0 mg, 5,57 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{26}H_{27}FN_6O_4$, 489,22; m/z tìm được, 490,0 $[M+H]^+$.

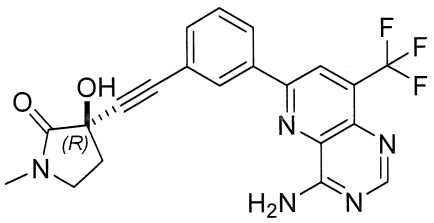
Bước B: HCl (4M trong đioxan) (0,306 mL, 4,0 M, 1,23 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl (*R*)-((4-amino-6-(3-((3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-8-yl-2-d)metyl)carbamat (15,0 mg, 30,6 µmol) trong 1,4-đioxan (0,31 mL) ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (C18,10-50 % MeCN/H_2O, 15 phút) để tạo ra (*R*)-3-((3-(4-amino-8-(aminometyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (9,40 mg, 78,8 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}DN_6O_2$, 389,17; m/z tìm được, 390,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 283: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



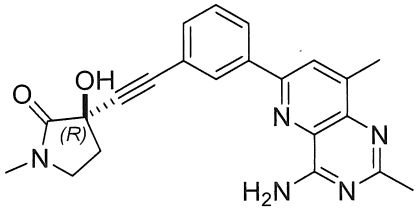
Lọ được xả khí N_2 và được nạp Ví dụ 8 [(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (200 mg, 0,551 mmol)], 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl isobutyrat (0,826 mmol) và [4,4′-*bis*(1,1-đimetyletyl)-2,2′-bipyriđin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-điflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyriđinyl-*N*]phenyl-C]Iriđi(III) hexaflophosphat (12,4 mg, 11,0 µmol). Sau đó, DMSO (3,06 mL, 0,180 M) được thêm vào, tiếp đó là axit trifloaxetic (0,170 mL, 2,20 mmol). Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng quang hóa đến 450 nm và khuấy 1000 vòng/phút, quạt 3500 vòng/phút và 100 % LCD trong 4 giờ. Sau thời gian này, 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl isobutyrat bổ sung (46,6 mg, 0,200 mmol) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được cho phản ứng quang hóa đến 450 nm (khuấy 1000 vòng/phút, quạt 3500 vòng/phút, 100 % LCD) trong 2 giờ. Chất tạo thành được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (C18, 10 % MeCN/H_2O trong 2 phút, 10-25 % MeCN/H_2O trong 2 phút, 25-60 % MeCN/H_2O trong 15 phút, 60-100 % MeCN/H_2O trong 4 phút) để tạo ra (*R*)-3-((3-(4-amino-8-isopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (22,0 mg, 9,93 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{22}DN_5O_2$, 402,19; m/z tìm được, 403,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 284: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



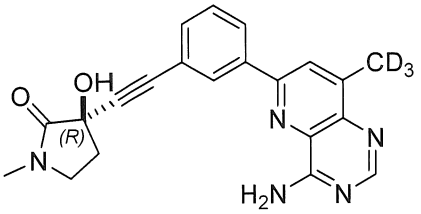
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 183 [6-clo-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-(triflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (42 mg, 35 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ 427,1 m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 - 8,46 (m, 4H), 8,30 (br. s, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 6,58 (br s, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ 60,75δ(s, 3F).

Ví dụ 285: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



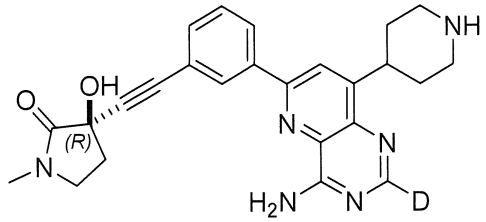
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 184 [6-clo-2,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2,8-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (23,3 mg, 17 %) ở dạng chất rắn màu hồng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$ 387,2 m/z, tìm được 388,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 - 8,29 (m, 3H), 7,98 (br. s, 1H), 7,79 (br. s, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 2H), 6,50 (br. s, 1H), 3,41 - 3,40 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,49 - 2,45 (m, 4H), 2,27 - 2,15 (m, 1H).

Ví dụ 286: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



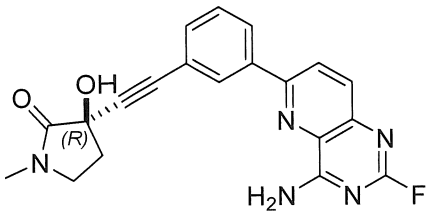
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 185 [6-clo-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-(metyl-d_3)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (48,3 mg, 36 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$ 376,2 m/z tìm được 377,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,34 (m, 4H), 8,13 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 287: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(piperidin-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



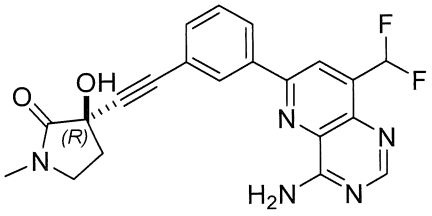
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 282, sử dụng 1-(*tert*-butyl) 4-(1,3-đioxoisoinđolin-2-yl) piperiđin-1,4-đicarboxylat trong Bước A để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-(piperiđin-4-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (17,5 mg, 71,5 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{25}DN_6O_2$, 443,22; m/z tìm được, 444,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 288: (*R*)-3-((3-(4-Amino-2-flopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



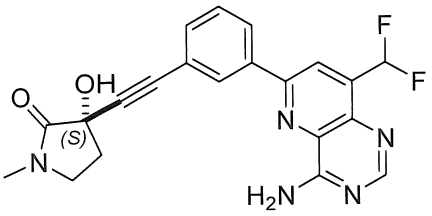
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 186 [6-clo-2-flopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-2-flopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (23 mg, 42 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}FN_5O_2$ 377,1 m/z, tìm được 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (br s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 8,50 - 8,42 (m, 3H), 8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 6,51 (br s, 1H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H).

Ví dụ 289: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



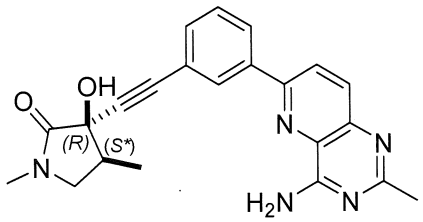
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 187 [6-clo-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (9,3 mg, 12 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$ 409,1 m/z tìm được, 410,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 - 8,41 (m, 4H), 8,23 (br s, 1H), 7,82 - 7,49 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H).

Ví dụ 290: (*S*)-3-((3-(4-Amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 187 [6-clo-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 5 [(*S*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one] để thu được (*S*)-3-((3-(4-amino-8-(điflometyl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (8,3 mg, 10 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$ 409,1 m/z tìm được, 410,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 - 8,41 (m, 4H), 8,23 (br s, 1H), 7,82 - 7,49 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H).

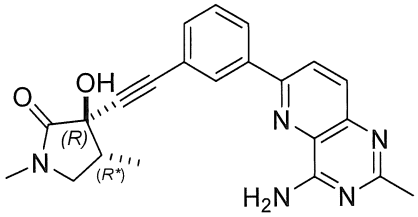
Ví dụ 291: (3*R*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 188 [(3*R*,4*S**)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*R*,4*S**)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (77 mg, 80 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z

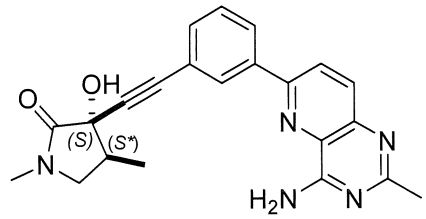
tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,59 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 6,85-7,20 (m, 2H), 3,40 - 3,45 (m, 1H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,52-2,65 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 292: (3*R*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 189 [(3*R*,4*R**)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*R*,4*R**)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (79 mg, 87 %) ở dạng chất rắn màu hổ phách. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 4H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

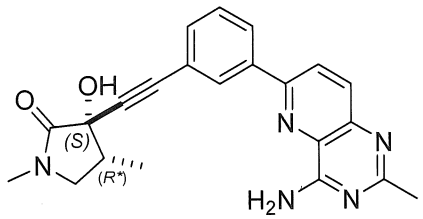
Ví dụ 293: (3*S*,4*S**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-

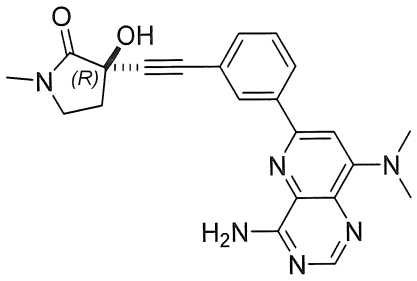
d]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 190 [(3*S*,4*S**)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*S*,4*S**)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (74 mg, 81 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 4H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 294: (3*S*,4*R**)-3-((3-(4-Amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Chất trung gian 110 [6-(3-iođophenyl)-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và Chất trung gian 191 [(3*S*,4*R**)-3-etynyl-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one] để thu được (3*S*,4*R**)-3-((3-(4-amino-2-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1,4-đimetylpyroliđin-2-one (41 mg, 51 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}N_5O_2$, 387,2; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,59 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 6,85-7,20 (m, 2H), 3,40 - 3,45 (m, 1H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,52-2,65 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 295: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.

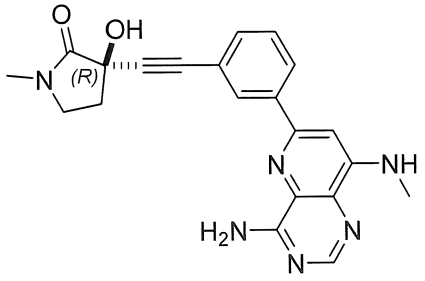


Bước A: 6-Clo-đimetylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4,8-điamin. Dung dịch 8-bromo-6-clo-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (100 mg, 0,385 mmol) trong toluen (1 mL) được thêm vào natri tert-butoxit (44 mg, 0,46 mmol), đimetylamin (0,23 mL, 0,46 mmol, 2,0 M dung dịch trong metanol) và (2'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)paladi(II) clorua đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan (30 mg, 0,039 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (1 mL) và được tách chiết với etyl axetat (3 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 đến 5 % 2 M NH_3 trong MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 6-clo-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4,8-điamin (64 mg, 74 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}ClN_5$, 223,1; m/z tìm được, 224,1 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,36 (s, 6H).

Bước B: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. Lọ có thể đậy kín được nạp 6-clo-đimetylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4,8-điamin (39,0 mg, 0,18 mmol), Chất trung gian 4 [(*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (60 mg, 0,17 mmol)], tri-*tert*-butylphosphin (35,0 mg, 0,17 mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi(0) (80,0 mg, 0,88 mmol), kali florua (61,0 mg, 1,10 mmol) và đioxan/H_2O (1,4 mL/ 0,5 mL). Hỗn hợp được khử khí trong 10 phút bằng nitơ và sau đó được gia nhiệt ở 90 °C. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được phân chia với H_2O (1 mL). Hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (3 x 2 mL). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được cô đặc đến khi khô và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (5-10 % gradien, MeOH/ DCM) để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(đimetylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (10 mg, 14 %) ở dạng chất rắn

màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}N_6O_2$, 402,2; m/z tìm được, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 – 8,24 (m, 2H), 8,22 – 8,09 (m, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H).

Ví dụ 296: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.

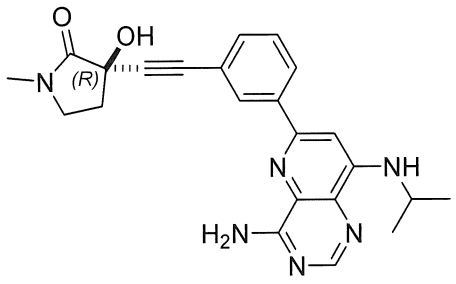


Bước A: 6-Clo-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4,8-điamin. Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 295, sử dụng metylamin trong Bước A để thu được 6-clo-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4,8-điamin (23 mg, 28 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8ClO_5$, 209,0; m/z tìm được, 210,1 $[M+H]^+$.

Bước B: ((*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(metylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. Lọ có thể đậy kín được nạp 6-clo-metylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4,8-điamin (38,0 mg, 0,18 mmol) và Chất trung gian 4 [(*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one (93,0 mg, 0,27 mmol)], bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (15 mg, 0,02 mmol), K_2CO_3 (0,41 mL, 0,81 mmol, 2 M trong H_2O) và đioxan/EtOH (1 mL/ 1 mL). Hỗn hợp được khử khí trong 10 phút bằng khí nitơ và được gia nhiệt ở 170 °C trong 10 phút. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được đổ vào etyl axetat (2 mL) và H_2O (2 mL). Hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (2 mL x 3). Hỗn hợp các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 đến 5 % gradien, 2 M NH_3 trong MeOH/DCM) để thu được (30 mg, 43 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{20}N_6O_2$, 388,2; m/z tìm được,

389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H).

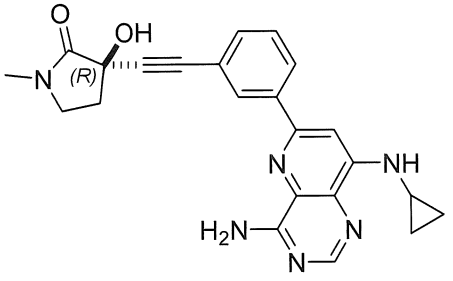
Ví dụ 297: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(isopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Bước A: 6-Clo-isopropylyrido[3,2-*d*]pyrimiđin-4,8-điamin. Dung dịch 6,8-điclo-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (100 mg, 0,46 mmol) trong CH_3CN (1 mL) được thêm vào isopropylamin (41,0 mg, 0,70 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và thêm vào H_2O (10 mL). Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được 6-clo-isopropylyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4,8-điamin (80 mg, 72 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}ClN_5$, 237,1; m/z tìm được, 238,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,82 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

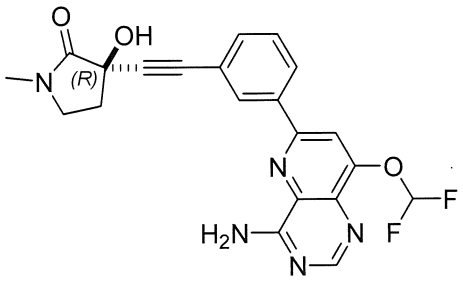
Bước B: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(isopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 296 trong Bước B để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(isopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (41 mg, 29 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}N_6O_2$, 416,2; m/z tìm được, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 298: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 295, sử dụng xyclopropylamin trong Bước A để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(xyclopropylamino)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (21 mg, 18 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{22}N_6O_2$, 414,2; m/z tìm được, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,32 – 8,20 (m, 2H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 2H), 0,71 – 0,62 (m, 2H).

Ví dụ 299: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.

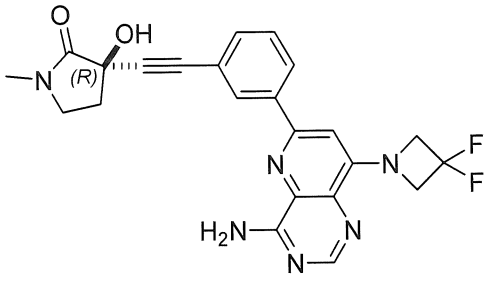


Bước A: 6-Clo-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. Bình được nạp dung dịch Chất trung gian 194 [6,8-điclopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin, (100 mg, 0,51 mmol)] trong DMA (1 mL), tiếp đó là xesi axetat (107 mg, 0,56 mmol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 100 °C trong 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước (2 mL) được

thêm vào và tách chiết với DCM (3 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô để thu được 4-amino-6-clopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-8-ol (100 mg, 0,509 mmol), chất này được thêm vào DMA (1 mL), Cs_2CO_3 (497 mg, 1,50 mmol) và etyl bromođifloaxetat (158 mg, 0,763 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C. Sau 16 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng và dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước (2 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được tách chiết với DCM (3 mL x 2) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC (0 đến 5 % 2 M NH_3 trong MeOH/DCM) để thu được 6-clo-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (20 mg, 16 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_5ClF_2N_4O$, 246,0; m/z tìm được, 247,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,71 – 7,15 (m, 2H).

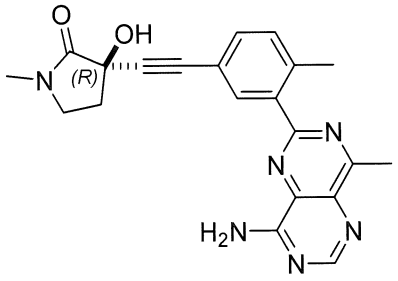
Bước B: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng 6-clo-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin và Chất trung gian 4 [(*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one] để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(điflometoxy)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (10 mg, 29 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{21}H_{17}F_2N_5O_3$, 425,1; m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,38 – 8,35 (m, 1H), 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 – 7,41 (m, 3H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,40 – 2,24 (m, 1H).

Ví dụ 300: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 297, sử dụng 3,3-đifloazetiđin trong Bước A để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (45 mg, 34 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}F_2N_6O_2$, 450,2; m/z tìm được, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,31 – 8,20 (m, 2H), 8,20 – 8,11 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,79 (t, *J* = 12,1 Hz, 4H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 1H).

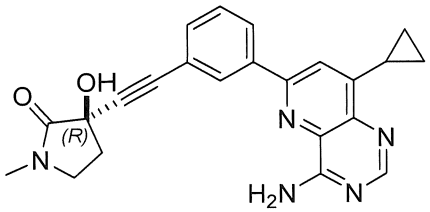
Ví dụ 301: (*R*)-3-[2-[3-(8-Amino-4-metyl-pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 6 [(*R*)-3-hyđroxy-1-metyl-3-((4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)etynyl)pyroliđin-2-one] và Chất trung gian 24 [6-clo-8-metylpyrimiđo[5,4-d]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-[2-[3-(8-amino-4-metyl-pyrimiđo[5,4-*d*]pyrimiđin-2-yl)-4-metyl-phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (70 mg, 24 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{20}N_6O_2$, 388,2; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz,

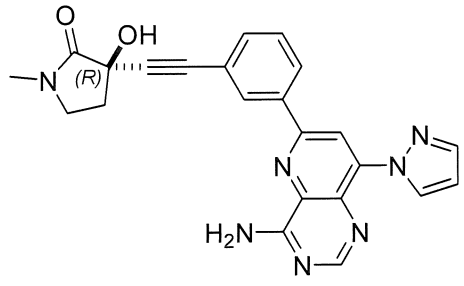
1H), 7,16 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,52 – 3,32 (m, 2H), 2,94 – 2,86 (m, 6H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H).

Ví dụ 302: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 195 [6-clo-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-xyclopropylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (63 mg, 74 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,2; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,18 – 8,09 (m, 1H), 8,01 (ddd, *J* = 7,9, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,80 – 2,75 (m, 1H), 2,60 (ddd, *J* = 13,0, 6,8, 4,4 Hz, 1H), 2,34 (ddd, *J* = 13,0, 7,8, 7,0 Hz, 1H), 1,20 (ddd, *J* = 8,5, 4,1, 2,3 Hz, 2H), 0,99 – 0,91 (m, 2H).

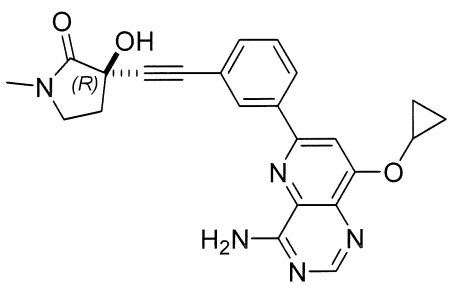
Ví dụ 303: (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-pyrazol-1-yl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Bước A: 6-Clo-8-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin. Dung dịch 6,8-điclo-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin (150 mg, 0,70 mmol) trong DMA (1 mL) được thêm vào pyrazol (72 mg, 1,5 mmol) và Cs_2CO_3 (0,7 g, 2,1 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và H_2O (10 mL) được thêm vào. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được 6-clo-8-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin (108 mg, 55 %) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7ClN_6$, 246,0; m/z tìm được, 247,0 $[M+H]^+$.

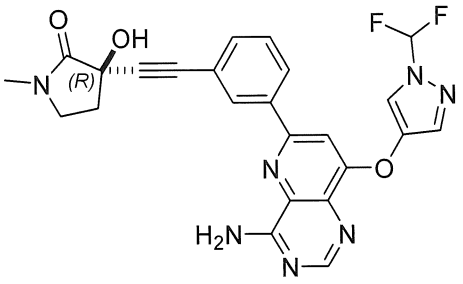
Bước B: (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-pyrazol-1-yl-pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one. (*R*)-3-[2-[3-(4-Amino-8-pyrazol-1-yl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one được điều chế với các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 12, sử dụng 6-clo-8-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin để thu được (*R*)-3-[2-[3-(4-amino-8-pyrazol-1-yl-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (31 mg, 18 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_7O_2$, 425,2; m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 – 8,22 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H).

Ví dụ 304: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(xyclopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



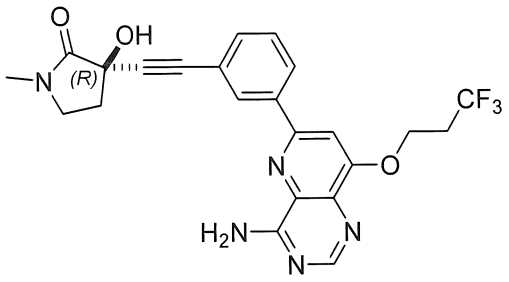
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 303, sử dụng rượu xyclopropyl trong bước A để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(xyclopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (45 mg, 26 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O_3$, 415,2; m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,46 – 8,33 (m, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,17 – 7,00 (m, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 3H), 3,34 – 2,06 (m, 3H), 2,90 – 1,94 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 3H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 1H), 0,99 – 0,90 (m, 1H), 0,86 – 0,78 (m, 1H), 0,75 – 0,58 (m, 3H).

Ví dụ 305: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[1-(điflometyl)pyrazol-4-yl]oxy-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



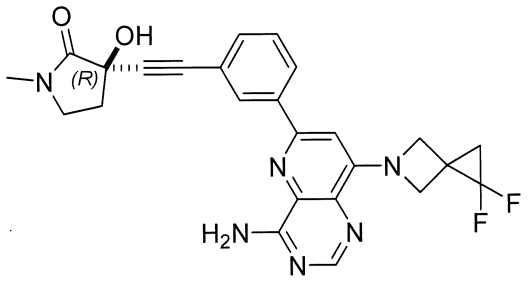
Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 303, sử dụng 1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-ol ở Bước A để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-[1-(điflometyl)pyrazol-4-yl]oxy-pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (110 mg, 70 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{24}H_{19}F_2N_7O_3$, 491,2; m/z tìm được, 492,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 – 8,65 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,11 – 7,00 (broad, 1H), 6,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,44 – 2,33 (m, 1H).

Ví dụ 306: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế với các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 303, sử dụng Chất trung gian 197 [6-clo-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(3,3,3-triflopropoxy)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (10 mg, 44 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$, 471,2; m/z tìm được, 472,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 – 7,45 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 – 6,93 (m, 2H), 6,56 – 6,34 (broad, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 4,36 (q, J = 8,4, 7,9 Hz, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,89 – 2,81 (m, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H).

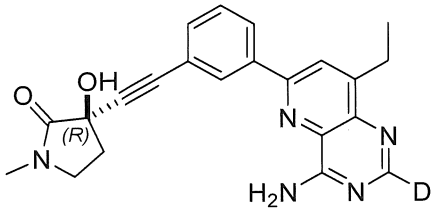
Ví dụ 307: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(2,2-điflo-5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 297, sử dụng 1,1-điflo-5-azaspiro[2.3]hexan trong Bước A để thu được (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-(2,2-điflo-5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one (65 mg, 27 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$, 476,2; m/z tìm được, 477,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,84 – 7,45 (m,

3H), 7,32 – 7,11 (m, 3H), 7,11 – 6,77 (broad, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,68 – 4,29 (m, 4H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,44 – 2,27 (m, 1H), 1,60 – 1,44 (m, 2H).

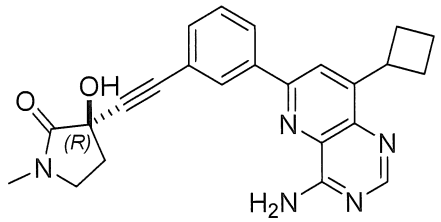
Ví dụ 308: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



Theo Ví dụ 8, lọ chứa [(*R*)-3-((3-(4-aminopyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (0,30 g, 0,83 mmol)] được thêm vào DMSO (3,3 ml) và dung dịch được sục khí nitơ trong 20 phút. Dung dịch 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl propionat (0,27 g, 1,24 mmol) được thêm vào, sau đó là [4,4′-*bis*(1,1-đimetyletyl)-2,2′-bipyriđin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-điflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyriđinyl-*N*]phenyl-C]Iriđi(III) hexaflophosphat (0,02 g, 0,02 mmol) và axit trifloaxetic (0,25 mL, 3,30 mmol). Sau đó, lọ đậy kín được chiếu sáng dưới đèn LED màu xanh lam (450 nm) trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau thời gian này, một lượng 1,3-đioxoisoinđolin-2-yl propionat (0,20 g) bổ sung được thêm vào và được chiếu sáng dưới đèn LED màu xanh lam (450 nm) trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp tạo thành được phun trực tiếp vào HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250 x 50 mm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV ở λ = 220 – 254 nM) để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (16 mg, 4 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}DN_5O_2$, 388,2; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 7,5, 5,5 Hz, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 5H), 2,58 (dt, *J* = 12,9, 5,5 Hz, 1H), 2,32 (dt, *J* = 12,9, 7,5 Hz, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-

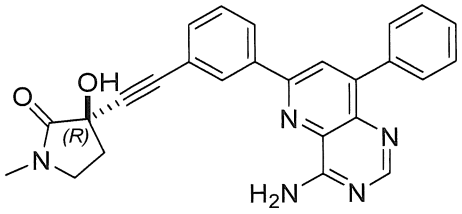
one trifloaxetat có thể được chuyển hóa thành bazơ tự do tương ứng của nó, (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one, bằng cách phân chia (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-etylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat giữa natri bicacbonat bão hòa chứa nước và etyl axetat. Sau khi phân chia, lớp hữu cơ sau đó được tách riêng và lớp nước được tách chiết hai lần bằng etyl axetat. Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối và được cô đặc đến khi khô.

Ví dụ 309: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.



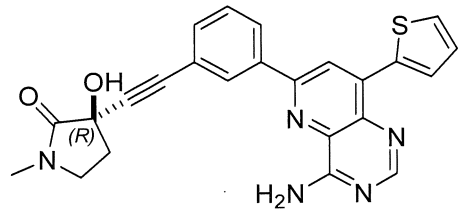
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 221, sử dụng Chất trung gian 198 [6-clo-8-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-xyclobutylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one (48,0 mg, 40 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}N_5O_2$ 413,2 m/z, tìm được 414,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,44 (m, 1H), 8,41 - 7,75 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 - 4,79 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,51 (s, 3H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,82 - 3,27 (m, 3H), 2,49 - 2,46 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 5H), 2,16 - 2,03 (m, 5H), 1,97 - 1,85 (m, 1H).

Ví dụ 310: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6, sử dụng Chất trung gian 199 [6-clo-8-phenylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin] và được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250x50 mm;pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM để thu được (*R*)-3-((3-(4-amino-8-morpholinopyriđo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (50 mg, 82 %) dưới dạng phần cặn trong suốt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{21}N_5O_2$, 435,2; m/z tìm được, 436,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (ddd, *J* = 7,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 6H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,51 – 3,47 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,61 (dt, *J* = 13,0, 5,5 Hz, 1H), 2,34 (dt, *J* = 13,0, 7,4 Hz, 1H).

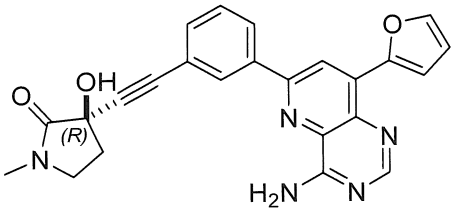
Ví dụ 311: (R)-3-((3-(4-Amino-8-(thiophen-2-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)phetynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



(R)-3-((3-(4-Amino-8- (thiophen-2-yl)pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl) etynyl) -3-hydroxy-1-metylpyrrolidin -2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng chất trung gian 200 [6-clo-8-(thiophen-2-yl) pyrido[3,2-d] =pyrimidin-4-amin muối axit trifluoroacetic]. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250x50 mm;pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5

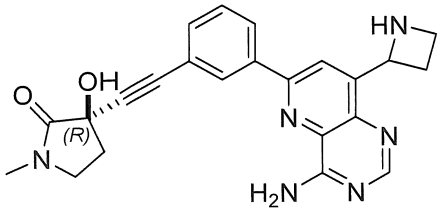
phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM) để thu được (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(thiophen-2-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one trifloroacetat (29 mg, 66 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{19}N_5O_2S$, 441,1; m/z tìm được, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,54 – 8,50 (m, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,42 – 8,40 (m, 1H), 8,30 –8,25 (m, 1H), 8,00 – 7,98 (m, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 7,2, 5,7 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,63 (dt, J = 13,0, 5,7 Hz, 1H), 2,36 (dt, J = 13,3, 7,2 Hz, 1H).

Ví dụ 312: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(furan-2-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one, và trifloaxetat của nó.



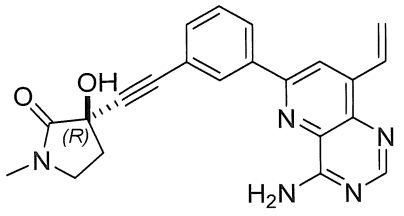
(R)-3-((3-(4-Amino-8- (furan-2-yl)pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl)phenyl) etynyl) -3-hydroxy-1-metylpyrrolidin -2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng chất trung gian 201 [6-clo-8-(furan-2-yl) pyrido[3,2-d] =pyrimidin-4-amin dưới dạng muối axit trifluoroacetic]. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250 x 50 mm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM) để thu được (R)-3-((3-(4-Amino-8-(furan-2-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one trifloroacetat (17 mg, 63 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{19}N_5O_3$, 425,2; m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 7,3, 5,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (dt, J = 13,0, 5,5 Hz, 1H), 2,36 (dt, J = 12,9, 7,3 Hz, 1H).

Ví dụ 313: (R)-3-((3-(4-Amino-8-(azetidin-2-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one, và trifloaxetat của nó.



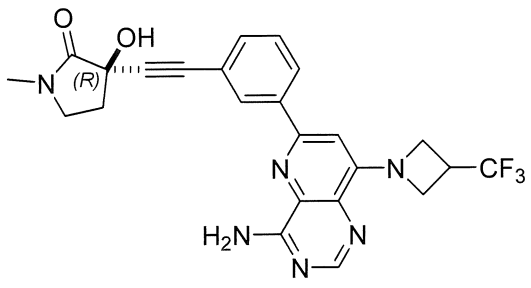
Cho vào lọ 20 mL chứa Chất trung gian 202 [tert-butyl 2-(4-amino-6-(3 -(((R)-3-hyđroxy-1-metyl-2-oxopyroliđin-3-yl)etynyl)phenyl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-8-yl-2-d) azetiđin-1-carboxylat] và DCM (1,8 mL) đã được thêm TFA (0,18 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó TFA (0,20 mL) được thêm vào. Sau 3 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250 x 50 mm;pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM) để thu được (3*R*)-3-((3-(4-amino-8-(azetiđin-2-yl)pyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat dưới dạng hỗn hợp các chất không đối quang (20 mg, 21 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}KN_6O_2$, 415,2; m/z tìm được, 416,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,48 – 8,39 (m, 1H), 8,34 – 8,30 (m, 2H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 6,22 – 6,15 (m, 1H), 4,34 (qd, *J* = 9,4, 3,7 Hz, 1H), 4,08 (td, *J* = 10,0, 4,9 Hz, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,01 (ddt, *J* = 8,8, 7,2, 4,4 Hz, 1H), 2,96 – 2,93 (m, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), (3R)-3-((3- (4-Amino-8-(azetidin-2-yl)pyrido[3,2-d] pyrimidin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat được chuyển thành bazơ tự do tương ứng của nó bằng cách phân chia giữa etyl axetat và natri bicacbonat bão hòa chứa nước. Lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô đặc đến khô để cung cấp (3R)-3-((3-(4-amino-8-(azetiđin-2-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl-2-d)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one.

Ví dụ 314: (R)-3-((3-(4-Amino-8-vinylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one và trifloaxetat của nó.



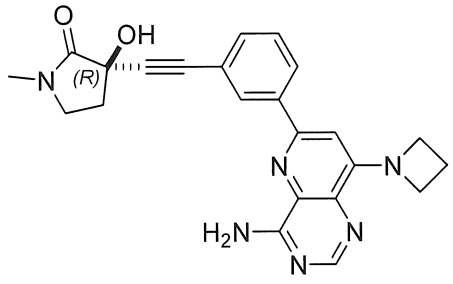
(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-vinylpyriđo[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin -2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng chất trung gian 203 [6-clo-8-vinylpyriđo[3,2-*d*]pyrimiđin-4-amin]. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Welch Xtimate C18 10 µm, 250x50 mm; pha động: [nước(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 10 %-60 %, 20 phút, 100 % 5 phút. Phát hiện, UV tại λ = 220 – 254 nM) để thu được (R)-3-((3-(4-amino-8-ivinylpyriđo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)-2-metylphenyl)etynyl)-3-hyđroxy-1-metylpyroliđin-2-one trifloaxetat (30 mg, 80 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5O_2$, 385,2; m/z tìm được, 386,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 – 8,52 (m, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 1H), 7,64 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 17,4, 11,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 7,3, 5,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,34 (dt, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H).

Ví dụ 315: (*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-[3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one.



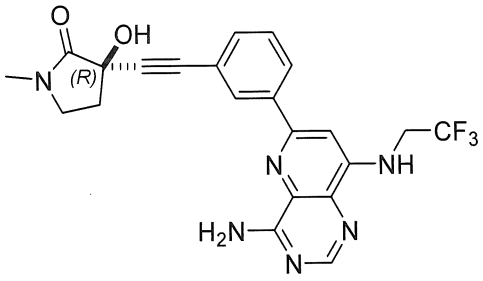
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 297 sử dụng 3-(trifluoromethyl)azetidine to afford (*R*)-3-[2-[3-[4-amino-8-[3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl]pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl]phenyl]ethynyl]-3-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-one (42 mg, 22 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng tính được cho $C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$, 482,2; m/z tìm được, 483,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,31 – 8,20 (m, 2H), 8,20 – 8,13 (m, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,74 – 4,65 (m, 2H), 4,58 – 4,42 (m, 2H), 3,70 – 3,57 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 316: (R)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(azetiđin-1-yl)pyriđo[3,2-d]pyrimiđin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hyđroxy-1-metyl-pyroliđin-2-one.



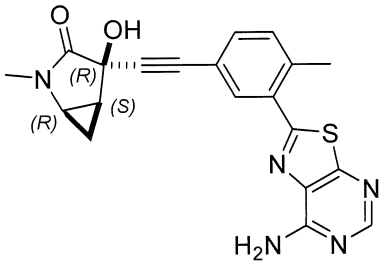
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 297 sử dụng azetidin để thu được (R)-3-[2-[3-[4-amino3-(azetidin-1-yl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrrolidin-2-one (45 mg, 39 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{22}N_6O_2$, 414,2; m/z tìm được, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,31 – 8,20 (m, 2H), 8,20 – 8,13 (m, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,74 – 4,65 (m, 2H), 4,58 – 4,42 (m, 2H), 3,70 – 3,57 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H).

Ví dụ 317: (*R*)-3-((3-(4-Amino-8-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-metylpyrrolidin-2-one.



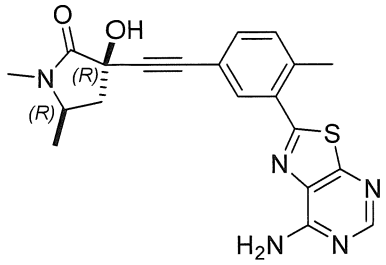
(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 297 sử dụng 2,2,2-trifloetan-1-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$ 456,15 m/z tìm được, 457,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d 8,34 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 - 8,17 (m,1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 2H), 2,96(s, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 1H).

Ví dụ 318: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-4-hydroxy-2-metyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-one.



(1R, 4R, 5S)-4-((3- (7-Aminothiazolo [5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-4-hydroxy-2-metyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng Chất trung gian 9 [2-(5-iodo-2-metylphenyl)thiazolo[5,4-d] pyrimidin-7-amin] và chất trung gian 175 [(1R, 4R, 5S)-4-etynyl-4-hydroxy-2-metyl-2-azabicyclo [3.1.0] hexan-3-one]. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}N_5O_2S$ 391,11 m/z tìm được 392,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 – 7,38 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,73 – 6,65 (m, 1H), 3,233,16 (m, 1H), 2,97 – 2,53 (m, 3H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,03 – 0,95 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,88-0,74 (m, 1H).

Ví dụ 319: (3*R*,5*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-metylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-dimetylpyrrolidin-2-one.



(3*R*,5*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-methylphenyl)ethynyl)-3-hydroxy-1,5-dimethylpyrrolidin-2-one được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự được mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng Chất trung gian 9 [2-(5-iodo-2-metylphenyl)thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-amine] và chất trung gian 168 [(3*R*,5*R*)-3-etynyl-3-hydroxy-1,5-dimetylpyrrolidin-2-one]. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}N_5O_2S$ 393,13 m/z tìm được 394,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,56 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Các hợp chất của sáng chế đã được thử nghiệm trong các xét nghiệm sinh học. Các kết quả của xét nghiệm enzym được trình bày trong Bảng 2 có tên là Kết quả xét nghiệm sinh học. Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình thu được.

Xét nghiệm 1

Ức chế tự động phosphoryl hóa hoạt tính tái tổ hợp NF-kappaB gây ra kinase (NIK/MAP3K14) ở người (AlphaScreen®)

Hoạt tính tự động phosphoryl hóa NIK/MAP3K14 được đo bằng cách sử dụng định dạng AlphaScreen® (αscreen) (Perkin Elmer). Tất cả các hợp chất được thử nghiệm được hòa tan trong đimetyl sulfoxit (DMSO) và các dung dịch pha loãng tiếp theo được thực hiện trong dung dịch đệm xét nghiệm. Nồng độ DMSO cuối là 0,7 % (thể tích/thể tích) trong xét nghiệm. Dung dịch đệm xét nghiệm là 50 mM Tris pH 7,5 chứa 1 mM

EGTA (etylen glycol tetraacetic axit), 1 mM DTT (đithiothreitol), 0,1 mM Na_3VO_4, 5 mM $MgCl_2$, và 0,01 % Tween® 20. Các xét nghiệm được thực hiện trong 384 giếng Proxiplate (Perkin Elmer). Bước ủ bao gồm hợp chất, 5 µM Adenosine-5'-triphosphate (ATP), và 1 nM NIK/MAP3K14. Quá trình ủ được bắt đầu bằng cách bổ sung enzym NIK/MAP3K14 được gắn thẻ GST, được thực hiện trong 2 giờ ở 25 °C và kết thúc bằng cách bổ sung chất đệm dừng có chứa kháng thể kháng phospho-IKK Ser176 / 180. Chất nhận protein A và các hạt cho Glutathione được thêm vào trước khi đọc bằng bộ đọc ®EnVision Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer). Tín hiệu thu được trong các giếng được chuẩn hóa bằng cách sử dụng hoạt tính cao (hoạt tính enzyme đầy đủ, 0,7 % DMSO) và thấp (không có hoạt tính của enzyme, 0,7 % DMSO, không ATP). IC50's được xác định bằng cách điều chỉnh một đường cong sigmoidal thành% ức chế kiểm soát so với nồng độ hợp chất Log10.

Xét nghiệm 2

Ảnh hưởng của các hợp chất lên mức p-IKK)α trong tế bào L363 (đa u tủy chuyển vị NIK

Tất cả các hợp chất được thử nghiệm được hòa tan và pha loãng trong DMSO, độ pha loãng 1: 3 cho 11 điểm trong đĩa tương thích Echo. 100 % DMSO đã được thêm vào cột 12 và 24 của đĩa để phục vụ như các đối chứng tín hiệu cao và thấp. Đĩa hợp chất này được sử dụng để phát hiện 20 nL hợp chất hoặc DMSO vào đĩa Greiner 384 giếng TC (781080). Nồng độ DMSO cuối là 0,3 % (v/v). Tế bào L363 của người (ATCC) được nuôi cấy trong môi trường RPMI1640 có bổ sung GlutaMax, các axit amin không thiết yếu, natri pyruvate và 10 % huyết thanh thai bò. Các tế bào được duy trì thường xuyên ở mật độ 0,2x106 tế bào / ml - 2x106 tế bào / mL ở 37 °C trong tủ ấm 5 % CO2 được làm ẩm. Các tế bào được phân tách hai lần một tuần để có được mật độ thấp. Ngày trước khi xét nghiệm, các tế bào được rửa hai lần trong HBSS (Dung dịch muối cân bằng của Hank), được tạo huyền phù lại trong môi trường Modified Eagle Medium (DMEM) của Dulbecco + 0,5 % IgG và BSA không có protease (Jackson Immuno Research Laboratories), +/- 250 ng/ml yếu tố hoạt hóa tế bào B của người tái tổ hợp (BAFF/BLyS/TNFSF13B) và được ủ qua đêm ở 37 °C trong môi trường CO2 5 % được làm ẩm (kích thích số lượng lớn có hoặc không có BAFF). Ngày kế tiếp, nồng độ tế bào được điều chỉnh thành $1x10^7$ tế bào /ml trong DMEM +/- 250 ng/ml BAFF +/-

10 µM MG132 được đưa vào đĩa 10 µl/ giếng vào trong hợp chất hoặc đĩa TC 384 giếng DMSO phát hiện. Tế bào được trải được ủ ở 37 °C trong môi trường CO_2 5 % được làm ẩm trong 6 giờ. Sau 6 giờ, các đĩa được lấy ra khỏi tủ ấm và quá trình ly giải tế bào đạt được bằng cách bổ sung 2,5 µl 5x đệm ly giải có chứa chất ức chế protease và phosphatase, sau đó lắc trên máy lắc đĩa ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Vào cuối quá trình ủ này, các tế bào đã ly giải được xử lý tuần tự và ủ với hỗn hợp hạt nhận và hạt cho theo quy trình của nhà sản xuất cho thử nghiệm tế bào huyền phù 2 lần ủ / 1 đĩa (AlphaLISA SureFire Ultra p-IKKa (Ser 176/180) Bộ kit xét nghiệm (Perkin Elmer). Các đĩa được đọc sử dụng EnVision® Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer). Trong thử nghiệm, đường cong phản ứng nồng độ cho mỗi hợp chất được chạy lặp lại. Tín hiệu thu được trong các giếng thử nghiệm được chuẩn hóa bằng cách sử dụng các đối chứng tín hiệu cao (tế bào được kích thích BAFF, DMSO, MG132) và tín hiệu thấp (tế bào không được kích thích, DMSO). Để xác định IC_{50}, đường cong sigmoid được trang bị cho đồ thị của% ức chế so với nồng độ hợp chất Log_{10}.

Bảng 2 bên dưới cung cấp dữ liệu IC_{50} cho một số hợp chất theo sáng chế về ức chế NIK.

Bảng 2-Kết quả xét nghiệm sinh học

Ví dụ	IC_{50} xét nghiệm 1 (nM)	IC_{50} xét nghiệm 2 (nM)
1	≤0,5	3,7
2	160	>5000
3	0,7	28
4	0,8	5,4
5	230	1560
6	0,6	12
7	170	2300
8	≤0,5	3,3
9	72	670
10	≤0,5	8,1
11	83	2060

12	≤0,5	3
13	≤0,5	2,8
14	≤0,5	18
15	0,9	50
16	0,7	57
17	≤0,5	5,9
18	0,9	61
19	≤0,5	9,9
20	1,2	55
21	22	590
22	4,3	480
23	10	260
24	260	4030
25	2,1	180
26	1,2	58
27	7,8	240
28	≤0,5	0,7
29	4,1	45
30	60	1190
31	23	550
32	≤0,5	12
33	4,5	620
34	≤0,5	52
35	15	700
36	1,9	200
37	0,6	35
38	0,7	40
39	≤0,5	9
40	0,7	210
41	68	>5000
42	1,3	29
43	0,9	60
44	43	NT

45	≤0,5	17
46	2030	NT
47	42	1600
48	≤0,5	16
49	2,5	130
50	≤0,5	17
51	1,0	480
52	2,5	110
53	2,0	49
54	10	280
55	≤0,5	29
56	2,0	36
57	1,3	35
58	0,7	15
59	740	>5000
60	0,8	27
61	4,0	170
62	≤0,5	22
63	1,4	140
64	31	730
65	1,0	48
66	≤0,5	4,5
67	11	350
68	55	>5000
69	1,0	150
70	26	2210
71	4220	>5000
72	8,0	910
73	1730	>5000
74	56	2950
75	1,3	84
76	2,3	66
77	>5000	>5000

78	840	>5000
79	590	>5000
80	28	4000
81	11	1980
82	31	2000
83	≤0,5	3,2
84	≤0,5	5,5
85	0,7	6,1
86	≤0,5	7,7
87	≤0,5	6
88	4,7	400
89	2,3	590
90	≤0,5	70
91	≤0,5	17
92	6,6	480
93	≤0,5	6,5
94	≤0,5	4,2
95	0,8	28
96	29	>5000
97	0,8	46
98	1,5	38
99	≤0,5	12
100	≤0,5	6,1
101	1,2	26
102	≤0,5	11
103	≤0,5	5,8
104	1,3	280
105	0,6	64
106	14	1450
107	52	>5000
108	7,6	>5000
109	13	>5000
110	≤0,5	11

111	1,2	160
112	≤0,5	4,8
113	≤0,5	92
114	≤0,5	120
115	≤0,5	42
116	0,9	47
117	≤0,5	33
118	≤0,5	1,5
119	0,7	43
120	≤0,5	21
121	0,7	42
122	≤0,5	2,3
123	≤0,5	4
124	≤0,5	7,7
125	≤0,5	18
126	0,9	820
127	≤0,5	12
128	0,6	28
129	≤0,5	12
130	0,7	58
131	≤0,5	47
132	46	730
133	6,8	400
134	≤0,5	150
135	5,7	140
136	0,7	60
137	≤0,5	9,3
138	≤0,5	9,6
139	2,9	22
140	≤0,5	6,2
141	16	2450
142	350	>5000
143	420	>5000

144	2290	>5000
145	3,6	280
146	≤0,5	2,7
147	≤0,5	14
148	1,4	370
149	≤0,5	17
150	4,7	320
151	0,7	28
152	3,8	200
153	0,8	47
154	620	>5000
155	≤0,5	6,1
156	1,1	16
157	3790	>5000
158	1930	>5000
159	1,3	130
160	2,4	19
161	7,0	78
162	>5000	>5000
163	350	>5000
164	0,7	78
165	120	>5000
166	4700	>5000
167	12	3470
168	2,2	4,2
169	1210	>5000
170	0,8	22
171	4,0	180
172	20	400
173	12	180
174	830	>5000
175	2,4	230
176	1,4	81

177	5,1	66
178	18	820
179	1170	>5000
180	410	>5000
181	>5000	>5000
182	1,2	74
183	≤0,5	6,6
184	≤0,5	9,9
185	11	1520
186	710	>5000
187	3,8	190
188	1,0	23
189	1,8	71
190	1830	>5000
191	15	2980
192	1110	>5000
193	2370	>5000
194	1,0	8,3
195	21	1130
196	4,4	250
197	6,3	380
198	1310	>5000
199	1590	>5000
200	29	3190
201	4030	>5000
202	1,0	280
203	1,2	100
204	21	1060
205	4880	>5000
206	3,5	160
207	180	>5000
208	≤0,5	12
209	110	>5000

210	0,8	45
211	2,2	>5000
212	0,7	59
213	18	1080
214	320	>5000
215	16	900
216	≤0,5	8,5
217	0,9	77
218	78	>5000
219	240	>5000
220	1,3	65
221	630	>5000
222	4,2	390
223	190	>5000
224	250	>5000
225	6,1	600
226	42	1400
227	23	540
228	4,8	300
229	110	1910
230	15	350
231	340	>5000
232	5,7	210
233	520	>5000
234	1800	>5000
235	2950	>5000
236	57	1370
237	9,2	240
238	34	73
239	1,5	69
240	21	570
241	56	930
242	7,4	320

243	14	670
244	4,9	240
245	40	1190
246	23	3790
247	850	>5000
248	3340	>5000
249	7,3	470
250	7,9	130
251	86	560
252	31	>2000
253	0,4	5,1
254	230	1330
255	0,7	15
256	350	4150
257	44	2460
258	210	450
259	39	65
260	110	2740
261	0,7	7,7
262	7,9	220
263	600	4350
264	74	660
265	1,9	28
266	680	3700
267	385	2825
268	65	585
269	990	3850
270	26	1000
271	4,2	44
272	59	1960
273	2,7	27
274	1930	>5000
275	300	>5000

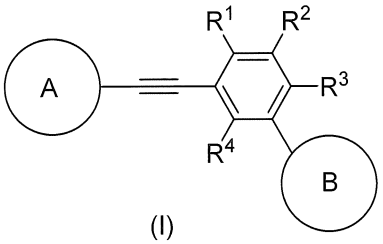
276	≤0,5	8,9
277	0,7	13
278	170	>5000
279	1510	>5000
280	45	720
281	0,9	7,7
282	5,6	205
283	0,6	1,4
284	0,7	2,8
285	1,7	12
286	0,9	3,1
287	44	>5000
288	0,9	16
289	1,4	NT
290	NT	NT
291	54	1390
292	22	660
293	>5000	>5000
294	390	2460
295	3,1	18
296	≤0,5	6,9
297	1,9	31
298	0,8	24
299	1,7	12
300	1,2	39
301	4,5	48
302	≤0,5	4,5
303	0,9	11
304	0,6	15
305	2,2	64
306	1,9	26
307	1,6	40
308	6,8	190

309	≤0,5	9,7
310	0,7	13
311	≤0,5	3,6
312	0,8	11
313	3,1	231
314	2,9	14
315	5,0	nt
316	0,9	9,5
317	0,6	nt
318	1,0	nt
319	1,5	nt

nt cho biết hợp chất không được thử nghiệm trong xét nghiệm đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó



(I) ,

trong đó

R^1 là H hoặc $-CH_3$;

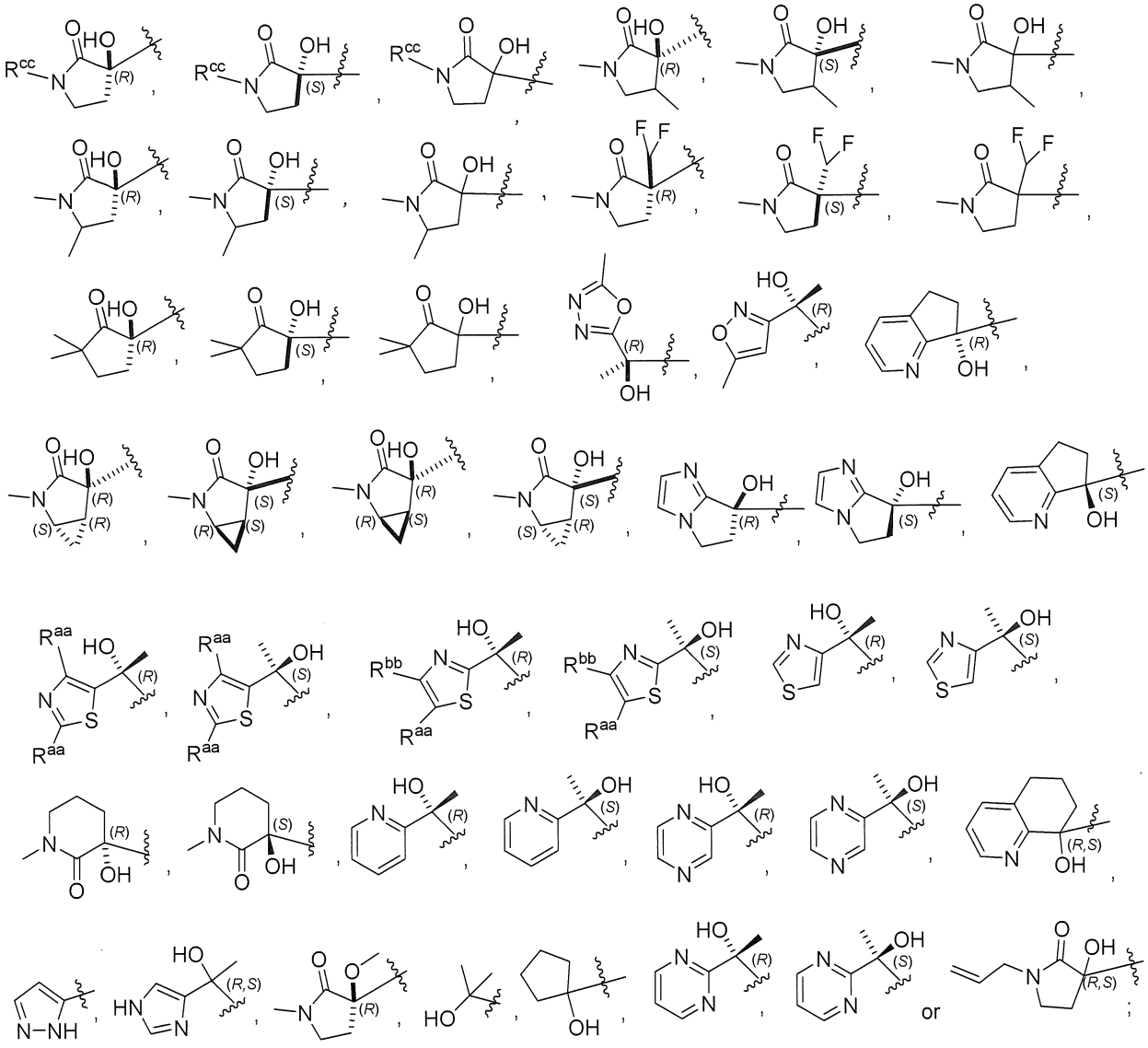
R^2 là H hoặc $-CH_3$;

R^3 là H, $-C_1$-C_5alkyl, $-OCH_3$, hoặc -O-C_1-C_3haloalkyl;

R^4 là H hoặc $-CH_3$;

nhóm chức

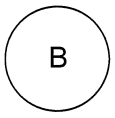
là

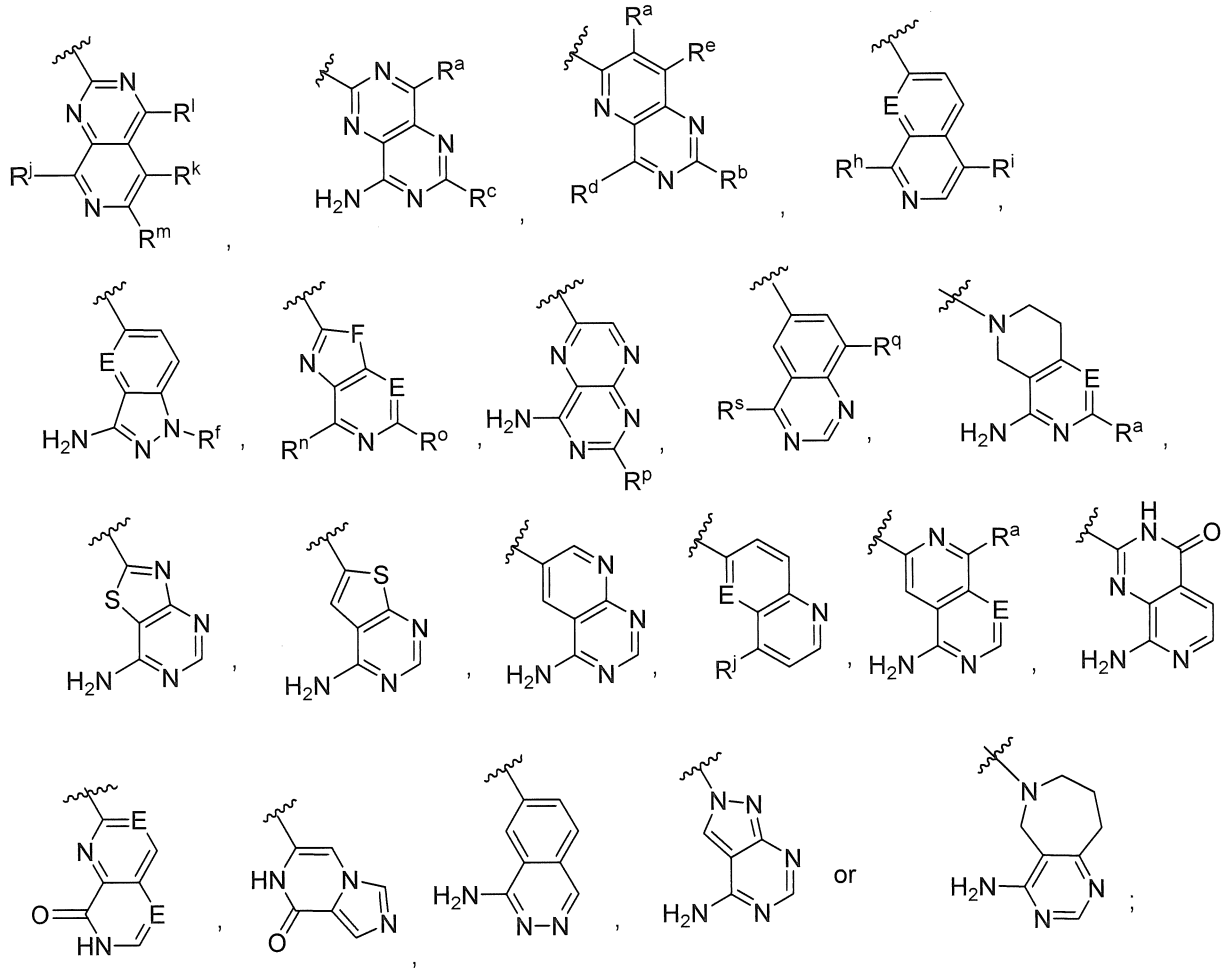


R^{aa} là H hoặc -CH_3;

R^{bb} là H, -CH_3 hoặc -CF_3;

R^{cc} là -CH_3, -CD_3 hoặc -CH_2CF_3;

nhóm chức  là



E là N hoặc CH;

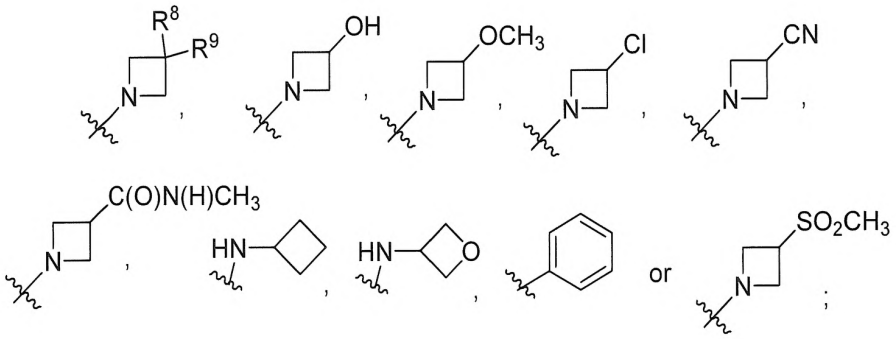
F là O, S, NH hoặc NCH_3;

R^a là H hoặc $-CH_3$;

R^b là H, D, -OH, F, $-C_1$-C_5alkyl, $-CH_2OCH_3$, $-C_1$-C_5haloalkyl, $-NH_2$, xyclopropyl, hoặc $-CH_2OH$;

R^c là H, D hoặc $-CH_3$;

R^d là H, -CN, -CF_3, -C_1-C_5alkyl, -C_3-C_6xycloalkyl, -O-C_1-C_3alkyl, -N(R^6)R^7,

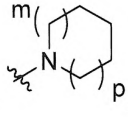


trong đó

R^6 là H hoặc -C_1-C_3alkyl;

R^7 là H, -C_1-C_3alkyl, -SO_2CH_3, -$COCH_3$, -C_1-C_4haloalkyl hoặc -CH_2CN,

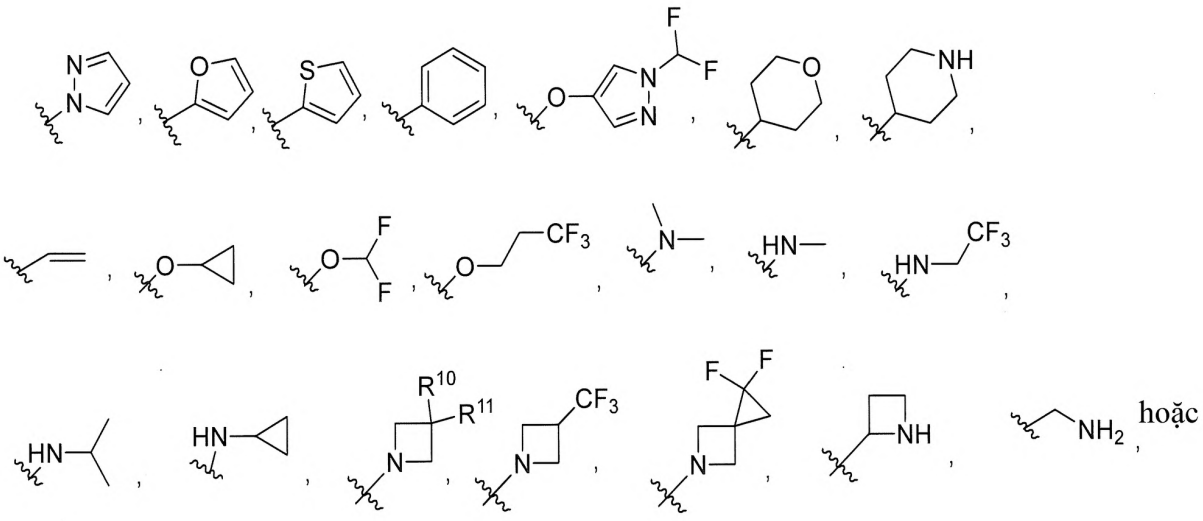
hoặc R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành

nhóm chức  , trong đó m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1;

R^8 là H, F hoặc -C_1-C_3alkyl;

R^9 là H, F hoặc -C_1-C_3alkyl;

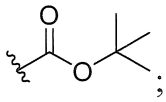
R^e là H, -CD_3, Br, -C_1-C_5alkyl, -C_3-C_6xycloalkyl,

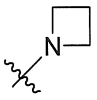


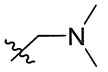
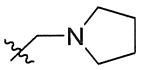
-C_1-C_5alkyl được thế bởi 1 đến 3 nhóm R^g, trong đó R^g là -NH_2, hoặc F;

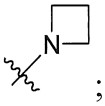
R^{10} là H hoặc F;

R^{11} là H hoặc F;

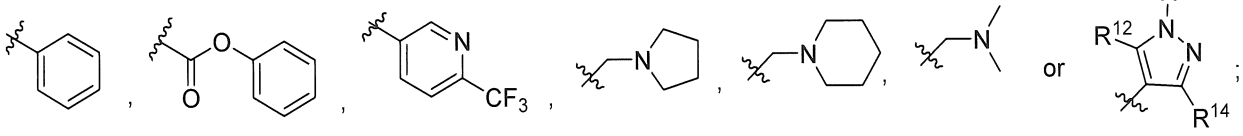
R^f là H, $-CH_3$ hoặc  ;

R^h là $-CH_3$, $-NH_2$ hoặc  ;

R^i là H, $-CH_3$, -CN, Br,  or  ;

R^j là $-NH_2$ hoặc  ;

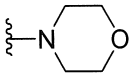
R^k là H, $-CF_3$, I, Cl, Br, -CN, $-C_1$-C_6alkyl,

 ;

R^{12} là H hoặc $-CH_3$;

R^{13} là H, $-CH_3$, $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_3CN$, hoặc $-(CH_2)_2NH_2$;

R^{14} là H hoặc $-CH_3$;

R^l là H, $-C_1$-C_4alkyl, $-CF_3$, , , hoặc  ;

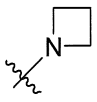
R^m là H hoặc $-CH_3$;

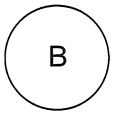
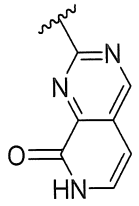
R^n là $-NH_2$;

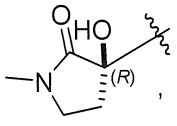
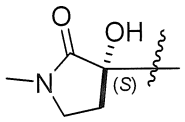
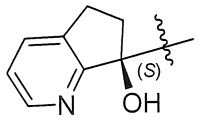
R^o là H hoặc $-CH_3$;

R^p là H hoặc $-CH_3$;

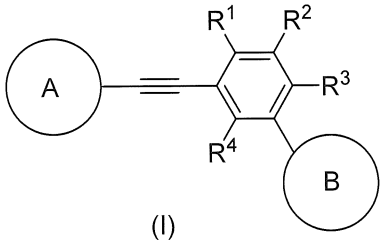
R^q là H, -CN, F, Cl, $-OCH_3$, $-CF_3$, hoặc $-CH_3$; và

R^s là $-NH_2$ hoặc  ;

miễn là khi nhóm chức  là  và mỗi R^1, R^2, R^3 và R^4 là H, thì

nhóm chức là  ,  , or  .

2. Hợp chất có Công thức (I) theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó,



(I) ,

trong đó

i)

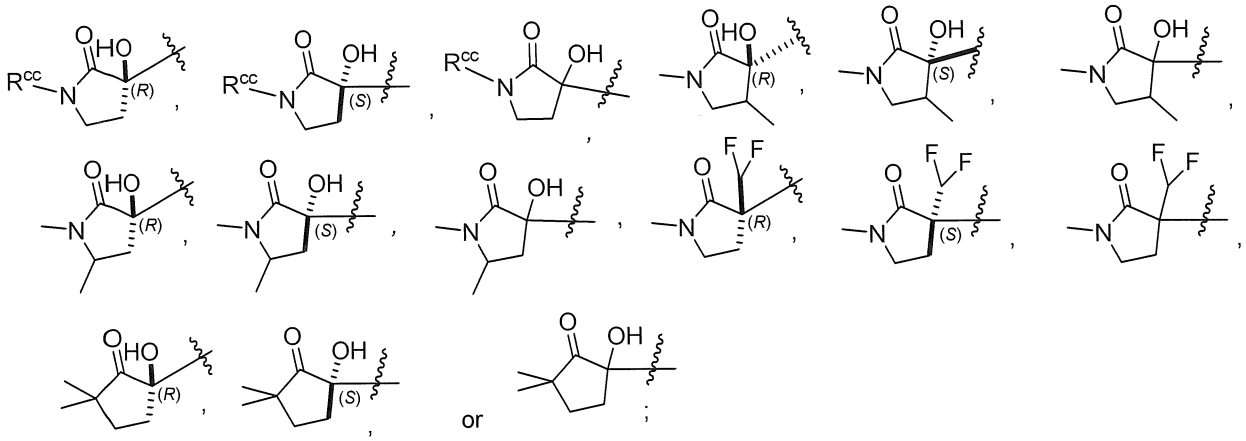
R^1 là H hoặc -CH_3;

R^2 là H hoặc -CH_3;

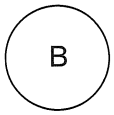
R^3 là H, -C_1-C_5alkyl, -OCH_3, hoặc -O-C_1-C_3haloalkyl;

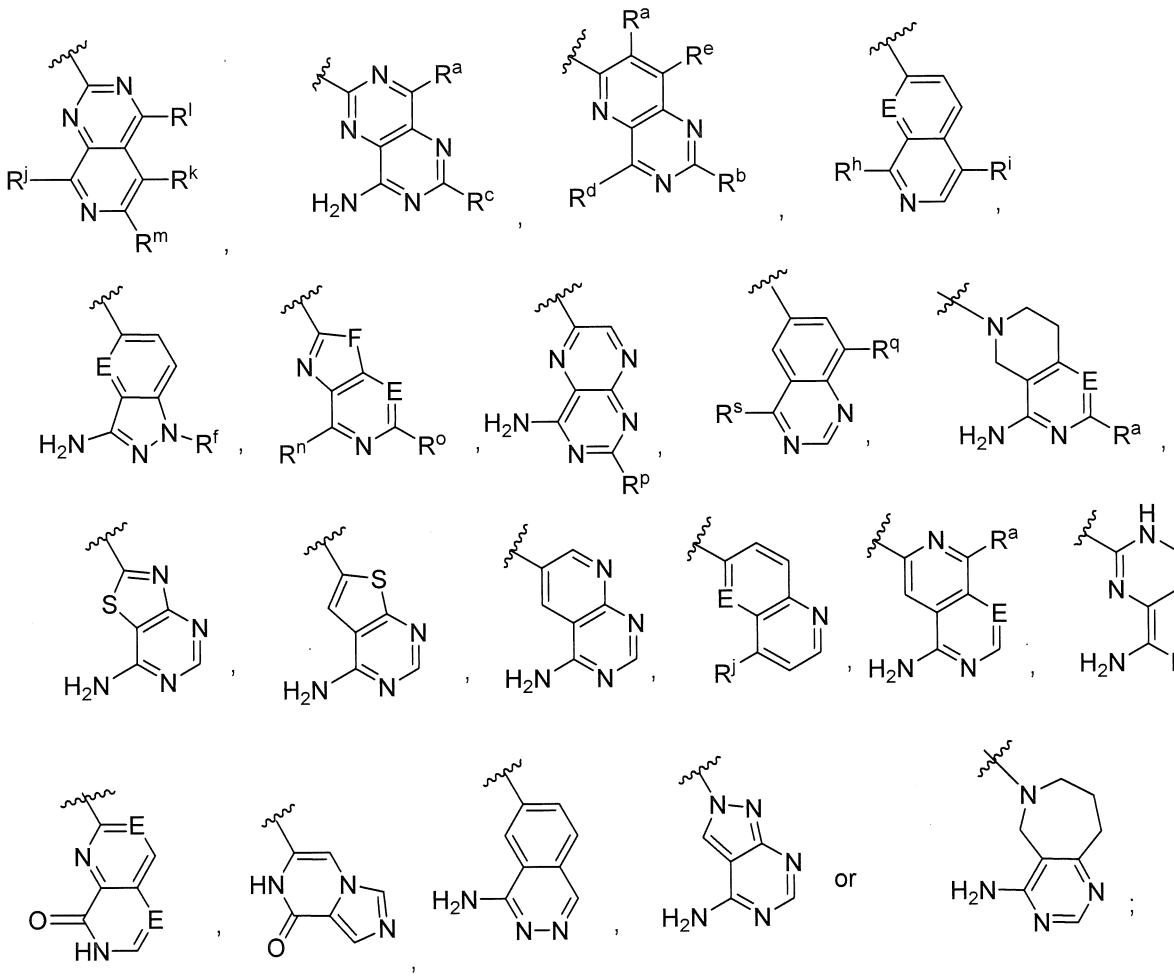
R^4 là H hoặc -CH_3;

nhóm chức là



R^{cc} là $-CH_3$, $-CD_3$ hoặc $-CH_2CF_3$;

nhóm chức  là



E là N hoặc CH;

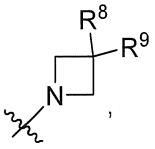
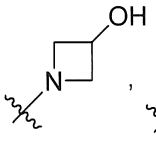
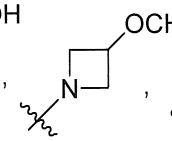
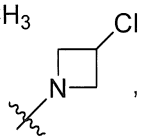
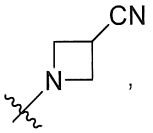
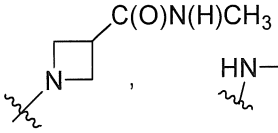
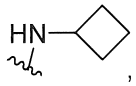
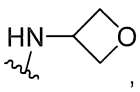
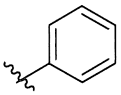
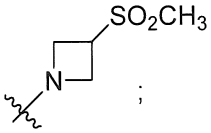
F là O, S, NH hoặc NCH_3;

R^a là H hoặc $-CH_3$;

R^b là H, D, -OH, F, $-C_1$-C_5alkyl, $-CH_2OCH_3$, $-C_1$-C_5haloalkyl, $-NH_2$, xyclopropyl, hoặc $-CH_2OH$;

R^c là H, D hoặc $-CH_3$;

R^d là H, -CN, $-CF_3$, $-C_1$-C_5alkyl, $-C_3$-C_6xycloalkyl, -O-C_1-C_3alkyl, $-N(R^6)R^7$,

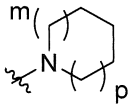









or


trong đó

R^6 là H hoặc $-C_1$-C_3alkyl;

R^7 là H, $-C_1$-C_3alkyl, $-SO_2CH_3$, $-COCH_3$, $-C_1$-C_4haloalkyl hoặc $-CH_2CN$,

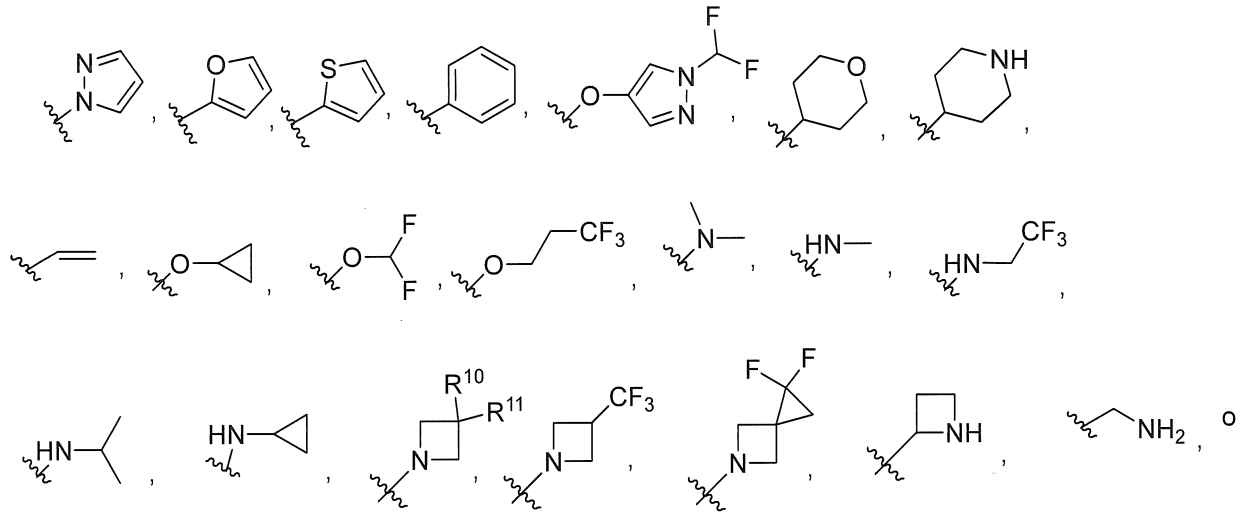
hoặc R^6 và R^7 đi cùng với nitơ gắn với chúng để tạo thành

nhóm chức  , trong đó m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1;

R^8 là H, F hoặc $-C_1$-C_3alkyl;

R^9 là H, F hoặc $-C_1$-C_3alkyl;

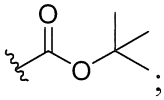
R^e là H, $-CD_3$, Br, $-C_1$-C_5alkyl, $-C_3$-C_6xycloalkyl,

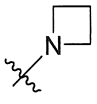


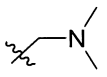
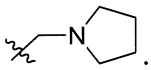
-C_1-C_5alkyl được thế bởi 1 đến 3 nhóm R^g, trong đó R^g là -NH_2, hoặc F;

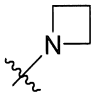
R^{10} là H hoặc F;

R^{11} là H hoặc F;

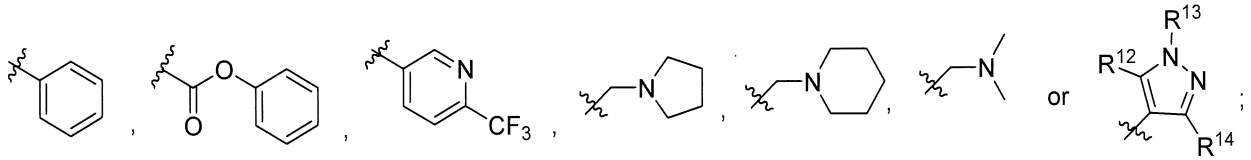
R^f là H, -CH_3 hoặc  ;

R^h là -CH_3, -NH_2 hoặc  ;

R^i là H, -CH_3, -CN, Br,  or  ;

R^j là -NH_2 hoặc  ;

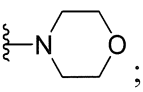
R^k là H, -CF_3, I, Cl, Br, -CN, -C_1-C_6alkyl,



R^{12} là H hoặc -CH_3;

R^{13} là H, -CH_3, -$CH_2(C)(CH_3)_2OH$, -$(CH_2)_3CN$, hoặc -$(CH_2)_2NH_2$;

R^{14} là H hoặc -CH_3;

R^l là H, -C_1-C_4alkyl, -CF_3, , , hoặc  ;

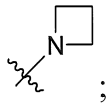
R^m là H hoặc -CH_3;

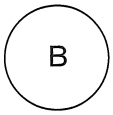
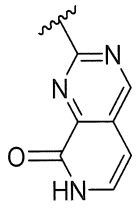
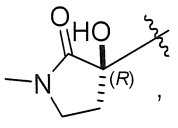
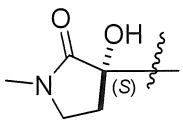
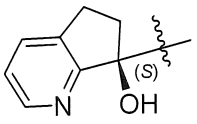
R^n là $-NH_2$;

R^o là H hoặc $-CH_3$;

R^p là H hoặc $-CH_3$;

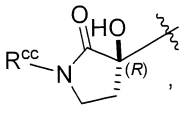
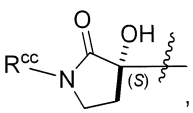
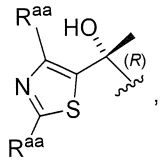
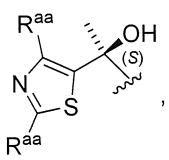
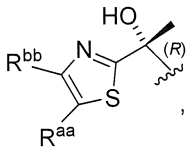
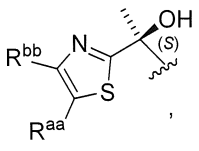
R^q là H, -CN, F, Cl, $-OCH_3$, $-CF_3$, hoặc $-CH_3$; và

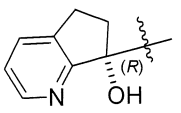
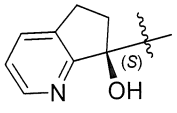
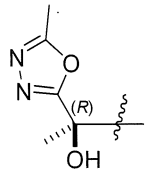
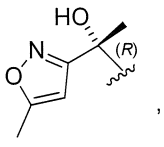
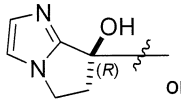
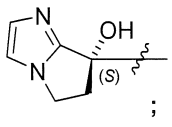
R^s là $-NH_2$ hoặc  ;

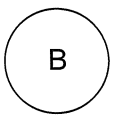
miễn là khi nhóm chức  là  và mỗi R^1, R^2, R^3 và R^4 là H, thì nhóm chức là  ,  , or  ; hoặc:

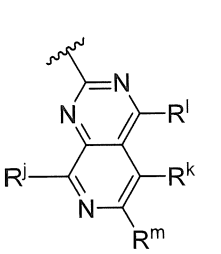
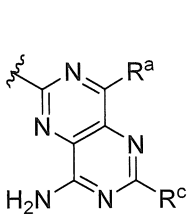
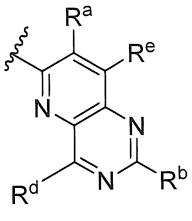
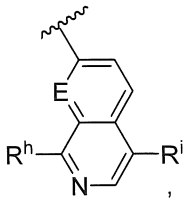
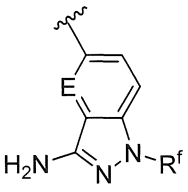
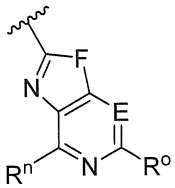
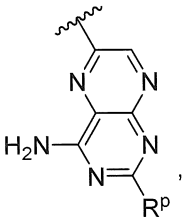
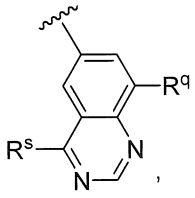
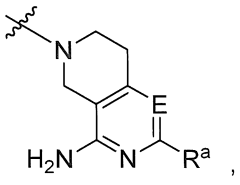
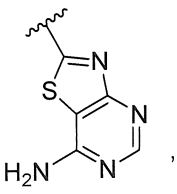
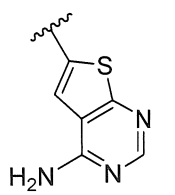
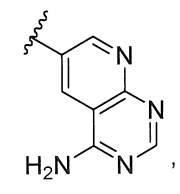
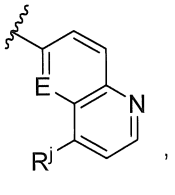
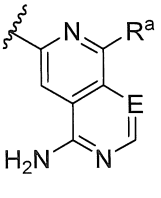
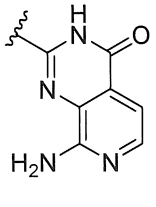
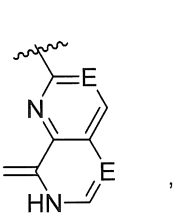
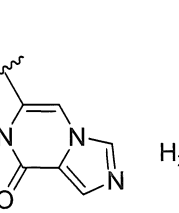
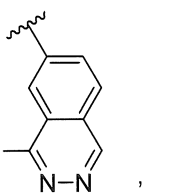
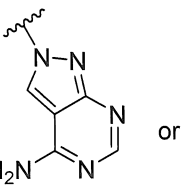
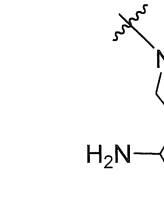
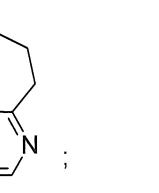
ii)

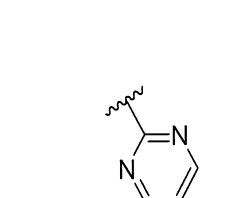
nhóm chức là

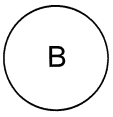
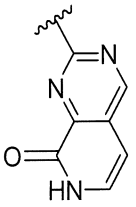
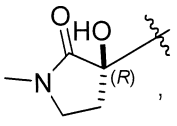
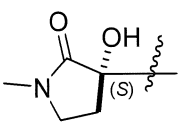
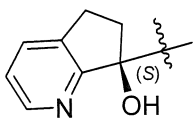
 ,  ,  ,  ,  , 

 ,  ,  ,  ,  , or  ;

và nhóm chức  là

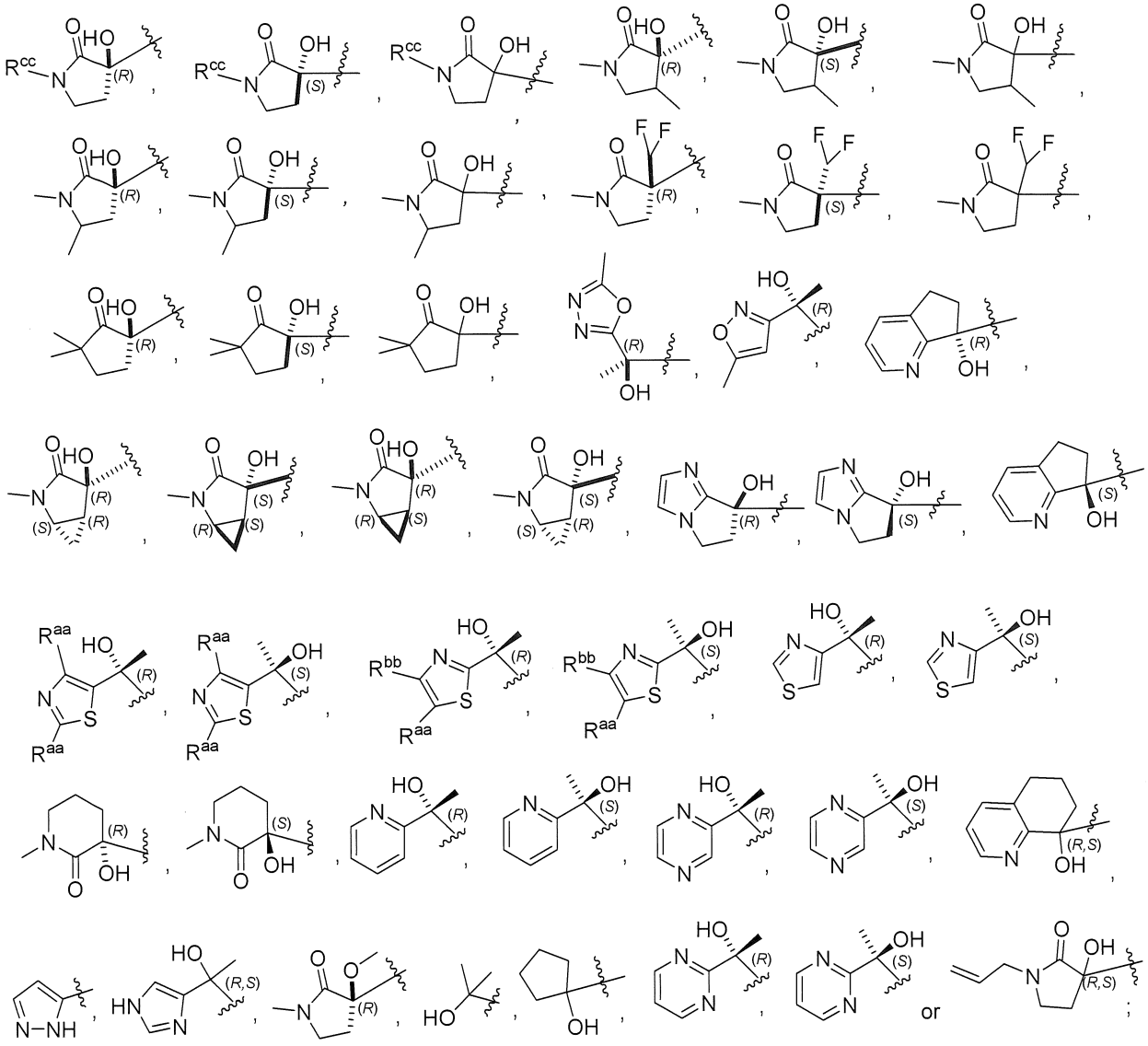
























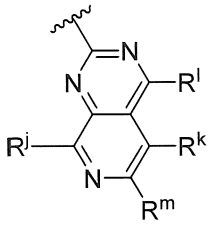
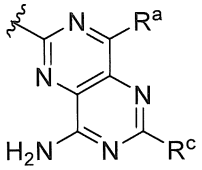
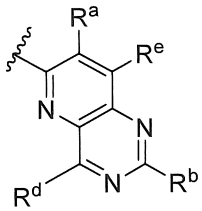
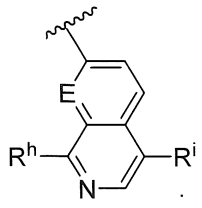
miễn là khi nhóm chức  đã nêu là  và R^1, R^2, R^3 và R^4 là H, thì nhóm chức là  ,  , hoặc  ; hoặc:

iii)

nhóm chức (A) là



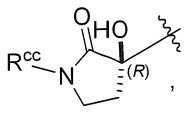
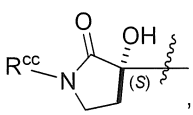
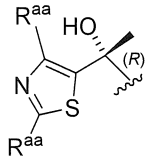
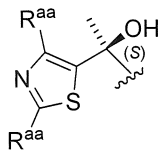
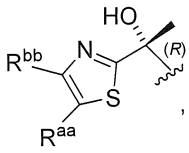
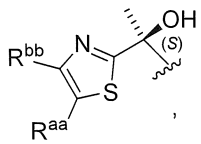
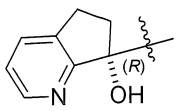
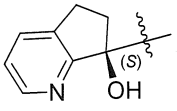
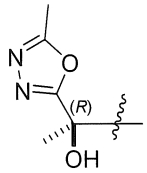
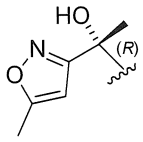
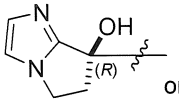
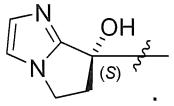
và nhóm chức (B) là

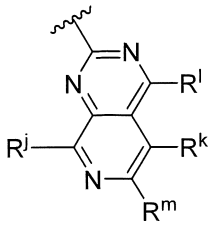
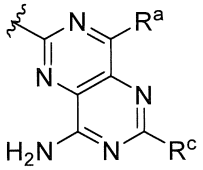
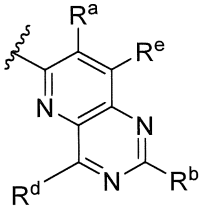
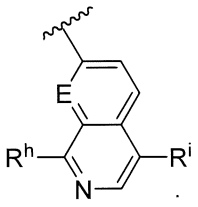
; hoặc:

iv)

nhóm chức A là

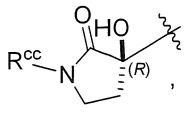
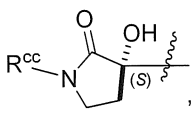
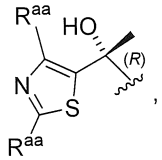
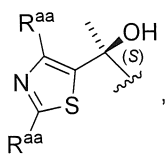
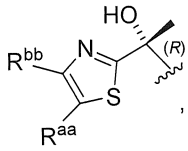
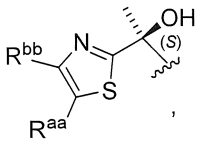
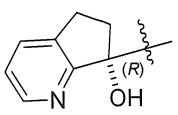
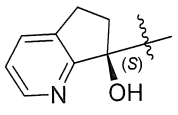
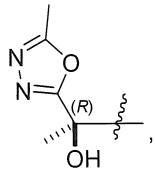
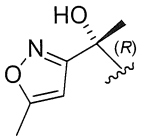
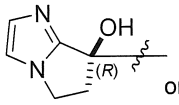
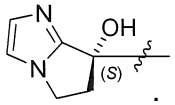
và nhóm chức B là

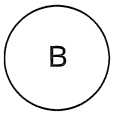
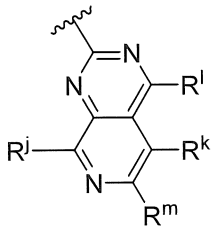
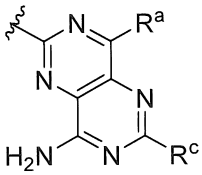
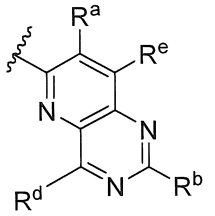





hoặc:

v)

nhóm chức là












or

;

và nhóm chức  là 

or

;

hoặc:

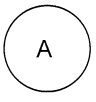
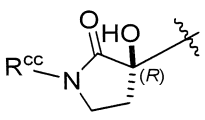
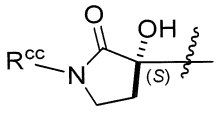
vi)

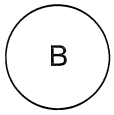
R^1 là H;

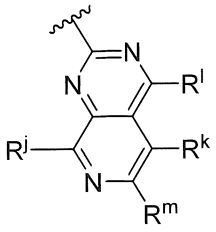
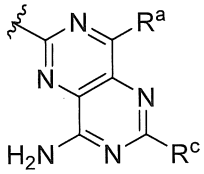
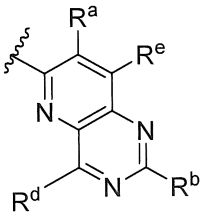
R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H;

nhóm chức  là 
or

;

và nhóm chức  là

 ,  or  ; hoặc:

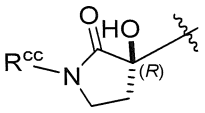
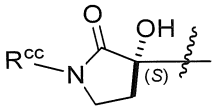
vii)

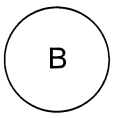
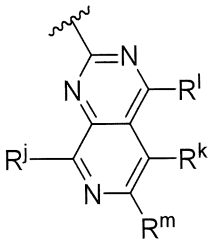
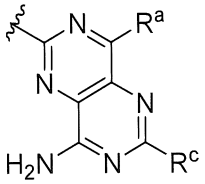
R^1 là H;

R^2 là H;

R^3 là H hoặc -C_1-C_5alkyl;

R^4 là H;

nhóm chức là  or  ;

và nhóm chức  là  or  ; hoặc:

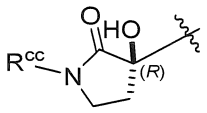
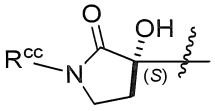
viii)

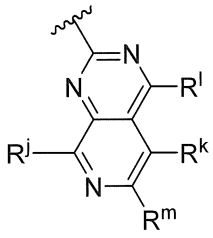
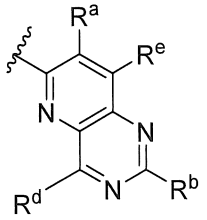
R^1 là H;

R^2 là H;

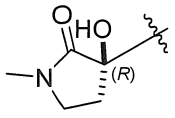
R^3 là H hoặc -C_1-C_5alkyl;

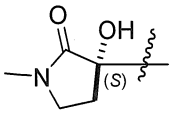
R^4 là H;

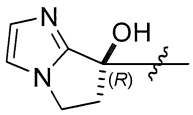
nhóm chức (A) là  or  ;

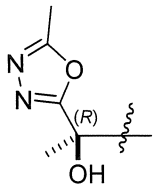
và nhóm chức (B) là  or  .

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó nhóm chức (A) là:

a)  ; hoặc:

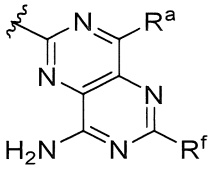
b) là  ; hoặc:

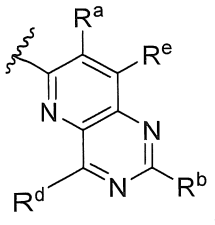
c) là  ; hoặc:

d) là  .

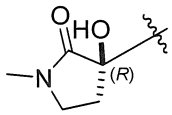
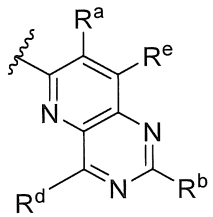
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó,

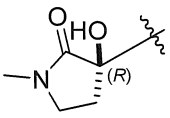
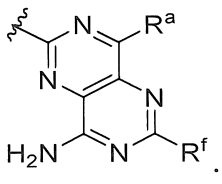
trong đó nhóm chức (B) là:

a)  ; hoặc:

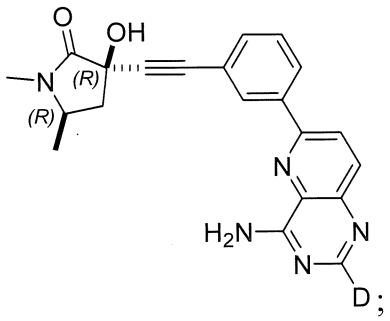
b) là  .

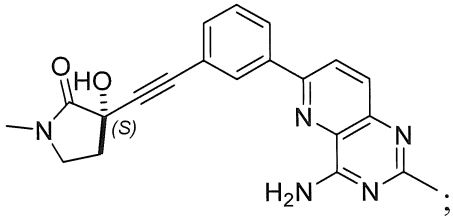
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

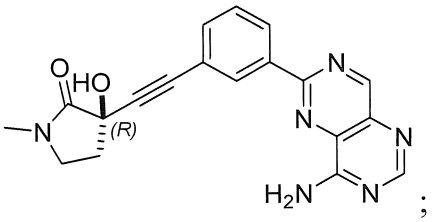
a) nhóm chức A là  và nhóm chức B là  ; hoặc:

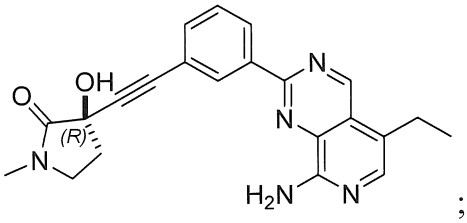
b) nhóm chức A là  và nhóm chức B là  .

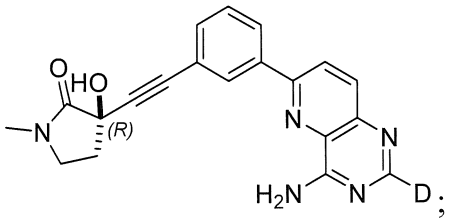
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất đó được chọn từ

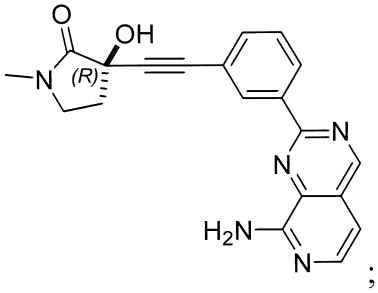
(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1,5-dimethylpyrrolidin-2-có công thức  ;

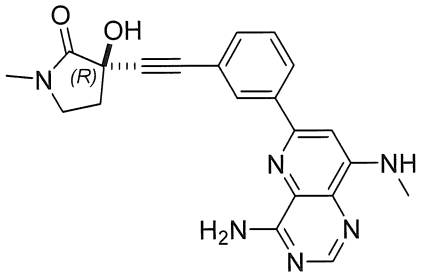
(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

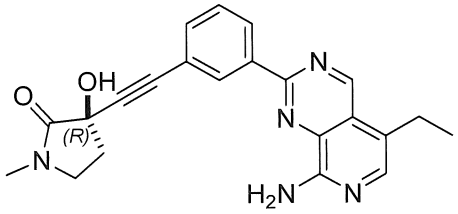
(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-có công thức  ;

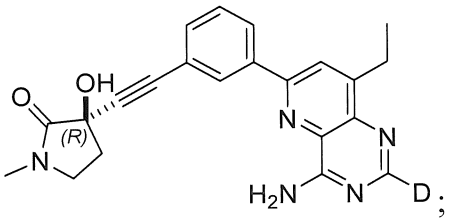
(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-ethylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

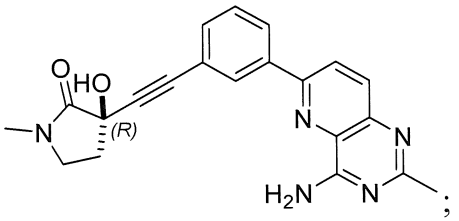
(*R*)-3-((3-(4-Aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

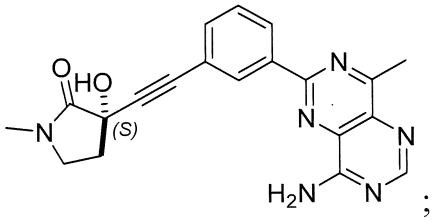
(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-có công thức  ;

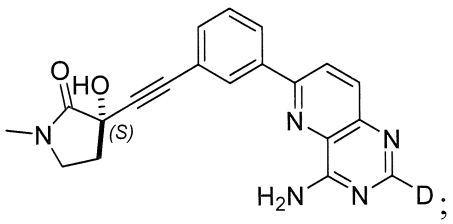
(*R*)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(methylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl]phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-có công thức  ;

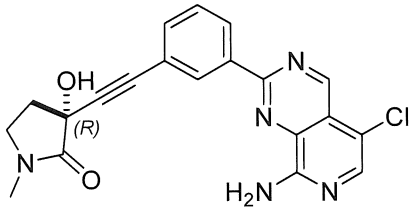
(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-ethylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

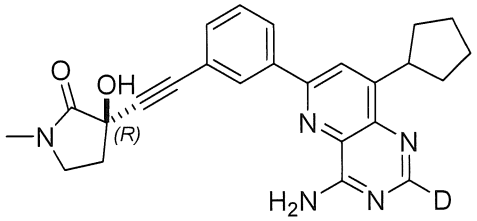
(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-ethylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

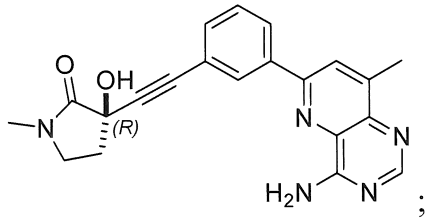
(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

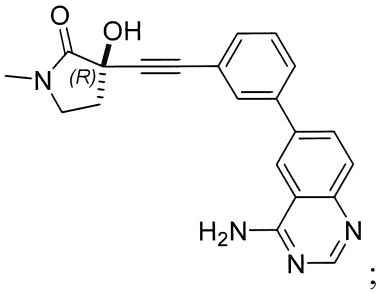
(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-methylpyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

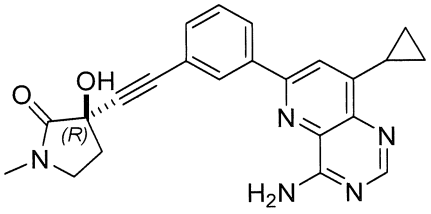
(*S*)-3-((3-(4-Aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

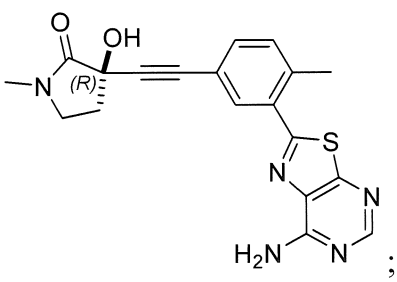
(R)-3-((3-(8-Amino-5-chloropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopentylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

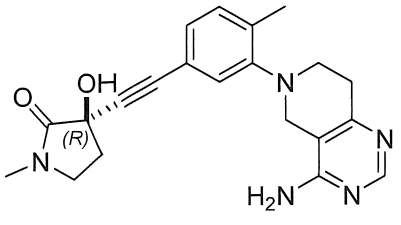
(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

(*R*)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-có công thức  ;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-xyclopropylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

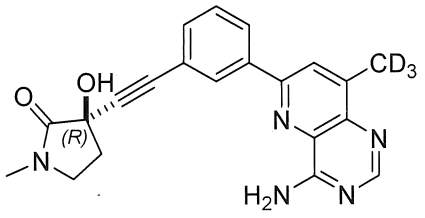
(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-methylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ;

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-yl)-4-methylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức



;

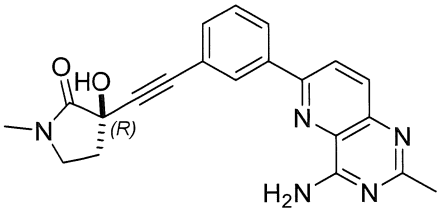
(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(methyl-d_3)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức



; và các muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất đó được chọn từ

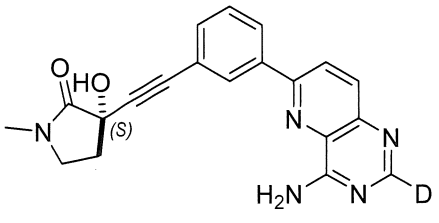
(*R*)-3-((3-(4-Amino-2-methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức



; và các muối dược dụng của nó.

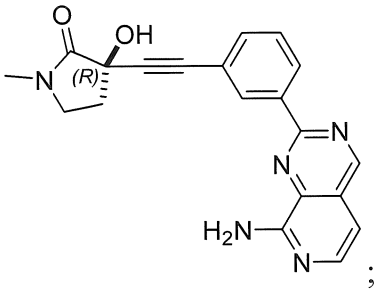
8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất đó được chọn từ

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-*d*)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức

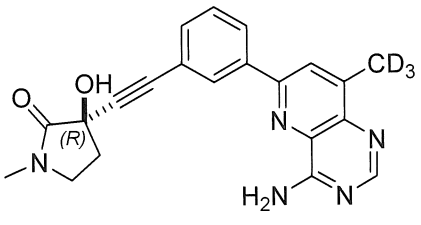


; và các muối dược dụng của nó.

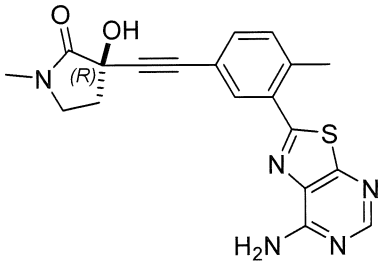
9. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất đó được chọn từ

(*R*)-3-[2-[3-(8-Aminopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenyl]etynyl]-3-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-có công thức  ; và các muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất đó được chọn từ

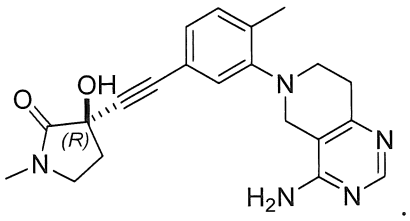
(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(methyl-d_3)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  ; và các muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất đó được chọn từ

(*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-methylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức  .

12. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất đó được chọn từ

(*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-yl)-4-methylphenyl)etynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-có công thức



13. Dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu để trị liệu của ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12.